



www.visitplzen.eu

ZAZNĚLO NA

11. konferenci
Neurologie
pro praxi v Plzni

Parkhotel Congress Center Plzeň

29.–30. 1. 2024

www.solen.cz | Suppl. B | ISBN 978-80-7471-490-0 | 2024

25 SOLEN
let s vámi

Obsah

- 4** Selektivní imunorekonstituční léčba roztroušené sklerózy
- 7** Koncepty sledování aktivity roztroušené sklerózy
- 11** Novinky v léčbě myastenia gravis
- 15** Metodické pokyny v léčbě neuropatické bolesti, tapentadol hydrochlorid a jeho indikace

TIRÁŽ

Zaznělo na 11. konferenci Neurologie pro praxi v Plzni

Vychází jako supplementum časopisu Neurologie pro praxi.

Na základě sdělení, která zazněla na 11. konferenci Neurologie pro praxi v Plzni, texty na str. 4–14 zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová a na str. 15–16 doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Obchodní oddělení: Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, Mgr. Tereza Krejčí, krejci@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2024

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 978-80-7471-490-0

Neurol. praxi. 2024;25(Suppl. B)



ZAZNĚLO NA

**11. konferenci
Neurologie
pro praxi v Plzni**

Parkhotel Congress Center Plzeň

29.–30. 1. 2024

www.solen.cz | Suppl. B | ISBN 978-80-7471-490-0 | 2024



Selektivní imunorekonstituční léčba roztroušené sklerózy

Přednášel: MUDr. Marek Peterka (Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň)

Výhody selektivní rekonstituce získané imunity kladribinem u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) rozebral na 11. konferenci Neurologie pro praxi, která proběhla v Plzni na přelomu ledna a února 2024, MUDr. Marek Peterka. Jak uvedl, léčbu RS lze rozdělit na chronickou udržovací, včetně její eskalace, a imunorekonstituční pulzní léčbu. Imunitní rekonstituční terapie (IRT) navozuje dlouhodobou kvalitativní změnu imunitního systému a může eliminovat potřebu trvalého užívání léčby. Kladribin je jediným zástupcem IRT roztroušené sklerózy se selektivním potlačením získané imunity, která se uplatňuje v patofyziologii RS, a to při zachování funkcí vrozené imunity. Výhodou tohoto mechanismu účinku oproti neselektivní IRT je zachování imunokompetence a minimalizace rizika vzniku autoimunitních onemocnění. U kladribinu bylo prokázáno dlouhodobé snížení počtu paměťových B lymfocytů a rychlá rekonstituce naivních B lymfocytů a menší pokles CD4+ a CD8+ T lymfocytů, což umožňuje kromě obrany proti infekcím také zachování postvakcinační odpovědi. Kladribin představuje pohodlnou léčbu podávanou perorálně ve 2 pulzech maximálně dvakrát 5 dní první a druhý rok léčby s možností opakování tohoto cyklu léčby po 4 letech u podskupiny nemocných při známkách aktivity choroby. Léčba kladribinem nevyžaduje žádné specifické monitorování, potřebná je pouze profylaxe virostatiky u pacientů s lymfopenií 4. stupně z důvodu rizika herpetických infekcí. Kladribin umožňuje také jasné plánování těhotenství. Mění se úhradové podmínky pomalu směřují v souladu s nejnovějšími důkazy ke změně strategie léčby RS od eskalačního přístupu přes rychlou eskalaci léčby k zahájení terapie vysoce účinnými chorobu modifikujícími léky hned po stanovení diagnózy.

Klasifikace choroby modifikující léčby roztroušené sklerózy

Chorobu modifikující léčbu (DMT) roztroušené sklerózy (RS) lze rozdělit podle nové klasifikace na skupinu udržovací terapie a skupinu imunorekonstituční terapie. Do první skupiny spadají přípravky pro chronickou udržovací terapii nebo její eskalaci, které ovlivňují imunitní systém jen v průběhu probíhající léčby. Patří sem terapie vedoucí ke kontinuální imunomodulaci – interferon β a glatiramer acetát a potenciálně neimunosupresivní teriflunomid a terapie vedoucí ke kontinuální imunosupresi – natalizumab, ocrelizumab, fingolimod a dimethyl fumarát. Imunitní rekonstituční terapie (IRT) je pulzní léčba vedoucí k dlouhodobé kvalitativní změně imunitního systému, která může eliminovat potřebu dalšího trvalého užívání léčby. Rozděluje se na selektivní IRT, která ovlivňuje pouze získaný imunitní systém – kladribin, a neselektivní IRT, která ovlivňuje získanou i vrozenou imunitu – alemtuzumab, mitoxantron, autologní transplanatce krvetvorných buněk (1).

Imunorekonstituční terapie

Cílem rekonstituce imunitního systému při léčbě RS je přenastavit imunitní systém tak, aby nepoškozoval tělu vlastní tkáň, ale zároveň plnil svou fyziologickou funkci – ochranu organismu před cizorodými látkami z vnitřního i vnějšího prostředí. Selektivní imunorekon-

stituce navozuje přenastavení pouze získané/adaptivní imunity, tedy části imunitního systému, která je rozhodujícím způsobem zodpovědná za patologické děje u RS, a minimálně ovlivňuje správně fungující vrozenou složku imunitního systému. V imunopatogenezi RS se uplatňuje adaptivní imunitní systém reprezentovaný autoreaktivními T lymfocyty, B lymfocyty produkujícími protilátky a přirozenými zabíječi.

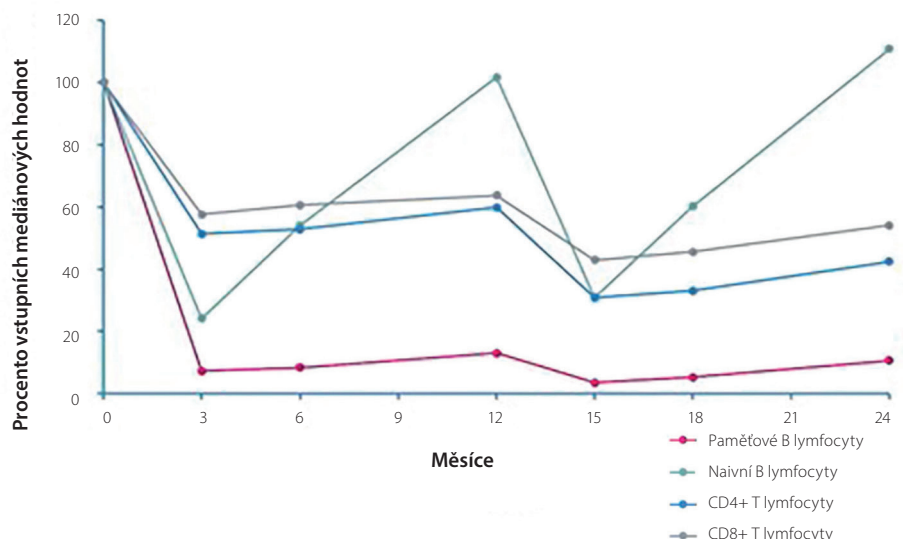
Principem selektivní imunorekonstituční léčby kladribinem je redukce, repopulace a rekonstituce buněk adaptivního imunitního systému. Po prvním podání pulzu léčby kladribinem dochází k poklesu počtu lymfocytů, s dosažením nejnižších hodnot ve 2.–3. měsíci po podání (2), při minimálních změnách v počtu buněk vrozené imunity (3, 4). Poté nastává repopulace lymfocytů, přičemž absolutní počet lymfocytů se navrácí k normálním hodnotám v mediánu za 30 týdnů po podání poslední tablety kladribinu (2). Terapeuticky významná je ale navozená specifická změna imunitního systému – rekonstituce. Spočívá v tom, že počet paměťových B lymfocytů, které se významně uplatňují při udržování chronického zánětu a poškozování CNS u RS, zůstává nízký, zatímco počet naivních B lymfocytů se normalizuje. Současně se vrací k původním hodnotám počty všech podtypů T lymfocytů (5, 6).

Porovnání efektu selektivní a neselektivní imunorekonstituční léčby na imunitní buňky

Pokud porovnáme efekt selektivní a neselektivní IRT na imunitní systém, konkrétně kladribinu a alemtuzumabu, dochází po podání obou léků k poklesu B lymfocytů zhruba o 90 %. Při léčbě alemtuzumabem ale nastává hyperproliferační B lymfocytů asi o 50 % během 3 měsíců, což je nejspíše příčinou rizika vzniku autoimunitních onemocnění, jako jsou poruchy štítné žlázy, imunitní trombocytopenická purpura, glomerulonefritidy a jiná vzácná onemocnění. Naopak při léčbě kladribinem dochází po počáteční redukci počtu lymfocytů k pomalé repopulaci během 6 měsíců. Obnova B lymfocytů probíhá „pod dohledem“ regulačních T lymfocytů a díky této kontrolované repopulaci nedochází k jejich hyperproliferační.

Počet T lymfocytů klesá po podání alemtuzumabu o více než 95 %, zatímco kladribin vede pouze k jejich 50% poklesu, což zajišťuje udržení imunokompetence a ochranu před interkurentními i oportunními infekcemi, jako je nákaza *Listeria monocytogenes*, nokardióza, reaktivace cytomegaloviru, pneumocystóza aj.

Paměťové B lymfocyty klesají po podání kladribinu i alemtuzumabu na podobné hladiny, u alemtuzumabu je pokles rychlejší. Výsledkem je u obou léků dlouhodobě přetrvávající kvalitativní změna imunitního systému. Naopak na přirozenou

Obr. 1. Vývoj počtu imunitních buněk při pulzní léčbě kladribinem dle studie MAGNIFY-MS (6)


imunitu má kladribin minimální dopad, zatímco alemtuzumab navenozuje monocytopenii, která se současnou lymfocytopenií zvyšuje riziko bakteriálních infekce, včetně listeriové meningitidy (7).

Kladribin – selektivní dlouhodobý pokles paměťových B lymfocytů

Jak ukázala studie MAGNIFY-MS, po podání kladribinu klesá během 3 měsíců počet paměťových B lymfocytů, naivních B lymfocytů a CD4+ i CD8+ T lymfocytů. Paměťové B lymfocyty zůstávají na nízkých hladinách, počet naivních B lymfocytů se vrací k původním hodnotám (Obr. 1) (6).

Sledována byla také potenciální souvislost mezi poklesem počtu jednotlivých subpopulací lymfocytů a hladiny imunoglobulinů s klinickou aktivitou RS. Tento korelát nebyl nalezen, relapsy se neobjevovaly v souvislosti s určitým vzorcem počtu jednotlivých subpopulací lymfocytů.

Důležitým poznatkem je nejvyšší výskyt reaktivace nebo primoinfekce herpetickými viry v období lymfopenie, zejm. 4. stupně. Tito pacienti by měli být profylakticky ochráněni virostatickou léčbou.

