



ZAZNĚLO NA **3. dnech praktické** **neurologie**

Clarion Congress Hotel Ústí nad Labem

14.–15. 9. 2023

MIELO GUARD[®]

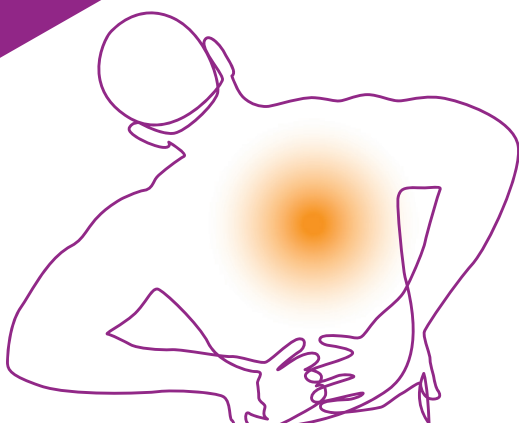
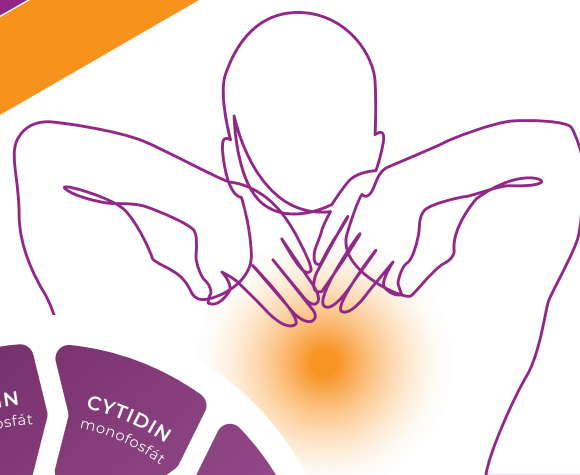
BOLESTI KRČNÍ PÁTEŘE A ZAD?

Častou příčinou je poškození periferního nervového systému!

- Obsahuje Uridin a Cytidin
- Hořčík, B1, B3, B6 a B12 přispívají k normální činnosti nervové soustavy
- Pomáhá snížit bolest
- Pomáhá redukovat hlavní léčbu



doplňěk stravy



1 kapsle denně po dobu 3 až 6 měsíců.

Výrobce: Plantapol - Španělsko, C / 618, Pol. Malpica-Alfinden, La Puebla Del Alfinden Zaragoza, Španělsko pro Naturpharma Bulgaria Ltd., 21 Janko Saffarski str. Sofia - Bulgarie | Zástupce pro Českou republiku: EFSETE s.r.o., Roháčova 3339/5, 702 00 Ostrava, Česká republika, www.efsetepharm.cz, www.mieloguard.cz

www.mieloguard.cz

Obsah

- 4** Protizáchvatová medikace dospělých – současné možnosti
- 8** Kognitivní porucha po cévní mozkové příhodě
- 13** Včasné nasazení léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou a migrénou – příklady z reálné praxe

Včasné nasazení HET u nově diagnostikovaného pacienta s RRRS (ofatumumab)

Léčba sekundárně progresivní roztroušené sklerózy siponimodem

Včasné nasazení biologické léčby u pacientky s migrénou

TIRÁŽ

Zaznělo na 3. dnech praktické neurologie, Clarion Congress Hotel Ústí nad Labem

Vychází jako supplementum CH časopisu Neurologie pro praxi.

Na základě sdělení, která zazněla na 3. dnech praktické neurologie, texty zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová.

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., 2023

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 978-80-7471-477-1

Neurol. praxi. 2023;24(Suppl. CH)



Protizáchvatová medikace dospělých – současné možnosti

Zpracováno podle přednášky MUDr. Jany Zárubové (Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)

V rámci 3. ročníku Dnů praktické neurologie, které proběhly v Ústí nad Labem v polovině září 2023, zazněla přednáška MUDr. Zárubové, která z praktického pohledu shrnula principy protizáchvatové léčby u pacientů s epilepsií. Připomněla, kdy a kdo by měl tuto léčbu zahájit, jak vybrat protizáchvatový lék, kdy a jakou kombinací léků zvolit a jak postupovat, pokud uvažujeme o vysazení této terapie. Zvláště se zabývala pacientkami ve fertilním věku a starší populací pacientů s epilepsií a zmínila význam farmakogenomiky. Věnovala se také největší novince v léčbě epilepsie – cenobamátu a řešení jeho interakcí především s klobazamem v klinické praxi. Na kazuistice 40letého pacienta demonstrovala, že nový lék může navodit remisi u pacienta s epilepsií i po mnoha letech předchozí farmakorezistence.