Bylo doloženo, že při léčbě kladribinem vede časná repopulace cytotoxických CD8+ T lymfocytů a naivních B lymfocytů k udržení obranyschopnosti proti infekcím a zachování postvak-

cinační odpovědi (4). U pacientů léčených 2 pulzy kladribinu bylo prokázáno zachování protilátkové odpovědi na očkování proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, viru varicella zoster, hepatitidě B a tetanu (8). Hodnocení protilátkové odpovědi po mRNA vakcíně proti SARS-CoV-19 u pacientů s RS léčených kladribinem, ocrelizumabem a fingolimodem, ukázalo nejlepší výsledky u kladribinu, kdy byla tvorba protilátek obdobná jako u neléčených jedinců a zdravých kontrol (9).

Pohodlná léčba kladribinem

Průběh léčby a standardní monitorování je při podávání kladribinu minimálně zatěžující. Léčba je perorální a podává se v pulzech, přičemž 1 puls spočívá v užití maximálně 5 dávek v prvním týdnu a 5 dávek v pátém týdnu prvního roku léčby. Tento puls se opakuje na začátku druhého roku léčby, pak ideálně následuje období bez nutnosti užívat léčbu do konce čtvrtého roku od zahájení. Před zahájením léčby je třeba provést vyšetření MR a stanovit počet lymfocytů, který se kontroluje 2 a 6 měsíců po zahájení léčby. Kromě toho nejsou potřebná žádná specifická vyšetření kromě sledování aktivity choroby. Každých 6 měsíců se provádí neurologické vyšetření se stanovením EDSS a každých 12 měsíců MR mozku a míchy bez podání gadolinia (Obr. 2) (10). Pokud se objeví aktivita nemoci v podobě relapsu či přibývání nebo zvětšování lézí na MR, jsou po 4 letech od prvního podání hrazeny další dva pulzy podané

Obr. 2. Schéma užívání léku a monitorování pacientů při léčbě kladribinem (10)

	PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY			MĚSÍC 1, TYDEN 1	MĚSÍC 2, TYDEN 1	MĚSÍC 3	MĚSÍC 4–6	MĚSÍC 7	MĚSÍC 8–12
ROK 1	 MRI	 ODBĚR KRVĚ ^{a,b}	 SCREENING INFEKCE ^c	 4–5 DNŮ	 4–5 DNŮ	 ODBĚR KRVĚ ^a	NENÍ ZAPOTŘEBÍ DALŠÍ MONITOROVÁNÍ ^d	 ODBĚR KRVĚ ^a	NENÍ ZAPOTŘEBÍ DALŠÍ MONITOROVÁNÍ ^d
ROK 2	 MRI	 ODBĚR KRVĚ ^{a,b}	 SCREENING INFEKCE ^c	 4–5 DNŮ	 4–5 DNŮ	 ODBĚR KRVĚ ^a		 ODBĚR KRVĚ ^a	
ROK 3	PO DOKONČENÍ DVOU LÉČEBNÝCH PULZŮ NÁSLEDUJÍ RUTINNÍ KONTROLY S MOŽNOSTÍ OPAKOVÁNÍ PULZŮ V PŘÍPADĚ NOVÉ AKTIVITY ONEMOCNĚNÍ								
ROK 4									

^a Před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD v 1. roce musí být počet lymfocytů normální a ve 2. roce nejméně 800/mm³. Kontrolní počet lymfocytů se musí stanovit 2 a 6 měsíců po zahájení léčby v každém léčebném roce. Pokud je počet lymfocytů nižší než 500/mm³, je třeba jej aktivně sledovat, dokud nedojde k jeho opětovnému vzestupu.¹

^b Před podáním léčebných pulzů v 1. a 2. roce je nutno provést vyšetření hladin aminotransferáz, alkalické fosfatázy a celkového bilirubinu v séru.

^c Před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD[®] v 1. a 2. roce léčby musí být vyloučena infekce HIV, aktivní tuberkulóza a aktivní hepatitida.

^d Pokud tak není klinicky indikováno.¹

Počet lymfocytů bude stanoven 2 a 6 měsíců po zahájení léčby v každém léčebném roce. Pokud bude počet lymfocytů po 6 měsících nižší než 500 buněk/mm³, měl by být aktivně sledován, dokud se hodnoty znovu nezvýší. Pokud bude počet lymfocytů < 200 buněk/mm³, měla by být po dobu lymfopenie 4. stupně zvážena antiherpetická profylaxe podle standardní místní praxe.

1. SmPC MAVENCLAD

s odstupem 1 roku (10). Individuálně lze zvážit opakování pulzů při aktivitě onemocnění před uplynutím čtvrtého roku léčby. Otéhotnění je možné plánovat na období po šesti měsících od ukončení podávání kladribinu.

Mění se strategie léčby roztroušené sklerózy

Při volbě DMT u jedince s RS je třeba zvážit délku trvání onemocnění a měnící se potřeby pacienta. Průměrný věk stanovení diagnózy RS je 32 let (11). Pacient má tedy před sebou průměrně více než 40 let života s RS (12). Podle dosavadní klinické praxe vyžaduje většina nemocných s RS během života léčbu více než jedním DMT (13). Výběr léčby by měl zohledňovat nejen aktuální klinické potřeby, ale také budoucí terapeutické možnosti (13, 14). Současně je třeba mít na paměti, že včasná léčba vysoce účinným DMT je významná pro snížení rizika poškození CNS (15). Kladribin patří do skupiny vysoce účinné DMT. Na základě současných důkazů je dnes doporučován přístup k léčbě RS, který se liší od tradiční strategie postupné eskalace nebo zrychlené eskalace léčby a spočívá v obrácení

léčebného postupu, kdy je terapie zahajována vysoce účinným lékem hned po stanovení diagnózy RS (1).

Možnosti zahájení, změny a ukončení léčby RS jsou v ČR omezeny úhradovými kritérii.

Kladribin je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS s EDSS ≤ 5,5:

- se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě ≥ 1 lékem 1. linie k rozvoji ≥ 1 středně těžkého nebo těžkého relapsu nebo k výskytu ≥ 3 nových nebo zvětšených T2 lézí na MR mozku (v porovnání s předchozí MR v době očekávatelného plného účinku léčby, optimálně po 6 měsících),
- s aktivní formou RS (1 dokumentovaná a léčená ataka v předchozím roce nebo 2 dokumentované a léčené ataky v předchozích 2 letech) a zároveň s významným nálezem na MR (přítomnost T1 Gd+ léze, infratentoriální léze anebo spinální léze).

Léčba kladribinem není dále hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu (≥ 2 těžké relapsy za rok nebo zvýšení EDSS během 12 měsíců

mimo ataku o ≥ 1, pokud předchází EDSS bylo ≥ 4,5, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tj. EDSS > 6,5). Při intoleranci, nežádoucích účincích nebo nedostatečné účinnosti této léčivé látky je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou druhé linie léčby RRRS (10).

Závěr

Principem selektivní imunorekonstituční terapie je redukce, repopulace a rekonstrukce lymfocytů. Působí především na subpopulace autoagresivních B a T lymfocytů a minimálně ovlivňuje vrozenou imunitu. Selektivita účinku snižuje riziko nežádoucích příhod. Jediným přípravkem pro selektivní IRT u pacientů s RS je dnes kladribin. Jeho výhodami jsou snadné perorální pulzní podávání, možnost plánování těhotenství, minimální potřeba monitorování po pulzní léčbě, možnost účinné vakcinace a absence potřeby kontinuálně podávané terapie. Díky měnícím se úhradovým kritériím je přínos kladribinu možné využít u stále většího počtu pacientů v souladu s vývojem přístupu k léčbě RS směrem ke strategii zahájení léčby vysoce účinným lékem hned po stanovení diagnózy RS.

LITERATURA

- Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233-243.
- Comi G, Cook S, Giovannoni G, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:168-174.
- Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(4):e360.
- Rolfes L, Pfeuffer S, Huntemann N, et al. Immunological consequences of cladribine treatment in multiple sclerosis: A real-world study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;64:103931.
- Wiendl H, Schmierer K, Hodgkinson S, et al; MAGNIFY-MS Study Group. Specific Patterns of Immune Cell Dynamics May Explain the Early Onset and Prolonged Efficacy of Cladribine Tablets: A MAGNIFY-MS Substudy. *Neurol Neuroimmunol*

- Neuroinflamm*. 2022;10(1):e200048.
- Wiendl H, De Stefano N, Barkhof F, et al. P008 Blood Biomarker Dynamics in Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated With Cladribine Tablets: Results of the 2-Year MAGNIFY-MS Study. ACTRIMS Forum 2023 – Poster Presentations. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(2_suppl):18-242.
- Giovannoni G, Mathews J. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurol Ther*. 2022;11(2):571-595.
- Moser T, O'Sullivan C, Puttinger C, et al. Pre-Existing Humoral Immunological Memory Is Retained in Patients with Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(11):1584.
- Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211012835.

- SPC Mavenclad. www.sukl.cz.
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS. dostupné na: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms> (navštíveno 19. 6. 2023).
- Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):621-625.
- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al; Canadian MS Working Group. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(4):437-455.
- Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(12):2351-2374.
- Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(3 Suppl. B):S4-11.

Koncepty sledování aktivity roztroušené sklerózy

Přednášel: MUDr. Pavel Potužník, Ph.D. (Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň)

MUDr. Potužník se ve své přednášce na 11. konferenci Neurologie pro praxi na přelomu ledna a února 2024 zaměřil na parametry, pomocí kterých lze sledovat aktivitu roztroušené sklerózy (RS). Připomněl koncept NEDA4, který jako absenci aktivity RS definuje nepřítomnost relapsů, progresi disability a aktivity na MR a ztrátu objemu mozku dle $MR \leq 0,4 \text{ \%}/\text{rok}$. Jak ukázal, moderní přípravky pro léčbu RS již v klinických studiích dokládají účinnost na všechny tyto čtyři parametry včetně zpomalení ztráty objemu mozku. Příkladem je ozanimod, který v porovnání s interferonem β -1a prokázal významné zpomalení ztráty objemu mozku, šedé kůry mozkové i thalamu. Do budoucna by se do hodnocení progresi, nebo také účinnosti léčby RS, mohly dostat další parametry. Jedná se o progresi disability nezávislou na aktivitě relapsu (PIRA), která je důsledkem zánětu zprostředkovaného CNS-kompartmentem, na rozdíl od zhoršování disability spojeného s relapsy (RAW) daného periferně zprostředkovanými zánětlivými procesy. PIRA se hodnotí podle EDSS, T25FW a 9HPT. Odrazem chronického aktivního zánětu CNS u pacientů s RS jsou tzv. doutnající léze na MR. Jejich přítomnost souvisí s rizikem progresi RS a dřívějšího kognitivního anebo motorického deficitu. I tyto léze představují tedy parametr vhodný pro sledování aktivity RS. Dalším takovým parametrem, jehož měření je dnes již uvedeno v doporučeních České neurologické společnosti pro léčbu RS, jsou lehké řetězce neurofilament v séru, které jsou odrazem rozpadu axonů a stoupají ještě před klinickou aktivitou RS. Současná choroba modifikující léčba RS je zaměřena především na prevenci relapsů, které jsou zprostředkovány B a T lymfocyty z periferní krve. Nově jsou vyvíjeny přípravky ovlivňující procesy a buňky v CNS. Probíhá intenzivní výzkum inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy, které mohou do terapie RS vnést otázku kombinované léčby.