Cíle a předpoklady léčby epilepsie

Hlavním cílem léčby epilepsie je kontrola záchvatů při absenci netolerovatelných vedlejších účinků a udržení nebo zlepšení kvality života. Předpokladem pro dosažení těchto cílů je správně stanovená diagnóza, fungující terapeutický vztah mezi lékařem a pacientem, kontinuita péče, plán léčby zahrnující protizáchvatovou medikaci a nefarmakologická opatření a také monitorování efektu léčby a její případná reevaluace bez obav ze změny názoru nebo využití druhého názoru.

Kdy a kdo by měl léčbu epilepsie zahájit

Epilepsie je definována třemi klinickými situacemi: 1) jako dva neprovokované epileptické záchvaty s odstupem větším než 24 hodin, 2) jako jeden neprovokovaný nebo reflexní záchvat s vysokým rizikem opakování (> 60 %), nebo 3) jako epileptický syndrom. V rámci systému péče v ČR může zahájit léčbu epilepsie neurolog, dětský neurolog, nebo i praktický lékař, či psychiatr. V ČR je asi 100 000 lidí s epilepsií, zhruba 1 100 neurologů a 150 dětských neurologů, 6 center pro epilepsii a 2 EpiCARE centra.

Při prvním vyšetření pacienta se suspektní epilepsií je třeba odlišit akutní symptomatický záchvat od spontánního/reflexního záchvatu, který je začátkem chronického onemocnění – epilepsie. Posoudit je třeba riziko opakování záchvatů a zda jsou záchvaty ohrožující (zda pacient např. ztrácí vědomí). Vysoké riziko opakování záchvatů (> 60 %) představují faktory:

- epileptiformní abnormalita v EEG,
- potenciálně epileptogenní léze v osobní anamnéze nebo na zobrazení nervového

systému (např. tumor, malformace CNS, iktus, neuroinfekce),

- abnormální neurologický nález po odeznění postiktální periody (např. ložiskový neurologický deficit, kognitivní deficit, kvalitativní/kvantitativní porucha vědomí),
- první epileptický záchvat ve spánku a
- pravděpodobná první manifestace epileptického syndromu.

Volba protizáchvatové medikace (antiseizure medication, ASM)

Protizáchvatovou medikaci používáme jako chronickou, intermitentní a záchrannou. Volíme medikaci v registrované indikaci, případně zdokumentujeme off-label volbu. Lékař by měl znát

farmakokinetické vlastnosti léku, jeho mechanismus účinku, potenciální vedlejší účinky a lékové interakce. Lék volíme podle typu záchvatů (Tab. 1), typu epilepsie nebo epileptického syndromu (Tab. 2), ale také podle individuálního profilu pacienta, tj. zohledňujeme jeho věk, pohlaví, kognici, tělesnou hmotnost, somatické i psychiatrické komorbidit, průvodní medikaci, životní styl a pracovní zařazení. Podle tabulky 1 a 2 se zdá, že u většiny pacientů bychom mohli nasadit jako lék 1. volby levetiracetam nebo lamotrigin. V některých situacích nelze zvolit ani jeden z nich a vybíráme mezi léky 2. volby, např. u těžké alergie/atopie a deprese zvolíme lakosamid, nebo u pacienta s porfyrií gabapentin. Je také třeba myslet na to, že valproát není lékem volby pro ženy a dívky ve fertilním věku.

Tab. 1. Volba protizáchvatového léku podle typu záchvatů

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volby	Monoterapie 2. volby	Přídavná léčba
Fokální	LEV, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPA†, ZNS	BRV, CLB, CNB, LEV, PER, PGB
GTCS	LEV*, LTG	TPM, VPA†	LEV, PER, ZNS*
Absence	ESM, LTG, VPA†	LEV*, TPM*	ZNS*
Myoklonické	LEV*, VPA†	LTG**	BZD, LEV, TPM*, ZNS*

BRV – brivaracetam, BZD – benzodiazepiny
 CBZ – karbamazepin, CLB – klobazam, CNB – cenobamát, ESL – eslikarbazepin, ESM – etosuximid,
 GBP – gabapentin, GTCS – generalizovaný tonicko-klonický záchvat, LCM – lakosamid, LEV – levetiracetam,
 LTG – lamotrigin, PER – perampanel, PGB – pregabalin, TPM – topiramát, VPA – valproát, ZNS – zonisamid
 * nemá v ČR registrovanou indikaci
 † není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku
 ** nepodávat u syndromu Dravetové

Tab. 2. Volba protizáchvatového léku podle typu epilepsie

	Léky 1. volby	Léky 2. volby
Epilepsie pouze s GTCS	LEV, LTG	TPM, VPA†, ZNS*
Juvenilní myoklonická epilepsie	LEV*, LTG, VPA†	TPM*
Juvenilní absence	LTG, VPA†	ESM, LEV*, TPM*, ZNS*

ESM – etosuximid, GTCS – generalizovaný tonicko-klonický záchvat, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigin,
 TPM – topiramát, VPA – valproát, ZNS – zonisamid
 * nemá v ČR registrovanou indikaci
 † není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku

Léčbu epilepsie začínáme monoterapií. V případě výskytu nežádoucích účinků iniciální terapie nebo při jejím nedostatečném efektu volíme alternativní monoterapii. Pokud je iniciální monoterapie dobře tolerována, má výrazný efekt, ale nevede k bezzáchvatovosti, je na místě uvažovat o kombinaci protizáchvatových léků. Ta je nezbytná u podstatné části pacientů s epilepsií. Za racionální je považována kombinace nejvýše tří protizáchvatových léků.

Zahájení a monitorování léčby epilepsií

První návštěva pacienta s epilepsií vyžaduje dostatek času. Nemocnému je potřeba vysvětlit význam užívání léků, možné nežádoucí účinky, zdravotní rizika záchvatů, potřebný je dialog také s rodiči, blízkými nebo pečujícími osobami. Motivace pacienta k léčbě je zásadní pro jeho adherenci.

Léčbu epilepsie je nutné monitorovat. Základem monitorování je hodnocení účinnosti a snášenlivosti zvolené terapie, a to pomocí kalendáře záchvatů, popř. mobilní aplikace

Helpilepsy, a dotazníků nebo cíleného dotazování na nežádoucí účinky. Pro zachycení nežádoucích účinků může pomoci také sledování somatického stavu pacienta (nystagmus, třes, taxe, stoj a chůze, tělesná hmotnost). Dále sledujeme kognici a psychický stav, např. pomocí screeningových dotazníků EpiTrack®, Qolie, NDDI-E, GAD-7 apod. EEG je přínosem u některých typů epilepsie, např. u genetických generalizovaných epilepsií, naopak nepomůže u temporální epilepsie. Stanovení hladiny protizáchvatových léků v krvi provádíme po dosažení cílové udržovací dávky, při podezření na toxicitu, z důvodu ověření compliance, dále v situacích větší variability farmakokinetiky léku, např. u dětí, těhotných žen, seniorů či komorbidit, dále při přidání nebo vysazení léků s interakcí a také u protizáchvatových léků s nelineární farmakokinetikou, jako je fenytoin, který se již ale v ČR pro chronickou léčbu téměř nepoužívá.

Úpravy a kombinace protizáchvatové léčby

Protizáchvatovou léčbu můžeme považovat za účinnou, pokud je pacient bez záchvatů

nejméně trojnásobek doby, než byl rozestup záchvatů před nasazením této léčby, tzn. u pacientů s předchozí frekvencí záchvatů 1x za měsíc lze léčbu považovat za účinnou při 3měsíční absenci záchvatů. Pokud toho není dosaženo, léčbu upravujeme. Úprava terapie je také potřebná, pokud se objeví netolerovatelné nežádoucí účinky, které zhoršují kvalitu života pacienta, a rovněž při vysokém riziku chronické toxicity. Úprava protizáchvatové medikace by také měla proběhnout, pokud se objeví nová komorbidita nebo je nasazena nová průvodní medikace.

Farmakorezistence je definována jako nedosažení bezzáchvatovosti dvěma správně zvolenými a do maximální tolerované dávky vytitrovanými ASM, ať v sekvenční monoterapii nebo v kombinaci, do 1 roku od diagnózy epilepsie by takový pacient měl být odeslán k epileptologovi. Jejich seznam lze najít na www.clpe.cz/seznamstatut.htm. Není-li dosaženo bezzáchvatovosti do 2 let od diagnózy epilepsie, nebo se jedná o vzácné onemocnění, je třeba odeslat pacienta do centra pro epilepsie.