Diagnostická kritéria a cíle léčby roztroušené sklerózy

Pro stanovení diagnózy roztroušené sklerózy (RS) jsou dnes směrodatná revidovaná McDonaldova kritéria z roku 2017. Potřebné je prokázat diseminaci v prostoru, tj. nejméně 1 lézi v T2-váženém obrazu na MR ve 2 ze 4 oblastí typických pro postižení při RS (periventriculární, juxtakortikální, infratentoriální, míšní), a diseminaci v čase, což znamená přítomnost asymptomatické Gd+ léze spolu s Gd- lézemi, nebo nové T2 nebo Gd+ léze oproti předchozímu vyšetření, nebo výskyt nejméně 2 oligoklonální IgG pásů v likvoru nekorespondujících se sérem.

V současné době je doporučeno zahájit léčbu RS časně, již po 1. atace. Cílem léčby je klinická stabilita bez atak a bez progresi EDSS, paraklinická stabilita nálezu na MR a nově také stabilní kognitivní funkce.

Koncept NEDA4 a ztráta objemu mozku

S novým tisíciletím vstoupil do péče o pacienty s RS koncept NEDA, tj. absence známek aktivity nemoci (No Evidence of Disease Activity). Znamená absenci relapsů, stabilní disability dle EDSS a žádnou aktivitu na MR (tj. bez nových T2 hyperintenzních lézí a Gd+ lézí). Tento koncept nově označovaný jako NEDA3 byl posléze změněn na koncept NEDA4, který kromě výše uvedených tří podmínek zahrnuje navíc ztrátu objemu mozku dle $MR \leq 0,4 \text{ \%}/\text{rok}$.

Atrofie mozku je přirozeným fyziologickým jevem, který probíhá u obecné populace rychlostí 0,1–0,3 $\text{\%/rok}$. U jedinců s RS byl zjištěn zrychlený úbytek objemu mozkové tkáně (BVL, brain volume loss) v porovnání se zdravými kontrolami, který dosahuje 0,5–1,3 $\text{\%/rok}$ a je patrný hlavně v případě aktivity onemocnění (1–3). BVL koreluje s dlouhodobou progresí disability a kognitivním postižením (4, 5). Atrofie mozku u RS postihuje bílou i šedou hmotu, přičemž míra BVL je v průběhu relabujících/remitujících RS relativně stabilní. Pomocí MR lze hodnotit objem celého mozku, šedé kůry mozkové a thalamu. Atrofie šedé hmoty se jeví jako spolehlivější parametr progresi onemocnění (6, 7), ztráta objemu thalamu koreluje spíše s kognitivní poruchou a disability (8). MR volumetrické vyšetření BVL je také vhodné pro sledování efektu léčby.

Zpomalení ztráty objemu mozku při moderní léčbě roztroušené sklerózy

Při vývoji nových léků je efekt na BVL již hodnocen v klinických studiích. Jedním z přípravků s hodnocením tohoto efektu v léčbě RS je ozanimod. Ve studii RADIANCE (část B) činila průměrná změna BVL během 2leté léčby tímto přípravkem 0,35 $\text{\%/rok}$, což představuje výrazné zpomalení progresi BVL oproti nálezu u pacientů s RS (0,5–1,3 $\text{\%/rok}$) a BVL blízkí se hodnotám u zdravých kontrol (0,1–0,3 $\text{\%/rok}$) (1–3, 9). Ozanimod byl v registračních stu-

diích porovnáván s interferonem β -1a (IFN β -1a). Během 2 let léčby ve studii RADIANCE došlo k poklesu objemu mozku při léčbě ozanimodem o 0,71 $\text{\%}$ v porovnání s poklesem o 0,91 $\text{\%}$ při podávání IFN β -1a, což znamená relativní snížení rychlosti BVL o 26 $\text{\%}$ ($p < 0,0001$) (Obr. 1A) (9). Ve studii SUNBEAM, ve které byl ozanimod porovnáván s IFN β -1a po dobu nejméně 12 měsíců, bylo zjištěno relativní zpomalení BVL s ozanimodem o 31 $\text{\%}$ (-0,41 $\text{\%}$ s ozanimodem vs. -0,61 $\text{\%}$ s IFN β -1a, $p < 0,0001$) (Obr. 1A) (10). Ještě výraznější byl vliv ozanimodu na zpomalení úbytku objemu kortexu: ve studii RADIANCE o 60 $\text{\%}$ během 2 let v porovnání s IFN β -1a (-0,44 $\text{\%}$ s ozanimodem vs. -1,11 $\text{\%}$ s IFN β -1a, $p < 0,0001$) (9) ve studii SUNBEAM dokonce o 84 $\text{\%}$ za dobu nejméně 12 měsíců (-0,16 $\text{\%}$ s ozanimodem vs. -1,0 $\text{\%}$ s IFN β -1a, $p < 0,0001$) (Obr. 1B) (10). Významný byl také vliv ozanimodu na zpomalení poklesu objemu thalamu oproti IFN β -1a, a to o 27 $\text{\%}$ ve studii RADIANCE (-1,4 $\text{\%}$ vs. -1,85 $\text{\%}$, $p = 0,0004$) (9) a o 32 $\text{\%}$ ve studii SUNBEAM (-1,12 $\text{\%}$ vs. -1,72 $\text{\%}$, $p < 0,0001$) (Obr. 1C) (10).

Progrese disability nezávislá na aktivitě relapsu

Dalším parametrem, který lze u pacientů s RS hodnotit, je progresi disability nezávislá na aktivitě relapsu (PIRA, Progression Independent of Relaps Activity). Bylo zjištěno, že právě pacienti s progresí disability bez výskytu relapsů vykazují zrychlenou atrofii mozku, zejména mozkové kůry (11).

Obr. 1. Snížení rychlosti poklesu objemu mozkových tkání při léčbě RS ozanimodem v porovnání s IFN β -1a (9, 10)



Chorobu modifikující léčba (DMT) RS vede ke snížení výskytu atak a ke zpomalení progresu disability. Současné přípravky DMT primárně působí na periferně zprostředkované zánětlivé procesy. V patofyziologii RS se ale kromě těchto periferně zprostředkovaných zánětlivých procesů uplatňuje také zánětlivé poškození zprostředkované CNS-kompartmentem. Jeho podíl narůstá s přibývajícím délkou trvání RS a není příliš ovlivněn klasickými přípravky DMT. Výsledkem je postupné zhoršování klinického stavu pacientů i při dobře vedené terapii. Postupně se snižuje funkční mozková rezerva a rozvíjí se kognitivní deficit (12–17).

U RS tedy rozlišujeme dva hlavní mechanismy progresu disability. Jedná se o PIRA, kdy je patofyziologickým podkladem chronický zánět způsobený patogenní mikroglíí, který vede k aktivním lézím a atrofii mozku, klinicky k disa-

bilitě a kognitivním poruchám. Zhoršování disability je kontinuální bez recidiv. Druhým mechanismem je tzv. zhoršování spojené s relapsy (RAW, Relaps Associated Worsening). Podkladem je akutní zánět způsobený aktivovanými B a T lymfocyty, který vede k relapsům, fokálním zánětlivým lézím a zhoršení disability po neúplném zotavení z relapsu.

Přítomnost PIRA může být ukazatelem progresu neurologického deficitu nezávislého na atakách a přechodu do sekundárně progresivní RS. Pro její hodnocení je samotné EDSS příliš hrubým měřítkem. K přesnějšímu posouzení lze použít test jemné motoriky (9HPT), test rychlosti chůze na 25 stop (T25FW), kognitivní testy (alespoň SDMT), dále zobrazení MR, biomarkery (filamenta), ale i subjektivní vnímání pacienta, který si zhoršení většinou začne uvědomovat dříve než lékař na základě

výsledků testů. Proto je důležitý pravidelný rozhovor s pacientem týkající se i drobného subjektivně vnímaného zhoršování stavu.

V klinických studiích je třeba RAW a PIRA odlišovat. RAW je definována jako potvrzená (po 12 a 24 týdnech) akumulace disability do 90 dnů od relapsu, PIRA je naopak definována jako potvrzená akumulace disability hodnocená nejméně 30 dní od relapsu, kdy byla provedena re-baseline. Pro hodnocení se využívá EDSS, T25FW a 9HPT (13).

Doutnající léze na MR

Důležitým parametrem pro hodnocení progresu RS jsou také tzv. doutnající léze (smoldering lesions). Jde o léze na MR, jejichž lem nereguluje, nebo se dokonce rozšiřuje a svědčí pro chronický aktivní zánět. Výskyt doutnajících lézí je spojen s rizikem progresu RS, dřívějšího kognitivního anebo motorického deficitu. Stávající úhradová kritéria ale neumožňují změnu terapie v závislosti na jejich výskytu.

Lehké řetězce neurofilament v séru

Do praxe se naopak dostává sledování lehkých řetězců neurofilament v séru (sNfL) u pacientů s RS. Jejich vyšetření je již zahrnuto do aktuálních doporučení České neurologické společnosti pro léčbu RS, a to před zahájením léčby a následně každých 6 měsíců (18). Vzestup sNfL není specifický pro roztroušenou sklerózu, může být projevem i jiného onemocnění CNS. sNfL jsou odrazem rozpadu axonů při zánětlivém procesu i při degenerativních změnách u RS, a mohou tedy svědčit pro přítomnost akutního zánětlivého ložiska i difuzního zánětu CNS. Významné je, že se zvyšují již v prodromálním stadiu před klinickou aktivitou onemocnění, včetně radiologicky izolovaného syndromu. Dynamika jejich poklesu navíc odráží účinnost léčby.

Absence vzestupu sNfL by mohla být zařazena jako 5. parametr do konceptu absence aktivity RS (NEDA5). Ani zvýšení sNfL není dnes důvodem k hrzené změně terapie RS. Šestým parametrem (pro NEDA6) by mohla být absence poklesu kognitivních funkcí.