Tab. 3. Kombinace protizáchvatových léků z hlediska mechanismu účinku a možných interakcí (2)

- z hlediska mechanismu účinku vhodná kombinace
- z hlediska mechanismu účinku méně vhodná kombinace
- nevhodná kombinace vzhledem k riziku nefrolitiázy
- významné nebo možné významné interakce – prostudujte si SPC obou přípravků
- registrován a používán na Slovensku

		zonisamid	valproát	topiramát	perampanel	levetiracetam	brivaracetam	klobazam	pregabalin	gabapentin	lakosamid	oxkarbazepin*	lamotrigin	karbamazepin	eslikarbazepin
		ZNS	VPA	TPM	PER	LEV	BRV	CLB	PGB	GBP	LCM	OXC	LTG	CBZ	ESL
Napětově řízený Na ⁺ kanál	ESL eslikarbazepin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	CBZ karbamazepin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LTG lamotrigin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	OXC oxkarbazepin*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LCM lakosamid	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Napětově řízený Ca ⁺⁺ kanál	GBP gabapentin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	PGB pregabalin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
GABA _A receptor	CLB klobazam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SV2A	BRV brivaracetam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LEV levetiracetam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AMPA receptor	PER perampanel	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Vícečetné nebo jiné cíle	TPM topiramát	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	VPA valproát	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	ZNS zonisamid	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●



prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D., MUDr. Jana Zárubová
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

AMPA receptor – receptor α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny, GABA – kyselina gama-aminomáselná, SV2A – synaptický vezikulární glykoprotein 2A

Jejich seznam lez najít na www.clpe.cz/centra-proepilepsie.htm.

Možné kombinace protizáchvatových léků ukazuje tabulka 3. Je z ní patrné, že není vhodné vzájemně kombinovat natriové blokátory, protože se může potencovat jejich neurotoxicita, a rovněž není vhodná kombinace topiramátu se zonisamidem z důvodu rizika urolitiázy.

Intermitentní a záchranná medikace

Intermitentní farmakoterapii epilepsie lze využít u žen s katamenální vazbou výskytu záchvatů. Používá se acetazolamid nebo klobazam.

Záchranná medikace se podává u nebezpečných protrahovaných záchvatů, které pacienta ohrožují a kdy je potřeba záchvat co nejrychleji zastavit, dále při riziku konvulzivního záchvatu např. v těhotenství, při cestování (v letadle) nebo při určitých komorbiditách. U některých pacientů ji lze použít po auře, kterou pacient dobře rozpoznává a je dostatečně dlouhá, k zastavení přechodu do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu.

Záchranná medikace v perorální formě může být vhodná v případě obav ze záchvatu během sociálně výjimečných nebo emočně vypjatých situací (např. svatba, zkouška), při akutní nespavosti nebo v případě jet lag. V těchto případech se podává záchranná medikace v perorální formě, jinak se pro zastavení záchvatů u starších dětí, dospívajících a dospělých používá buklální midazolam.

Léčba u zvláštních populací pacientů

Zvláštní skupinu pacientů v léčbě epilepsie tvoří ženy ve fertilním věku. Je u nich kontraindikován valproát, a pokud by bylo zvažováno jeho nasazení, je třeba s každou takovou pacientkou vyplnit formulář dokládající, že byla informována, že je tato léčba v těhotenství spojena s 10% rizikem vrozených vývojových vad a 40% rizikem poruchy neuropsychického vývoje u prenatalně exponovaného dítěte. Podobně nepříznivý vliv na nenarozené dítě má i topiramát a dle EMA pro něj od září 2023 platí stejná doporučení jako pro valproát. Poslední data ukazují, že kombinace lamotriginu s levetiracetamem je z hlediska gravidity bezpečnější než monoterapie valproátem. Všechny ženy a dívky ve fertilním věku s epilepsií by měly dostávat suple-

mentaci kyselinou listovou v dávce 0,4 mg/den, přičemž při plánování těhotenství prekoncepčně a v 1. trimestru je třeba dávku kyseliny listové zvýšit na 0,8–1,0 mg/den. Ženám s epilepsií ve fertilním věku a lékařům, kteří o ně pečují, lze doporučit nový web Ženy a epilepsie (www.zenyaepilepsie.org).

Zvláštní skupinou pro léčbu epilepsie jsou také starší pacienti. V populaci vyššího věku je incidence epilepsie vysoká. Onemocnění se zde může vyskytovat jako pokračující stav z mládí, jako relaps epilepsie, která se objevila v mladém věku, nebo jako de novo onemocnění. Rizikové faktory epilepsie ve vyšším věku zahrnují, kromě stárnutí, metabolické a toxické vlivy (včetně působení podávané medikace), depresi, kardiiovaskulární onemocnění, hypertenzi, diabetes mellitus a demenci. Z hlediska farmakoterapie epilepsie je u starších pacientů třeba zohlednit odlišnou farmakokinetiku a vyplývající častou potřebu nižších dávek protizáchvatových léků. Volit je vhodné kognitivně přátelské přípravky s malým rizikem lékových interakcí, jako je gabapentin, levetiracetam a lamotrigin. Terapie epilepsie by u starších pacientů měla být zahájena hned po prvním záchvatu, pokud je přítomna strukturální léze a nález na EEG.

Odpověď na protizáchvatovou léčbu

Epilepsie může mít u různých pacientů různý průběh. Může se jednat o jednorázové vzplanutí, jindy může po navození remise dojít k opětovnému relapsu, přičemž remise může být časná i pozdní (např. po několika letech, kdy je nasazen nově registrovaný protizáchvatový lék) a různě dlouhá. U některých pacientů se nepodaří dosáhnout remise nikdy a epilepsie u nich probíhá kontinuálně bez kontroly záchvatů. Obvykle se

u pacientů s farmakorezistentní a vysoce farmakorezistentní epilepsií jedná o některé z geneticky podmíněných onemocnění. Nejen průběh epilepsie, ale i reakce na léčbu je u jednotlivých pacientů variabilní. Někteří jedinci na danou léčbu reagují dobře, jiní odpověď nevykazují a u dalších vede léčba k výskytu nežádoucích účinků. Touto problematikou se zabývá farmakogenomika. Jde o nový obor, který se snaží pomoci vybrat léčbu pro individuálního pacienta a nastavit vhodnou titraci a cílové udržovací dávky léku. Vychází z faktu, že každý pacient metabolizuje dané léčivo jinak, a rozděluje jedince na špatné, střední, normální, rychlé a ultrarychlé, popř. nedefinované metabolizátory. Podle toho, jaký je pacient metabolizátor, dostane lékař informaci o tom, jaké léčivo je pro něj rizikové, jaké použitelné a jaké vhodné. Pomocí farmakogenomického vyšetření tak lze vybrat správné léky ve správných dávkách.

Vysazení protizáchvatových léků

U pacientů s epilepsií v dlouhodobé remisi lze uvažovat o vysazení protizáchvatové léčby. Pro posouzení rizika záchvatů při vysazení této medikace existuje účinný internetový nástroj dostupný na epilepsypredictiontools.info. Lékař zadá věk pacienta, délku trvání epilepsie, užívané protizáchvatové léky, délku remise, nález na EEG a magnetické rezonanci a nástroj na základě těchto údajů určí riziko záchvatů po vysazení medikace do 2, 5 a 10 let.

Cenobamát – novinka v léčbě epilepsie

Novinkou v léčbě epilepsie je od ledna 2023 cenobamát. Při jeho podávání je třeba myslet na některé lékové interakce. Proaktivní přístup je potřebný při jeho přidání ke klobazamu. Pokud

Tab. 4. Snižování dávky klobazamu při přidání cenobamátu (1)

Klobazam	≤ 40 mg/den	> 40 mg/den
proaktivní	30–40 mg/den ↓ o 10 mg/den při nasazení cenobamátu ↓ o 10 mg/den při dávce cenobamátu 50 mg/den ↓ o 5–10 mg/den při dávce cenobamátu 100 mg/den	↓ o 10–20 mg/den při nasazení cenobamátu ↓ o 10–20 mg/den při dávce cenobamátu 25 mg/den
proaktivní	25 mg/den ↓ o 5 mg/den při nasazení cenobamátu	
proaktivní	10–20 mg/den ↓ o 5–10 mg/den při dávce cenobamátu 100 mg/den	