Závěr

Současná DMT je u RS zaměřena hlavně na prevenci relapsů, které jsou zprostředkovány

PRO VAŠE PACIENTY S RELAPS REMITENTNÍ ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU¹

CHRAŇTE HO, NEŽ BUDE PRYČ

**SE ZEPOSÍÍ MÁTE SÍLU POMOCI PACIENTŮM
CHRÁNIT TO NEJCENNĚJŠÍ CO MAJÍ¹**

► **SILNÁ ÚČINNOST** v redukci ARR, GdE lézí a nových/zvětšujících se T2 lézí ve srovnání s Avonexem^{®1}

► **Brání mozkové atrofii a udržuje rychlost zpracování informací** (měřené testem SDMT) u sekundárních cílů a Post Hoc analýze^{2,3}

► **Profil bezpečnosti a snášenlivosti srovnatelný s Avonexem v pilotních studiích^{2,3}** – konzistentní údaje v dlouhodobém horizontu 8 let^{4,5}

► **Perorální léčba jednou denně, která se snadno zahajuje a zvládá¹**

^{*}Od randomizace prvního pacienta (18. října 2012) do cutoff studie DAYBREAK (2. února 2021) byla průměrná (rozmezí) kontinuální expozice ozanimodu 0,92 mg 67,4 (6,01-98,8) měsíce.⁵

ARR = roční míra relapsu; GdE = gadolinium-enhancující léze; RRMS = relabující-remitentní roztroušená skleróza; SDMT = test na hodnocení kognitivních funkcí – Symbol Digit Modalities Test.

Reference: 1. ZEPOSIA[®] (ozanimod) Souhrn údajů o přípravku. 2. Comi G, Kappos L, Selma J, et al; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009-1020. 3. Cohen JA, Comi G, Selma J, et al; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021-1033. 4. Selma J, Steinman L, Comi G, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. Presented at: 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 13-15, 2021; Virtual.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

Název léčivého přípravku: Zeposia[®] 0,23 mg tvrdé tobolky, Zeposia[®] 0,46 mg tvrdé tobolky, Zeposia[®] 0,92 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje ozanimod hydrochloridum v množství odpovídajícím ozanimodum 0,23 mg, 0,46 mg nebo 0,92 mg. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS) v aktivním stádiu onemocnění, které je definováno klinickými parametry nebo zobrazovacími metodami. Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (UC), u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi, kteří přestali odpovídat na léčbu nebo netolerovali léčbu konvenčním přípravkem nebo biologickou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 0,92 mg ozanimodu jednou denně. Vyžaduje se úvodní režim eskalace dávky od 1. dne do 7. dne (1. – 4. den 0,23 mg jednou denně, 5. – 7. den 0,46 mg jednou denně). Po 7denní eskalaci se začíná 8. dnem užívá dávka 0,92 mg jednou denně. Stejný režim eskalace dávky se doporučuje při přerušení léčby po dobu 1 nebo více dní během prvních 14 dní léčby, více než 7 po sobě jdoucích dní v období mezi 15. – 28. dnem léčby nebo více než 14 po sobě jdoucích dní po 28. dni léčby. U pacientů s RS ve věku nad 55 let a u pacientů s UC ve věku nad 65 let je třeba, obzvláště při dlouhodobé léčbě, postupovat s opatrností. Při lehké nebo středně těžké chronické poruše funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugh) se doporučuje 7denní eskalace dávky a poté 0,92 mg jednou za dva dny. Více informací viz Souhrn údajů o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Stav imunodeficiency. Infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV klasifikované podle NYHA v posledních 6 měsících. Atrioventrikulární blokáda (AV) 2. stupně typu II nebo AV blokáda 3. stupně nebo syndromem chorého sinu, nebo pacienti s těmito stavy v anamnéze, pokud nemají funkční kardiostimulátor. Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce, např. hepatitida a tuberkulóza. Aktivní malignity. Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa-Pugh). Těhotenství a nepoužívání účinné antikoncepce ženami ve fertilním věku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby ozanimodem má být u všech pacientů provedeno vyšetření EKG. Zahájení léčby může mít za následek přechodné snížení srdeční frekvence. Během léčby se má pravidelně monitorovat krevní tlak. Před zahájením léčby mají být k dispozici hodnoty aminotransferáz a bilirubinu získané v posledních 6 měsících. Při nepřítomnosti klinických příznaků mají být hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu v průběhu léčby monitorovány. Ozanimod má imunosupresivní účinek, který pacienty predisponuje k riziku infekce, včetně oportunních infekcí, a může zvýšit riziko rozvoje malignit, včetně malignit postihujících kůži. Pacienti nesmí podstupovat souběžnou fototerapii UV-B zářením nebo fotochemoterapii PUVA (psoralen + UVA světlo). Před zahájením léčby ozanimodem mají být k dispozici výsledky kompletního krevního obrazu, včetně počtu lymfocytů, získané v posledních 6 měsících nebo po ukončení předchozí terapie RS nebo UC. Lékaři mají bedlivě sledovat klinické příznaky nebo nálezy magnetické rezonance, které mohou naznačovat progresivní multifokální leukoencefalopatii. Pacienti s diabetem mellitem, uveitidou nebo s onemocněním sítnice v anamnéze by měli podstoupit oftalmologické vyšetření před zahájením léčby. Ozanimod se má používat s opatrností u pacientů se závažnými respiračními onemocněními, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí. V kontrolovaných klinických hodnoceních RS s ozanimodem byl hlášen jeden případ syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacienta se syndromem Guillaina-Barrého. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Při souběžném použití ozanimodu se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozilem, klopidoogrelem) nebo s beta-blokátory či blokátory kalciového kanálu se doporučuje postupovat s opatrností. Souběžné podání induktorů CYP2C8 (např. rifampicinu) nebo inhibitorů MAO (např. selegilinu, fenelzinu) s ozanimodem se nedoporučuje. V průběhu léčby ozanimodem a až 3 měsíce po léčbě může být očkování méně účinné. Použití živých oslabených vakcín může představovat riziko infekcí, proto se nemá provádět v průběhu léčby ozanimodem a ještě 3 měsíce po léčbě. Léčba antineoplastiky, imunomodulátory nebo neortikoidními imunosupresivy nemá probíhat souběžně s podáváním ozanimodu pro riziko aditivního účinku na imunitní systém. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 3 měsíců po jejím přerušení používat účinnou antikoncepci. Specifická opatření jsou zahrnuta v lékařském kontrolním seznamu. Tato opatření musí být provedena před předepsáním ozanimodu pacientkám a musí být dodržována během léčby. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků ozanimodu/metabolitů u kojených dětí nemají ženy léčené ozanimodem kojit. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných obdobích klinických studií RS a UC u dospělých jsou nazofaryngitida, zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) a zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT). Velmi často byla hlášena lymfopenie. V klinických studiích RS vedlo k přerušení léčby nejčastěji zvýšení hodnot jaterních enzymů. Bezpečnostní profil byl u pacientů s RS a pacientů s UC podobný. Více informací viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Velikost balení:** Balení pro zahájení léčby: 7 tvrdých tobolek (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg), balení pro udržovací léčbu: 28 nebo 98 tvrdých tobolek (0,92 mg) **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/20/1442/001-003 **Datum revize textu:** 03/2023

Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je od 1.3.2023 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci středně těžká či těžká UC, došlo-li k selhání terapie, a v indikaci relabující-remitentní RS s invaliditou a přítomnou vysokou aktivitou choroby. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz

^{*}Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

B a T lymfocyty z periferní krve. Nově vyvíjené terapeutické postupy se zaměřují na procesy a buňky v CNS, tzv. doutnající nemoc. Probíhá

intenzivní výzkum inhibitorů Brutonovy tyro-zinkinázy (BTK), které se dnes používají v léčbě chronické lymfocytární leukemie a lymfomů.

Jejich potenciální budoucí zařazení do léčby RS s sebou ponese i otázku možnosti kombinované léčby RS.

LITERATURA

1. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):158-170.
2. Kaunzner UW, Al-Kawaz M, Gauthier SA. Defining Disease Activity and Response to Therapy in MS. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(5):20.
3. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9(Suppl. 1):S5-S48.
4. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(1):43-49.
5. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012;259(1):139-146.
6. Messina S, Patti F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int.* 2014; 2014: 609694.
7. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(9):634-642.
8. Amin M, Ontaneda D. Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2021;11:623914.
9. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al.; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021-1033.
10. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al.; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009-1020.
11. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):682-692.
12. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the „real MS”. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864211066751.
13. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1132-1140.
14. Vollmer TL, Nair KV, Williams IM, Alvarez E. Multiple Sclerosis Phenotypes as a Continuum: The Role of Neurologic Reserve. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(4):342-351.
15. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147-3161.
16. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine.* 2017;16:41-50.
17. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008;28(1):29-45.
18. Kubala Havrdová E. KKNEU0031 – Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, verze 3. 0. Available from: https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2023/12/standard_rs_a_nmosd_2023_v13.pdf.

Novinky v léčbě myastenia gravis

Přednášel: MUDr. Jakub Vejskal (Neurologická klinika LF UK a FN a Plzeň)

Na Konferenci Neurologie pro praxi, která se na přelomu ledna a února 2024 již po jedenácté uskutečnila v Plzni, zaznělo sdělení věnované přehledu současných terapeutických možností u pacientů s myastenií gravis (MG). MUDr. Jakub Vejskal připomněl patofyziologii tohoto onemocnění, v rámci které poukázal na rozdíl mezi pacienty s pozitivitou anti-AChR a anti-MuSK protilátek, přiblížil historický vývoj léčby MG a upozornil na dosavadní dlouhodobou absenci nových terapeutických možností tohoto onemocnění. Seznámil účastníky konference s již schválenou novou biologickou léčbou MG zahrnující inhibitory C5 složky komplementu a blokátory neonatálního Fc receptoru a naznačil, že ve vývoji je celá řada dalších protilátek či jejich fragmentů. Podrobněji se věnoval jednotlivým novým přípravkům – eculizumabu, ravulizumabu, zilucoplanu a efgartigimodu alfa, které jsou indikovány u MG s pozitivitou protilátek proti AChR, a rozanolizumabu, který je jediný schválený i u pacientů s MG s pozitivitou anti-MuSK protilátek. Vysvětlil, že tyto dvě třídy léků představují nákladnou, v ČR dosud nehrzenou terapii, jejíž využití v klinické praxi bude vyžadovat vytvoření definice MG s vysokou aktivitou a stratifikaci pacientů vhodných pro moderní biologickou léčbu.

Patofyziologie myastenia gravis

Na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky jsou receptory pro acetylcholin (AChR) díky svalově specifické kináze (MuSK) centrovány k nervovému zakončení, které obsahuje vezikuly s acetylcholinem. Po aktivaci presynaptické membrány (prostřednictvím napěťově řízeného vápníkového kanálu, VGCC) dochází k vyplavení acetylcholinu a navázání na AChR, což aktivuje postsynaptickou membránu a vede ke kontrakci svalového vlákna. Děj je ukončen odbouráním acetylcholinu pomocí acetylcholinesterázy (AChE).

Myastenia gravis je autoimunitní onemocnění, při kterém se nejčastěji vytvářejí protilátky proti AChR (IgG1 a IgG3) a vyřazují je z funkce. Druhá nejčastější varianta MG je charakterizována tvorbou protilátek proti MuSK (IgG4). Přítomnost protilátek proti VGCC je pak příčinou Lambertova-Eatonova myastenického syndromu.