Tab. 5. Snižování dávky fenobarbitalu a fenytoinu při přidání cenobamátu

Fenobarbital	Hladina < 25 mg/l, tj. < 100 µmol/l	Hladina ≥ 25 mg/l, tj. ≥ 100 µmol/l
proaktivní	↓ fenobarbital o 25 % při dávce cenobamátu 50 mg/den	↓ fenobarbital o 25 % při dávce cenobamátu 25 mg/den
Fenytoin	Hladina < 15 mg/l, tj. < 60 µmol/l	Hladina ≥ 15 mg/l, tj. ≥ 60 µmol/l
proaktivní	nehodí se	↓ fenytoin o 25–33 % při dávce cenobamátu 25 mg/den ↓ fenytoin o 25–33 % při dávce cenobamátu 50 mg/den

pacient užívá klobazam v dávce do 40 mg/den, je potřeba ji snížit o 10 mg při nasazení cenobamátu, o 10 mg/den při dávce cenobamátu 50 mg/den a o 5–10 mg při dávce cenobamátu 100 mg/den. Další doporučené snižování dávky klobazamu při přidání cenobamátu shrnuje tabulka 4 (1). Pacienti někdy mohou při přidání cenobamátu ke klobazamu popisovat otupělost a nerovnováhu, nejde ale o nežádoucí účinek cenobamátu, nýbrž o důsledek velkého zvýšení hladiny klobazamu, anebo jeho aktivního metabolitu des-methylklobazamu, po nasazení cenobamátu.

Podobně je potřeba po přidání cenobamátu snižovat dávku fenobarbitalu a fenytoinu (Tab. 5) (1). Tyto přípravky se ale již v ČR v léčbě epilepsie téměř nepoužívají.

Kazuistika

U 40letého muže došlo v lednu 2015 ke krvácení do mozku v důsledku ruptury aneurysmatu arteria cerebri media. Jednalo se o familiární výskyt aneurysmat. Pacient podstoupil zaklípování aneurysmatu v lednu 2015, kranioplastiku v dubnu 2015 a aplikaci kostního cementu z důvodu resorpce

vlastní kosti v lednu 2016. V květnu 2015 se u něj manifestovala fokální epilepsie.

Epilepsie se manifestovala levostrannými klonickými a senzitivními záchvaty (s přechodem do bilaterálních tonicko-klonických, tzv. FBTCs). Iniciálně byl nasazen levetiracetam v monoterapii. Úspěch léčby byl jen částečný, proto byl přidán lakosamid. I tato léčba vedla jen k částečnému úspěchu. Dále byly testovány karbamazepin, perampanel, oba s horší tolerancí a nedostatečným efektem. Pacient měl záchvaty 1x měsíčně.

V září 2020 byl v rámci klinické studie do terapie přidán cenobamát, který byl vytitrován na dávku 300 mg/den. Pacient užíval levetiracetam, lakosamid, perampanel a cenobamát. Od přidání cenobamátu je bez záchvatů, bylo možné snížit dávku perampanelu. Došlo k významnému zlepšení kvality života a jeho zdravotní stav umožňuje odpovídající pracovní zařazení i způsobilost řídit motorová vozidla.

LITERATURA

1. Smith MC, Klein P, Krauss GL, et al. Dose Adjustment of Concomitant Antiseizure Medications During Cenobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations. *Neurol Ther.* 2022;11(4):1705-1720.
2. Marusič P, Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. *Neurol. praxi.* 2019;20(2):150-152.

Kognitivní porucha po cévní mozkové příhodě

Zpracováno podle přednášky MUDr. Dominika Koreňa, PhD., a prof. MUDr. Zuzany Gdovinové, CSc., FESO, FEAN (Neurologická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice)

MUDr. Koreň ve své přednášce na 3. dnech praktické neurologie v Ústí nad Labem v září 2023 rozebral problematiku diagnostiky a léčby kognitivní poruchy po cévní mozkové příhodě (PSCI). Jak uvedl, PSCI se rozvine do 6 měsíců po cévní mozkové příhodě (CMP) asi u 44 % pacientů. Dominuje zde porucha vizuálně prostorových, konstrukčních a exekutivních funkcí a porucha pozornosti. V patogenezi PSCI se uplatňuje podle současné teorie porucha neuronální sítě, což vysvětluje deficit funkcí mozku v oblastech anatomicky nezasažených CMP. Riziko rozvoje PSCI závisí na kompenzační kapacitě mozku daného jedince, je tedy ovlivněno mírou jeho předchozího postižení. Kognitivní funkce by měly být u pacienta po CMP vyšetřeny ještě během hospitalizace, ale vzhledem k možnému vývoji stavu (ve smyslu zlepšení i zhoršení) znovu za 6 měsíců. Posoudit je také třeba přítomnost neurodegenerativní složky případné kognitivní poruchy, nejlépe pomocí magnetické rezonance. MUDr. Koreň prezentoval nástroje pro stratifikaci rizika PSCI a představil algoritmus, podle něhož lze za 6 měsíců po CMP na základě MoCA testu vyloučit nebo stanovit možnou či pravděpodobnou PSCI. Popsal také komplexní přístup k léčbě těchto pacientů zahrnující sekundární prevenci CMP, nefarmakologické intervence, redukci medikace zhoršující kognitivní funkce a možnost farmakologické léčby kognitivní poruchy, zejm. extraktu z ginkgo biloba EGb761 v kombinaci s inhibitory acetylcholinestázy. Zdůraznil potřebu mezioborového přístupu k léčbě nemocných po CMP.