Epidemiologie myastenia gravis

MG je vzácné onemocnění. V ČR je podle údajů z registru MYREG 2242 pacientů s MG, roční incidence činí 3–11 případů na milion obyvatel a prevalence se pohybuje mezi 17–24 případy na 100 000 obyvatel. Onemocnění se objevuje v jakémkoliv věku, u žen je nástup v průběhu života rovnoměrně rozložen, u mužů vzniká MG nejčastěji mezi 60. a 70. rokem věku (1).

Historie léčby MG

MG byla popsána již v roce 1672. V její léčbě byla v roce 1912 poprvé použita thymektomie a od roku 1934 se používal fyzostigmin. V roce 1959 byl popsán autoimunitní mechanismus

vzniku tohoto onemocnění a v léčbě se následně začaly používat kortikosteroidy (od roku 1968) a azathioprin (od roku 1970). V roce 1976 byly identifikovány AChR a v léčbě se začala využívat plazmaferéza a od roku 1984 intravenózní imunoglobuliny (IVIG). Po více než 30 letech, kdy se léčba MG nevyvíjela, se objevily nové možnosti biologické léčby.

Současné možnosti léčby MG

V současné době jsou v léčbě MG k dispozici inhibitory AChE pro symptomatickou léčbu a imunosupresivní terapie, jejímž základem jsou většinou kortikosteroidy, často v kombinaci s dalšími imunosupresivy (azathioprin, cyklosporin A, tacrolimus, mykofenolát mofetil a rituximab). U podskupiny nemocných je indikována thymektomie z důvodu možného podílu thymu na patofyziologii MG. V rámci záchranné léčby se používají IVIG, výměnná plazmaferéza (PLEX) či imunoabsorpce.

Jedinou aktuálně používanou moderní biologickou léčbou MG je tedy rituximab, což je anti-CD20 monoklonální protilátka, která se podává jako léčba 2. volby u MG s pozitivitou protilátek proti MuSK (2). U pacientů s MG s pozitivitou protilátek proti AChR je její účinnost sporná (3).

Současná léčba MG je navíc spojena s řadou nežádoucích účinků a většina léků se používá off-label, tj. bez schválené indikace v léčbě MG. Dalším nepříznivým faktem je pomalý nástup účinku. Symptomatická léčba, která ale neovlivňuje podstatu choroby, má nástup účinku během hodin, záchranná medikace u rozvinuté nebo hrozící myastenické krize (IVIG, PLEX) vykazuje účinnost v řádu dnů, standardně podá-

vaný prednison v řádu týdnů. U ostatní léčby (cyklosporin, rituximab, mykofenolát mofetil, methotrexát, azathioprin, thymektomie) nastupuje účinnost u pacientů s MG až během měsíců až let (4).

Prognóza pacientů s MG

Asi u 10 % pacientů s MG (s léčbou i bez léčby) dochází ke spontánní remisi, která přetrvává různě dlouhou dobu. S léčbou lze dosáhnout plné kompenzace nebo minimální manifestace nemoci u dalších asi 80 % pacientů. Zhruba 10 % pacientů má MG refrakterní na léčbu. Častěji jde o nemocné starší 50 let, s anti-MuSK protilátkami nebo s thymomem.

Potřeba nové léčby

Refrakterita MG na léčbu u cca 10 % pacientů, nežádoucí účinky stávající terapie, nutnost používání přípravků off-label i pomalý nástup účinku jsou důvody, proč pro pacienty s MG potřebujeme nové terapeutické možnosti. Na trh nyní vstupují dvě třídy léčiv indikované k léčbě MG, které vykazují rychlý nástup účinku v řádu dnů. Jde o inhibitory komplementu a blokátory neonatálního Fc receptoru.

Inhibitory C5 složky komplementu v léčbě MG

Jako první byly v léčbě MG schváleny inhibitory C5 složky komplementu. U pacientů s MG je vazba autoprotilátky na AChR provázána navázáním C5b složky komplementu na tento receptor. Na C5b složku komplementu se váží složky C6–C9 a vzniká membrána atakující komplex (MAC). To vede ke vzniku póru v postsynaptické membráně, který je příčinou jejího

poškození. Toho lze terapeuticky využít. Při podání monoklonální protilátky, která inhibuje C5, k tomuto poškození postsynaptické membrány nedochází.

Tato léčba je ale spojena s několika úskalími. Komplement je při MG aktivován pouze u nemocných s autoprotilátkami proti AChR, nikoliv s autoprotilátkami proti MuSK. Přínos léčby inhibitory C5 složky komplementu lze tedy očekávat pouze u nemocných s MG vyvolanou anti-AChR autoprotilátkami. Komplement je součástí vrozené imunity zapojené do antibakteriální ochrany jedince. Při inhibici jeho C5 složky dochází ke zvýšené vnímavosti k infekcím opouzdřenými bakteriemi (u nichž nefunguje opsonizace a jedinou ochranou je komplement). Proto je před zahájením léčby inhibitory C5 složky komplementu nutné pacienty očkovat proti *Neisseria meningitis*, u dětí navíc proti *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae*, a to nejméně dva týdny před podáním první dávky. Pokud je třeba léčbu zahájit dříve, je nutné pokrýt první dva týdny léčby před nástupem efektu očkování profylaktickou dávkou antibiotik (ceftriaxon, rifampicin, ciprofloxacin).

Eculizumab

Prvním schváleným lékem ze třídy inhibitorů C5 složky komplementu v léčbě MG je eculizumab (Soliris®), humanizovaná monoklonální IgG protilátka, která inhibicí C5 brání vzniku MAC a poškození postsynaptické membrány nervosvalové ploténky. Eculizumab se podává intravenózně jako cyklická léčba. V ČR je schválen již od roku 2017 k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie a séropozitivní relabující neuromyelitis optica u dospělých. Nově je schválen také u pacientů od 6 let věku s refrakterní generalizovanou MG s pozitivitou anti-AChR protilátek (5). Strategie léčby eculizumabem zahrnuje úvodní fázi, kdy se podává 900 mg i. v. 1x týdně po dobu 4 týdnů, a udržovací fáze s aplikací dávky 1 200 mg každé 2 týdny od 5. týdne léčby (5, 6). Účinnost eculizumabu u MG byla prokázána v multicentrické randomizované studii REGAIN (6), v níž po 26 týdnech snížil skóre MG-ADL (Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living) nejméně o 3 body u 60 % pacientů v porovnání se 40 % pacientů s placebem, skóre QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) snížil nejméně o 5 bodů u 45 % pacientů v porovnání

s 19 % pacientů s placebem a k úpravě IS vedl u 65 % pacientů v porovnání se 43 % pacientů s placebem. Pacienti v této studii mohli pokračovat v dosavadní léčbě MG (mimo thymektomii a rituximab) a mohla u nich být podávána záchranná léčba. Všichni zařazení museli podstoupit doporučené očkování. U žádného léčeného se nevyskytla meningokoková sepsé ani infekce vyvolané *H. influenzae*, pneumokoky či aspergillóza. Nejčastější nežádoucí příhody zahrnovaly bolesti hlavy, nazofaryngitidu a infekce horních dýchacích cest (6).

Ravulizumab

Nástupcem eculizumabu je ravulizumab (Ultomiris®), rovněž monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu podávaná cyklicky i. v. ve stejných indikacích jako eculizumab, pouze bez schválení u dětských pacientů s MG (7). Režim jejího podávání je ale jednodušší, aplikuje se v jedné nasycovací dávce 2 400–3 000 mg dle tělesné hmotnosti a od 2. týdne léčby v udržovací dávce 3 000–3 600 mg každých 8 týdnů (7). Účinnost ravulizumabu byla v léčbě MG s pozitivitou protilátek proti AChR prokázána ve studii CHAMPION MG, ve které vedla tato léčba po 26 týdnech k poklesu skóre MG-ADL nejméně o 3 body u 57 % pacientů v porovnání se 34 % pacientů s placebem, přičemž absolutní pokles MG-ADL činil 3,1 bodu s ravulizumabem a 1,4 bodu s placebem. K poklesu QMG nejméně o 5 bodů vedl ravulizumab u 30 % pacientů v porovnání s 11 % pacientů s placebem (8). Léčba byla dobře tolerovaná, bezpečnostní profil byl podobný jako u eculizumabu bez výskytu meningokokové sepse i díky očkování zařazených nemocných.

Zilucoplan

Dalším zástupcem třídy inhibitorů C5 složky komplementu v léčbě MG je zilucoplan, makrocyclický polypeptid, který inhibuje C5 a C5b složku komplementu. Výsledkem je opět prevence vzniku MAC. Zilucoplan se podává subkutánně 1x denně v dávce 0,3 mg/kg. Indikován je pouze u anti-AChR pozitivní MG (9). Ve studii RAISE (10) prokázal účinnost, když již po 1. týdně vedl k poklesu skóre MG-ADL nejméně o 3 body u 45 % pacientů v porovnání se 30 % pacientů s placebem a po 12 týdnech léčby u 74 % vs. 47 %. Poklesu QMG nejméně o 5 bodů bylo se zi-

lucoplanem dosaženo u 59 % pacientů v porovnání se 33 % pacientů s placebem. Bezpečnostní profil je podobný předchozím popsaným inhibitorům C5 složky komplementu bez výskytu meningokokové sepse. U zilucopanu je třeba navíc počítat s možností reakce v místě vpichu.

Zkoušené inhibitory C5 složky komplementu

K závěru se blíží vývoj dalších inhibitorů C5 složky komplementu, a to gefurulumabu a pozelimabu, což jsou monoklonální protilátky pro s. c. podání, a kombinace cemdisiran/pozelimab.

Blokátory neonatálního Fc receptoru

Neonatální Fc receptor za normálních okolností vyvazuje běžné imunoglobuliny, brání jejich degradaci a prodlužuje jejich přítomnost v krvi. Medikamentózně (pomocí protilátky nebo jejího fragmentu) lze tento receptor zablokovat, čímž je navozeno zvýšené odbourávání imunoglobulinů. Fc receptor je exprimován řadou buněk, ve velké míře na cévním endotelu, a jeho blokáda tedy výrazně ovlivní odbourávání imunoglobulinů v krevním oběhu.

Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa (Vyvgart®) je první schválený blokátor neonatálního Fc receptoru v indikaci MG. Jde o Fc fragment IgG protilátky schválený jako přídatná léčba u dospělých pacientů s generalizovanou MG s pozitivitou anti-AChR protilátek (11). Podává se i. v. cyklicky, tj. ve čtyřech infuzích s dávkou 10 mg/kg s odstupem 1 týdne a tento cyklus čtyř infuzí se opakuje po 7–26 týdnech dle klinického stavu pacienta, konkrétně dle výskytu příznaků hodnocených pomocí škály MG-ADL (průměrně po 13 týdnech) (11).

Účinnost efgartigimodu byla prokázána ve studii ADAPT (12), ve které po prvním 4týdenním cyklu léčby došlo k poklesu skóre MG-ADL nejméně o 2 body u 68 % pacientů s aktivní léčbou v porovnání se 30 % pacientů s placebem, přičemž MG-ADL 0–1 bylo dosaženo u 40 % pacientů s efgartigimodem. K poklesu skóre QMG nejméně o 3 body došlo u 63 pacientů s efgartigimodem vs. 14 % pacientů s placebem. Lék byl dobře tolerovaný, nežádoucí příhody byly mírné, nejčastěji se vyskytovaly respirační infekce, uroinfekce a brnění (12).

OBJEVTE, co může ZILBRYSQ® znamenat pro vaše pacienty s gMG

**ZILBRYSQ® je inhibitor komplementu C5
nové generace, který rychle působí a umožňuje
konzistentní zlepšení symptomů
u generalizované formy myasthenia gravis^{1,2}**



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

Zkrácená informace o přípravku • Zilbrysq 16,6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Zilbrysq 23 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Zilbrysq 32,4 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Složení: Zilbrysq 16,6 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilucoplanu v množství ekvivalentním 16,6 mg zilucoplanu v 0,416 ml (40 mg/ml). Zilbrysq 23 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilucoplanu v množství ekvivalentním 23 mg zilucoplanu v 0,574 ml (40 mg/ml). Zilbrysq 32,4 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilucoplanu v množství ekvivalentním 32,4 mg zilucoplanu v 0,810 ml (40 mg/ml).
Indikace: Přidatná léčba ke standardní léčbě generalizované myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR).
Dávkování: Před zahájením léčby musí být pacienti očkováni proti *Neisseria meningitidis*. Pokud je nutné zahájit léčbu méně než 2 týdny po očkování, musí pacient dostat vhodnou profylaktickou antibiotickou léčbu až do 2 týdnů po první dávce vakcíny. Doporučená dávka se podává ve formě subkutánní injekce jednou denně a každý den přibližně ve stejnou dobu. Celková denní dávka podle rozmezí tělesné hmotnosti pacienta je následující: tělesná hmotnost < 56 kg: 16,6 mg, tělesná hmotnost ≥ 56 až < 77 kg: 23 mg, tělesná hmotnost ≥ 77 kg: 32,4 mg.
Starší pacienti: Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech vyžadujících dialýzu. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Zilbrysq u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena.
Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Zilbrysq u dětí mladších 18 let nebyla stanovena – viz SmPC.
Způsob podání: Přípravek se podává subkutánní injekcí. Mezi vhodná místa vpichu patří přední část stehna, břicho a zadní strana horní části paží. Místa vpichu je třeba obměňovat a injekce nemají být aplikovány do oblastí, kde je kůže citlivá, erytematózní, pohmožděná, ztvrdlá, nebo na místa, kde se nacházejí jizvy či strie. Zilbrysq si může aplikovat sám pacient nebo jiná osoba, která byla řádně vyškolená.
Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti, kteří v současné době nejsou očkováni proti *Neisseria meningitidis*. Pacienti s probíhající infekcí *Neisseria meningitidis*.
Zvláštní upozornění a opatření při používání: Díky jeho mechanismu účinku může užívání zilucoplanu zvýšit náchylnost pacienta k infekcím bakterií *Neisseria meningitidis*. Jako preventivní opatření musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby. Pokud je nutné zahájit léčbu méně než 2 týdny po očkování proti meningokokovým infekcím, musí pacient dostat vhodnou profylaktickou antibiotickou léčbu až do 2 týdnů po první dávce vakcíny. Meningokokové vakcíny snižují, ale zcela neodstraňují riziko meningokokových infekcí – viz SmPC. Během léčby mají být pacienti sledováni z hlediska známek a příznaků meningokokové infekce a v případě podezření na infekci musí být okamžitě vyšetřeni a je třeba přijmout vhodná opatření, jako je léčba antibiotiky a přerušení léčby přípravkem Zilbrysq. Pokud se objeví známky nebo příznaky meningokokových infekcí, je třeba pacienty poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pacienti mohou být náchylní také k infekcím jinými druhy bakterií rodu *Neisseria*, jako jsou gonokokové infekce. Pacienti musí být informováni o důležitosti prevence a léčby kapavky. Před zahájením léčby zilucoplanem se doporučuje, aby pacienti zahájili imunizace podle současných imunizačních doporučených postupů. Zilbrysq obsahuje v podstatě zanedbatelné množství sodíku – viz SmPC.
Interakce: Na základě výsledků testování in vitro zilucoplan klinicky relevantně neinhibuje ani neindukuje enzymy metabolizující léčiva (CYP a UGT) ani běžné transportéry. Na základě potenciálního inhibičního účinku zilucoplanu na cytotoxicitu rituximabu závislou na komplementu může zilucoplan snížit očekávané farmakodynamické účinky rituximabu.
Fertilita, těhotenství a kojení: Léčbu těhotných žen přípravkem Zilbrysq lze zvážit pouze v případě, že klinické přínosy převažují nad riziky. Není známo, zda se zilucoplan vylučuje do mateřského mléka nebo zda se po perorálním požití novorozenci/kojenci systémově absorbuje. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit a má se zvážit zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání zilucoplanu. Účinek na lidskou fertilitu nebyl hodnocen.
Nežádoucí účinky: Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu. Časté: průjem, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, morfea. Méně časté: zvýšení počtu eozinofilů v krvi. Doba použitelnosti: 3 roky.
Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacienti mohou předplněnou injekční stříkačku uchovávat při pokojové teplotě až do 30 °C v původním obalu po dobu maximálně 3 měsíců. Jakmile byl přípravek Zilbrysq uchováván při pokojové teplotě, nesmí být umístěn zpět do chladničky, a pokud nebyl spotřebován během 3 měsíců nebo do data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve, je třeba jej zlikvidovat.
Dostupné lékové formy a velikosti balení: 16,6 mg, 23 mg a 32,4 mg injekční roztok; 7 předplněných injekčních stříkaček.
Držitel rozhodnutí o registraci: UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie.
Registrační číslo: EU/1/23/1764/001-006.
Datum revize textu: 01.12.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek Zilbrysq je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu pro přípravek Zilbrysq.

Nežádoucí účinky by měly být hlášeny. Nežádoucí příhody týkající se přípravku ZILBRYSQ by měly být hlášeny na tel: +420 221 773 411 nebo písemně na adresu: ds.cz@ucb.com

ZILBRYSQ® (zilucoplan) je indikován jako doplněk ke standardní léčbě generalizované formy myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Model není skutečný pacient.

Reference: 1. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):395–406. 2. ZILBRYSQ® (zilucoplan) Summary of Product Characteristics.

Obr. 1. Současná německá doporučení pro léčbu myastenia gravis (15)

Okulární MG		Generalizovaná MG			
		Anti-AChR+		Anti-MuSK+	
		1. volba	2. volba	1. volba	2. volba
■ Kortikosteroidy a/nebo ■ Azathioprin ■ Mykofenolát mof. ■ Cyklosporin A ■ Methotrexát	Mírně a středně aktivní MG	■ Kortikosteroidy a/nebo ■ Azathioprin ■ Thymektomie	■ Kortikosteroidy a/nebo ■ Mykofenolát mof. ■ Cyklosporin A ■ Methotrexát ■ Tacrolimus	■ Kortikosteroidy a/nebo ■ Azathioprin	■ Kortikosteroidy a/nebo ■ Mykofenolát mof. ■ Cyklosporin A ■ Methotrexát ■ Tacrolimus
	Vysoce aktivní MG	Kortikosteroidy a/nebo imunosuprese +			
■ Korekční operace		■ Inhibitory komplementu ■ Blokátory FcRn ■ Anti-CD20 protilátky ■ Thymektomie	■ IVIG ■ Plazmaferéza/imunoadsorpce ■ AHSCT, bortezomib, cyklofosfamid	■ Anti-CD20 protilátky	■ IVIG ■ Blokátory FcRn ■ Plazmaferéza/imunoadsorpce ■ AHSCT, bortezomib, cyklofosfamid
	Kříže	IVIG, plazmaferéza/imunoadsorpce (pulzní léčba KS)			

Rozanolixizumab

Dalším blokátorem neonatálního Fc receptoru je rozanolixizumab (Rystiggo®), humanizovaná monoklonální IgG4 protilátka k subkutánní cyklické aplikaci. Byl schválen v EU v lednu 2024 jako přídatná terapie u dospělých pacientů s generalizovanou MG s anti-AChR protilátkami a jako jediný lék také s anti-MuSK protilátkami (13). Podává se v nasycovací dávce 6x 280–840 mg dle tělesné hmotnosti s odstupem jednoho týdne mezi dávkami a tento cyklus se opakuje za 4–13 týdnů v závislosti na klinickém efektu léčby (13). Účinnost a bezpečnost rozanolixizumabu byla hodnocena ve studii MycarinG (14). Po 43 dnech léčby bylo poklesu skóre MG-ADL nejméně o 2 body dosaženo u 72 % pacientů s aktivní léčbou a u 31 % pacientů s placebem, přičemž MG-ADL 0–1 dosáhlo 26 % pacientů s rozanolixi-

zumabem a 3 % s placebem. Velmi důležitým výsledkem je, že pokles MG-ADL nejméně o 2 body byl po 43 dnech zjištěn u všech pacientů s MG s pozitivitou anti-MuSK protilátek (14). Rozanolixizumab byl ve studii MycarinG dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími příhodami byly bolest hlavy, průjem a horečka, k ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod došlo pouze u 3 % pacientů (14).

Zkoušené blokátory neonatálního Fc receptoru v léčbě MG

Ve vývoji jsou další přípravky z této terapeutické třídy. Jde o monoklonální protilátku pro i. v. podání nipocalimab, monoklonální protilátku pro s. c. podání batoclimab a přípravek obsahující efgartigimod alfa s hyaluronidázou.

Úskalí a výzvy dnešní léčby MG

Žádný z uvedených nových přípravků pro léčbu séropozitivní MG nemá dosud v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Jedná se přitom o finančně nákladnou terapii. Kromě rozanolixizumabu jsou všechny přípravky indikovány pouze k léčbě MG s pozitivitou anti-AChR protilátek. Pro využití této moderní biologické léčby MG bude třeba pacienty stratifikovat, stanovit definici vysoce aktivní MG a odlišit ji od středně aktivní a mírné MG. Současná česká doporučení pro léčbu MG zatím novou biologickou léčbu nezohledňují. Německá doporučení již tuto léčbu zahrnují a definují vysoce aktivní MG na základě aktivity nemoci a počtu relapsů. Pro pacienty s mírně a středně aktivní MG rezervují tato doporučení současnou léčbu MG a u pacientů s vysoce aktivní MG navrhuje přidat do kombinace s kortikosteroidy anebo imunosupresivní léčbou moderní biologickou léčbu (15).