Nomenklatura

Terminologie kognitivních poruch prošla za posledních 50 let (spolu s rozvojem zobrazovacích metod) velkými změnami. Pro poruchu kognitivních funkcí v důsledku cévních změn byl zaveden pojem vaskulární kognitivní porucha (VCI z angl. vascular cognitive impairment). Podle klasifikace z roku 2016 je VCI zastřešujícím pojmem pro různé nozologické jednotky (1). Rozlišujeme mírnou VCI, kdy nacházíme deficit nejméně v jedné doméně kognitivních funkcí, ale jsou minimálně omezeny každodenní činnosti. Pod těžkou VCI, která již omezuje každodenní činnosti, řadíme demenci po CMP, subkortikální ischemickou vaskulární demenci, multiinfarktovou demenci a smíšenou demenci. Kognitivní porucha po CMP (PSCI, z angl. post-stroke cognitive impairment) je definována jako okamžitý nebo pozdější kognitivní deficit, který se rozvine do 6 měsíců po CMP a přetrvává v čase (2). Dominantní součástí bývá porucha vizuálně prostorových, konstrukčních a exekutivních funkcí a porucha pozornosti (2).

Epidemiologie

Celosvětová data z roku 2021 ukazují pokles incidence CMP i mortality na tyto příhody, nepříznivým zjištěním je ale nárůst incidence u lidí v produktivním věku. Pacienti ve věku 45–64 let tvoří nezanedbatelných 24,7 % z celkového počtu nemocných s CMP (3). Metaanalýza dat 3 520 jednotlivých pacientů po CMP ze 13

studii STROKOG ukázala, že prevalence PSCI po CMP činí 44 % (3). CMP patří vedle diabetu k nejsilnějším prediktorům poruchy kognitivních funkcí ve všech doménách. Slabšími prediktory jsou hypertenze, fibrilace síní a kouření (3). Pacienti s PSCI v produktivním věku mají často minimální kognitivní deficit, ale přesto se potýkají s obtížným zařazením do zaměstnání a běžného života.

Patogeneze

V případech PSCI jde vždy o důsledek akutního poškození mozku, tedy buď ischemického v případě lakunárního, kortikálního nebo subkortikálního infarktu, nebo hemoragického v případě intracerebrálního, subarachnoidálního nebo epidurálního krvácení. Kognitivní funkce (paměť, pozornost a soustředění, rychlost zpracování informací, exekutivní funkce včetně emocionální seberegulace, řeč ve smyslu vyjadřování i porozumění, prostorová orientace) mají vysoce difúzní charakter. Pro jejich dobré fungování je nutné intaktní propojení jednotlivých oblastí mozku. Novodobý pohled vidí patofyziologii vzniku PSCI jako dysfunkci síťového systému mozku. Proto i malá léze po CMP může z důvodu poruchy neuronální sítě navodit dysfunkci i vzdálených oblastí mozku, které jsou lezionálně intaktní. Vzniká tzv. dyskonekční syndrom. Pro rozvoj PSCI je důležité období po CMP. Vývoj stavu kognitivních funkcí po CMP závisí na kompenzační kapacitě mozku pacienta. Tyto kompenzační

mechanismy jsou proto novým terapeutickým cílem.