LITERATURA

1. Registr MYREG. Available from: <https://myreg.registry.cz/>.
2. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017;89(10):1069-1077.
3. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):185-196.
4. Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(2):111-119.
5. SPC Soliris, www.sukl.cz.
6. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthe-

- nia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-986.
7. SPC Ultomiris, www.sukl.cz.
8. Meisel A, Annane D, Vu T, et al; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalised myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023; 270(8):3862-3875.
9. SPC Zilbrys Q, www.sukl.cz.
10. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):395-406.
11. SPC Vyvgart, www.sukl.cz.
12. Howard J, Bril V, Vu T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis: analysis of the phase 3 ADAPT study (4520). *Neurology*. 2021;96(Suppl 15):4520.
13. SPC Rystiggo, www.sukl.cz.
14. Bril V, Druždž A, Grosskreutz J, et al; MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-394.
15. Wiendl H, Abicht A, Chan A, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:17562864231213240.

Metodické pokyny v léčbě neuropatické bolesti, tapentadol hydrochlorid a jeho indikace

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D. (Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Všeobecná fakultní nemocnice, KARIM, Centrum pro léčbu bolesti, Praha)

Metodické pokyny Společnosti pro studium a léčbu bolesti (SSLB ČLS JEP)

Aktualizované a doplněné vydání Metodických pokynů pro farmakoterapii chronické bolesti. Metodické pokyny mají v úvodu novou a platnou definici podle Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (IASP) z roku 2020. Původní definice byla dlouhodobě kritizována, zejména protože nezohledňovala schopnost používat lidský jazyk, kterou postrádají novorozenci, osoby v kómatu, lidé s poruchou komunikace, dementní jedinci, gerontologičtí pacienti a zvířata. Aktuální definice IASP (The International Association for the Study of Pain) zahrnuje i tyto faktory, zejména tím, že došlo k jejímu zobecnění a zároveň rozšíření o vysvětlující poznámky (IASP Pain Terminology, 2020).

„Bolest je nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo je tomuto zážitku podobná.“

- Bolest je vždy osobní zkušenost, která je v různé míře ovlivněna biologickými, psychologickými a sociálními faktory.
- Bolest a nocicepce jsou různé jevy. Bolest nelze odvodit pouze z aktivity senzoryckých neuronů.
- Jedinci se prostřednictvím svých životních zkušeností postupně učí pojmu bolest.
- Je třeba respektovat, že člověk svůj konkrétní zážitek označuje jako bolest.
- Ačkoli bolest obvykle plní adaptační úlohu, může mít nepříznivé účinky na funkci a sociální vztahy a psychickou pohodu.
- Slovní popis je pouze jedním z několika způsobů chování, jimiž lze bolest vyjádřit; neschopnost komunikovat nečiní a nepopírá možnost, že člověk nebo zvíře pociťuje bolest.

Bolest je důležitý zdravotnický problém v celém světě. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická

a opakující se chronická bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním. Jedenáctá revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11) uznala a potvrdila chronickou bolest jako samostatné onemocnění.

Neuropatická bolest

Nejčastější příčinou neuropatické bolesti (NB) je porucha somatosenzorického nervového systému nebo onemocnění, která jej postihují. Další příčinou neuropatické bolesti je poranění nebo trauma nervového systému při operaci. Poranění nebo poškození nervů nastartuje poruchu nervového zpracování v periferním nebo centrálním nervovém systému a může také způsobit buněčnou smrt. Tyto změny mohou umožnit vznik abnormálních bolestivých pocitů (parestzie, pálení). Nejčastěji se v praxi setkáváme s neuropatickou bolestí – postherpetickou neuralgií. Vyšší incidence je prokázána u onkologických nemocných, u syndromů s imunodeficiencí, u pacientů podstupujících chemoterapii, radioterapii a také u seniorů nad 60 let. Tato bolest trvá zpravidla déle než 6 týdnů, může však trvat i déle než 4 měsíce a vyskytuje se až u 50 % pacientů po akutním výsevu pásového oparu. Za základní rizikové faktory pro vznik postherpetické neuralgie jsou považovány věk nad 60 let a krutá akutní bolest při výsevu oparu. Tato bolest je provázena několika typickými znaky a deskriptory jsou většinou u všech pacientů totožné. Dalšími častými neuropatickými bolestmi je diabetická polyneuropatie (DPN), pooperační neuropatická bolest a v posledních letech také polyneuropatie indukovaná chemoterapií. Hlavními léky na neuropatickou bolest jsou koanalgetika, mezi která patří pregabalín. Pregabalín se váže na přídatnou podjednotku ($\alpha 2-\delta$ protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému. Pregabalín má analgetický, anxiolytický a antikonvulzivní účinek. Účinnost pregabalínu byla

prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. Pregabalín je nejvíce testovaný lék pro léčbu bolestivé polyneuropatie jako monoterapie. Příznivý účinek pregabalínu používaného k léčbě bolestivé DPN byl prokázán při vyšších dávkách 300–600 mg denně. Některé studie však ukázaly, že pokud byl pregabalín použit k léčbě bolestivé DPN v mírných dávkách 150–300 mg denně, snížení bolesti v cílovém parametru se významně nelišilo mezi pregabalínem a placebem.

Opioidní analgetika

Nová klasifikace opioidů, která se stále více prosazuje a je do jisté míry zjednodušující, do které se řadí nejen silné, ale i slabé opioidy. V budoucnosti uvidíme, zda tato klasifikace bude v běžné praxi prospěšná. Dle této klasifikace opioidů je doporučeno rozdělovat léky s opioidním potenciálem na konvenční a atypické opioidy.

Atypické opioidy jsou silná analgetika pro chronickou bolest, která vyžaduje farmakologickou léčbu, jsou odlišná od konvenčních opioidů, neboť se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus, jedná se o buprenorfin, tramadol a tapentadol, které mají různé analgetické a různé nežádoucí účinky, včetně toxicity a rizika závislosti, ve srovnání s konvenčními opioidy. Tyto rozdíly vedou ke zlepšení výsledků a snížení rizika s použitím atypických opioidů.

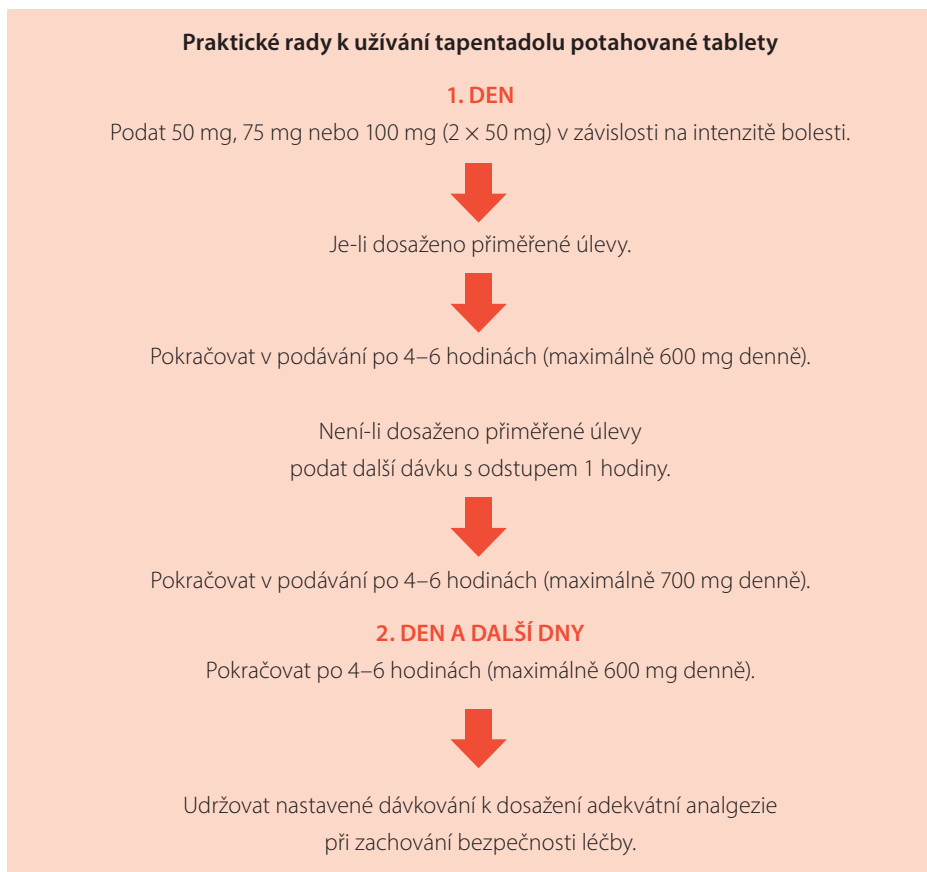
Konvenční opioidy jsou silní agonisté na μ opioidních receptorech, jsou vhodné primárně zejména v indikaci léčby nádorové bolesti a nemají stropový efekt (další zvyšování dávky nevede ke zvýšení účinku), což je využíváno v léčbě silné nádorové bolesti. Konvenčními opioidy jsou fentanyl, morfin, oxykodon, hydromorfon.

Tapentadol hydrochlorid

Tapentadol je poslední objevenou molekulou ve skupině silných opioidů. Tapentadol vykazuje synergický duální efekt účinku, je agonistou na μ opioidních receptorech a záro-

Tab. 1. Praktické pokyny k užívání pregabalínu

- Zahájení léčby NB by se mělo optimálně začít dávkou 150 mg rozdělenou na dvě nebo tři stejné dávky denně
- Postupně lze zvýšit dávku na 300 mg/den, rozděleně do dvou dávek po 3–7 dnech
- Znovu lze zvýšit na maximální dávku 600 mg/den následující týden
- U křehkých pacientů je lépe nezačínat dávkou 150 mg/den, mohou se vyvinout časné nežádoucí účinky, které mohou vést k přerušení léčby
- Nastavení pregabalínu je doporučeno v nízké dávce a při pomalé titraci na terapeutickou dávku (go low and slow)
- Léčba může být zahájena dávkou 25 mg/den (u starších nebo křehkých pacientů) nebo 50 mg/den večer, s pravidelným sledováním snášenlivosti
- Následně, pokud pacient toleruje léčbu, mohou být dávky postupně titrovány týdně, aby se dosáhlo maximální klinické odpovědi

Tab. 2. Praktické rady k užívání tapentadolu


veň inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Vyniká především nízkým výskytem nežádoucích účinků a velmi dobrou senzitivitou k neuropatické bolesti. Významnou výhodou tapentadolu je jeho dostupnost jak v retardované, tak v rychle se uvolňující formě (potahované tablety). Pokud budeme porovnávat tapentadol s ostatními silnými opioidy, tapentadol má nezanedbatelný příznivý profil nežádoucích účinků a relativně pomalý rozvoj tolerance.

Tapentadol potahované tablety

- Novější varianta léčby průlomové bolesti je použití tapentadolu s rychlým nástupem účinku.
- Vhodná je zejména kombinace s retardovanou formou pokrývající základní stabilní bolest.
- Tapentadol je indikován zejména pro řešení nenádorové průlomové bolesti (v ČR

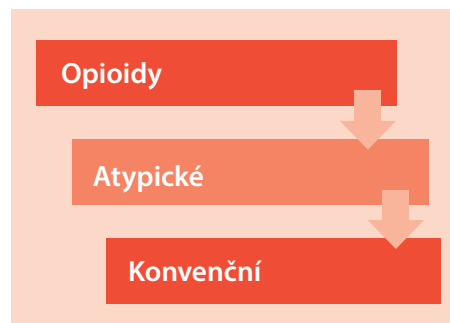
je zatím preskripční omezení pouze pro neonkologickou bolest).

- Je vhodný k léčbě akutní bolesti, průlomové bolesti a je využitelný při titraci základní analgetické dávky tapentadolu.

Indikace u specifických bolestivých stavů Tapentadol potahované tablety

Léčba středně silné až silné akutní bolesti u dospělých (u potahovaných tablet):

- akutní bolest po operacích a ambulantních chirurgických výkonech,
- akutní bolest po úrazech,
- průlomová bolest,
- akutní bolest zad,
- osteoarthritis.

Obr. 1. Klasifikace opioidů dle nového konceptu


Tapentadol s prodlouženým uvolňováním

- Tapentadol je účinnou látkou, která umožňuje kombinaci retardované a rychle nastupující formy.
- Užití jednoho opioidu dává výrazně lepší představu o celkovém množství užívané látky a snižuje riziko výskytu nežádoucích účinků.
- Dle doporučení by dávkování mělo začít dávkou tapentadolu 50 mg každých 12 hodin s maximální denní dávkou 600 mg za 24 hodin.
- Tapentadol je dobře tolerován, a proto je s úspěchem indikován, často jako poslední a jediná léčebná modalita, u pacientů s prokázanou intolerancí silných opioidů.

Indikace u specifických bolestivých stavů Tapentadol s prodlouženým uvolňováním

Léčba silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika:

- u pacientů opioid naivních,
- u pacientů s intolerancí silných opioidů,
- u pacientů s neuropatickou složkou bolesti,
- u seniorů a křehkých pacientů.

Z klinického hlediska je velmi přínosný nízký potenciál tapentadolu hydrochloridu k nežádoucím lékovým interakcím. Ve srovnání s jinými opioidy je příznivý také profil typických opioidních nežádoucích účinků. Tapentadol má dobrou gastrointestinální snášenlivost a relativně nízký výskyt přerušení léčby z důvodu nežádoucích reakcí pacienta. K dispozici je v lékové formě s postupným a okamžitým uvolňováním. Doporučená denní dávka (dos. pro die) je 600 mg. Pokud zvažujeme léčbu neuropatické bolesti silným opioidem, tapentadol hydrochlorid je optimální

AKTIVNĚ PROTI SILNÉ CHRONICKÉ BOLESTI

Palexia® retard je určena
k léčbě silné chronické bolesti
u dospělých, kterou adekvátně
tlumí pouze opioidní analgetika.¹

PALEXIA® retard
Tapentadol **Hydrochloride**
atypický opioid



Zkrácená informace o přípravku

PALEXIA 50/75/100 mg potahované tablety, 4 mg/ml; 20 mg/ml perorální roztok, **PALEXIA RETARD** 25/50/100/150/200/250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika; **Složení:** tapentadol hydrochloridum. **Indikace:** léčba silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika (u tablet s prodlouženým uvolňováním). Úleva od středně silné až silné akutní bolesti u dospělých (u potahovaných tablet) a u dětí od 2 let věku a tělesné hmotnosti do 16 kg (PALEXIA 4mg/ml perorální roztok) a u dětí od 2 let věku a tělesné hmotnosti více než 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok) a u dospělých, které lze adekvátně léčit pouze opioidními analgetiky. **Dávkování a způsob podání:** individuálně dle intenzity bolesti. Doporučuje se užívat dvakrát denně přibližně po dvanácti hodinách-u tablet s prodlouženým uvolňováním. U potahovaných tablet a perorálního roztoku je doporučená počáteční dávka 50 mg tapentadolu po 4–6 hodinách. Celkové denní dávky vyšší než 700 mg tapentadolu během prvního dne podávání a udržovací denní dávky vyšší než 600 mg tapentadolu se nedoporučují. Tabulka pro výpočet velikosti dávky přípravku PALEXIA 4 mg/ml a 20mg/ml perorální roztok viz SPC. **Pediatrická populace:** použití přípravku PALEXIA perorální roztok u dětí je omezeno na použití v nemocnici, kde je k dispozici vhodné vybavení na podporu dýchání. Doporučené dávkování se odvíjí od věku a tělesné hmotnosti: pro děti a dospívající od 2 let do méně než 18 let věku je doporučená jednotlivá dávka 1,25 mg na kg tělesné hmotnosti každé 4 hodiny. Doporučené dávkování pro děti s tělesnou hmotností do 16 kg (PALEXIA 4 mg/ml perorální roztok) a více než 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok) viz tabulka SPC. Dostatečně zapít, lze užívat nezávisle na jídle. Přípravek PALEXIA perorální roztok lze užívat v neředěné formě nebo naředěný ve vodě nebo jakémkoli nealkoholickém nápoji. Součástí balení je dávkovací pipeta s připojeným adaptérem pro odměření přesného požadovaného objemu. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na tapentadol či pomocné látky. V situacích, kdy jsou kontraindikovány léčivé látky s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií. U pacienta s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem, s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léčivými látkami. **Upozornění:** celkové denní dávky vyšší než 500 mg u tablet s prodlouženým uvolňováním se nedoporučují. Celkové denní dávky vyšší než 700 mg během prvního dne podání a udržovací vyšší než 600 mg se u potahovaných tablet nedoporučují. Opatrnost nutná při léčbě a u závislosti na opioidech, při úrazech hlavy, zvýšeném nitrolebním tlaku, křečových stavech, při poruše vědomí a kómatu, poruše respiračního centra či respiračních funkcí, poruše funkce ledvin a jater, onemocnění pankreatu / biliárního traktu, záchvatovitých onemocněních. Možný vznik poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe a spánkové hypoxémie. Možný rozvoj závislosti a abstinčních příznaků. Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů. Opatrnost je nutná při podávání spolu s agonisty/antagonisty opioidních receptorů a sedativy (např. benzodiazepiny). Přípravek PALEXIA perorální roztok se nedoporučuje u dětí do 2 let věku. Přípravek PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok se nedoporučuje u dětí s tělesnou hmotností do 16 kg. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji nauzea, zvracení, zácpa, závrať, spavost, bolesti hlavy, úzkost, stav zmatenosti, halucinace, poruchy spánku, třes, průjem dyspepsie, sucho v ústech, pruritus, hyperhidróza, svalové spazmy, únava, pocit změny tělesné teploty. **Interakce:** Inhibitory MAO (kardiovaskulární přírůdky), SSRI (serotoninový syndrom), centrálně působící léčiva/látky tlumící CNS, včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS (benzodiazepiny, barbituráty, antipsychotika, antihistaminika, opioidy, alkohol), rifampicin, třezalka tečkovaná. Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentinu a pregabalínu) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí. Podrobněji viz bod 4.5 SPC. **Těhotenství a kojení:** Přípravek má být v těhotenství podáván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Přípravek nemá být podáván během kojení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. Po prvním otevření u lékové formy perorálního roztoku uchovávejte ve vzpřímené poloze. **Velikost balení:** PALEXIA retard: 60 tbl. (kromě síly 25 mg), PALEXIA potahované tablety: 20 tbl. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Grünenthal GmbH, Aachen, Německo. **Datum poslední revize textu:** 3. 2. 2023. **Registrační čísla:** PALEXIA retard: 25 mg: 65/310/12-C, 50 mg: 65/015/11-C, 100 mg: 65/016/11-C, 150 mg: 65/017/11-C, 200 mg: 65/018/11-C, 250 mg: 65/019/11-C. PALEXIA potahované tablety: 50 mg: 65/008/11-C, 75 mg: 65/009/11-C, 100 mg: 65/010/11-C. **Předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. PALEXIA retard je v režimu tzv. zvýšené úhrady pro platbu a PALEXIA potahované tablety jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**



Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy o léčbě bolesti s využitím opioidních analgetik. Všeobecně je třeba zvážit následující: Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. • Před předepsáním opioidních analgetik zvažte všechny pacientovy proměnné, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů.⁽¹⁾ • U pacientů s akutní bolestí, např. po operaci, by měly být léky na bázi opioidů nasazovány na co nejkratší možnou dobu.⁽¹⁾ • U všech pacientů by měl proběhnout pečlivý výběr, jakož i zhodnocení rizika zneužívání, a užívání opioidů by mělo být pravidelně sledováno, vedlejší účinky a potřebu další léčby.⁽²⁾ • Dlouhodobé užívání opioidů je třeba sledovat a pravidelně přehodnocovat, vč. snižování dávek nebo ukončení léčby.⁽³⁻⁴⁾ • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit.⁽³⁻⁴⁾ • Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně.⁽⁶⁾ **Verze: 26. 2. 2020. 1. Zpráva DHHS o osvědčených postupech při léčbě bolesti, květen 2019. 2. O'Brien, T. et al. European Journal of Pain 2017; 21:3-192. 3. Fakulta analgetik, OpioidsAware <https://www.rcpa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware>, září 2019. 4. Kosten, T.R. et al., Scie Pract. Perspect 2002; 1:13-20. 5. Rosenblum, A. et al Exp. Clin. Psycho-pharmacol. 2008; 16(5):405-416. 6. Zdravotní politika OECD. Řešení problematického užívání opioidů v zemích OECD. Květen 2019. <https://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>**

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Palexia®, datum poslední revize textu 3. 2. 2023.

Zastoupení v ČR:

STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

volbou, protože opakovaně prokázal analgetickou efektivitu u neuropatické bolesti.

Závěr a bezpečná léčba analgetiky a koanalgetiky dle metodických pokynů

Je potřeba monitorovat nejen klinický efekt úlevy od bolesti, ale také nežádoucí účinky jak

opioidů, tak koanalgetik, ale také neopioidních analgetik. Pro všechna analgetika platí, že postupnou titrací a správným a obezřetným dávkováním lze předejít nežádoucím účinkům. Při dodržování jednoduchých pravidel k preskripci opioidů lze zlepšit až eliminovat nežádoucí účinky nebo příznaky závislosti na opioidech, ale také můžeme zlepšit analgezii a celkovou opioidní

odezvu. Biologický základ pro individuální variabilitu a citlivost pacienta na různé opioidy je multifaktoriální, proto je důsledná a komplexní monitorace nežádoucích účinků nezastupitelná.

Grantová podpora

Publikace byla podpořena

MZ ČR-RVO-VFN 64165

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**

V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



25 SOLEN
let s vámi