Diagnostika

V diagnostice PSCI je důležitá anamnéza a neurologické, psychologické a zobrazovací vyšetření. Pro stanovení diagnózy je rozhodující psychometrické vyšetření podpořené nálezem na zobrazovacím vyšetření – parenchymální léze cévní etiologie (4). Pro vyšetření kognitivních funkcí po CMP je doporučen MoCA test (Montrealský kognitivní test). Vyšetřuje všechny kognitivní domény, které mohou být postiženy v důsledku vaskulárních změn (5). Slovenští autoři se zabývali otázkou, zda je jediné vyšetření kognitivních funkcí po CMP dostačující. Nedávná studie provedená na košickém pracovišti hodnotila změny kognitivního výkonu v čase u 50 pacientů po CMP (35 mužů, 15 žen, průměrný věk 63,6 roku). Provedení MoCA testu ukázalo výskyt kognitivní poruchy (MoCA skóre ≤ 25 bodů) u 80 % pacientů za 8 dní po CMP a u 60 % pacientů za 6 měsíců po CMP. U 22 pacientů došlo mezi 8. dnem a 6. měsícem po CMP ke zlepšení kognitivního výkonu (včetně 11 pacientů, u nichž se MoCA skóre zvýšilo na ≥ 26), u 13 pacientů se kognitivní výkon zhoršil (včetně 4 pacientů, u nichž MoCA skóre kleslo na ≤ 25) a u zbývajících zůstal stacionární. Autoři této studie navrhli algoritmus, podle kterého je možné s využitím MoCA testu za 6 měsíců po CMP vyloučit PSCI nebo určit, zda se jedná o prav-

děpodobnou nebo možnou PSCI (Obr. 1). V popsané studii bylo za 6 měsíců po CMP podle tohoto algoritmu 40 % pacientů bez PSCI, 36 % mělo možný PSCI a 24 % pravděpodobný PSCI (6). U kategorie pacientů s možnou PSCI je doporučeno další vyšetření kognitivních funkcí, protože část z nich může ještě dosáhnout normalizace kognitivní výkonnosti.

Potenciální nevaskulární složka v etiologii PSCI

Další otázkou je, zda kognitivní porucha u jedince po CMP odpovídá čistě akutnímu vaskulárnímu postižení, či zda se uplatňuje preexistující kognitivní postižení. Pro její zodpovězení je možné využít anamnézu, heteroanamnézu a některé dotazníky, např. IQCODE, které vyplňuje osoba blízká pacientovi. Pro nevaskulární (degenerativní) etiologii kognitivního deficitu svědčí následující faktory. Alzheimerova choroba je suspektní v případě časně poruchy paměti s postupným zhoršováním paměti, řeči, motorických funkcí (apraxie) a percepce (agnozie) bez přítomnosti odpovídajících fokálních lézí. Kognitivní deficit může být také důsledkem jiných onemocnění, jako je tumor mozku, roztroušená skleróza, encefalitida, toxické a metabolické onemocnění nebo deprese (7).

Přítomnost a charakter chronických strukturálních změn mozku předcházejících CMP je možné hodnotit pomocí magnetické rezonance (MR). MR je vhodná nejen k vyloučení podílu neurodegenerativní etiologie, ale také z důvodu stanovení prognózy a stratifikace pacientů. U pacientů s preexistujícím poškozením mozku (hyperdenzity bílé hmoty, ukládání amyloidu, starší mikrovřazení nebo lakunární infarkty) jsou kompenzační schopnosti po CMP nižší a riziko PSCI vyšší. K jeho identifikaci lze využít Fazekasovu škálu na posouzení změn bílé hmoty (8).

Podle neuropatologických studií činí podíl smíšené vaskulární-Alzheimerovy demence (MVAD z angl. Mixed Vascular-Alzheimer Dementia) 22–35 % a s věkem pacientů narůstá (9). Absence amyloidových plátů, tj. čistě vaskulární etiologie byla zjištěna u 68 % pacientů s vaskulárním kognitivním deficitem (10). Neurodegenerativní složku etiologie kognitivní poruchy lze na MR posoudit podle atrofie mozku, konkrétně podle atrofie hipokampu (Scheltenova škála) (11) nebo globální kortikální atrofie (GCA) (12).

Atrofii hipokampu lze také rychle semikvantitativně zhodotit pomocí hip-hop skóre na MR/CT mozku, které vyjadřuje procentuální velikost hipokampu. Jeho nízká hodnota je důležitý podpůrný ukazatel neurodegenerace, nejčastěji Alzheimerovy choroby (13).

Stratifikace pacientů

Určit riziko rozvoje PSCI u daného pacienta je možné podle výsledku MoCA testu v akutní fázi. Hranice vyššího rizika je zde MoCA skóre < 23 bodů. Sensitivita tohoto testu dosahuje 81 %, specificita 71 % (14). Z rizikových faktorů korelují s výskytem kognitivního deficitu v akutní fázi po CMP arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, ischemická choroba srdeční, deprese, chronické renální onemocnění, ateroskleróza, fibrilace/flutter

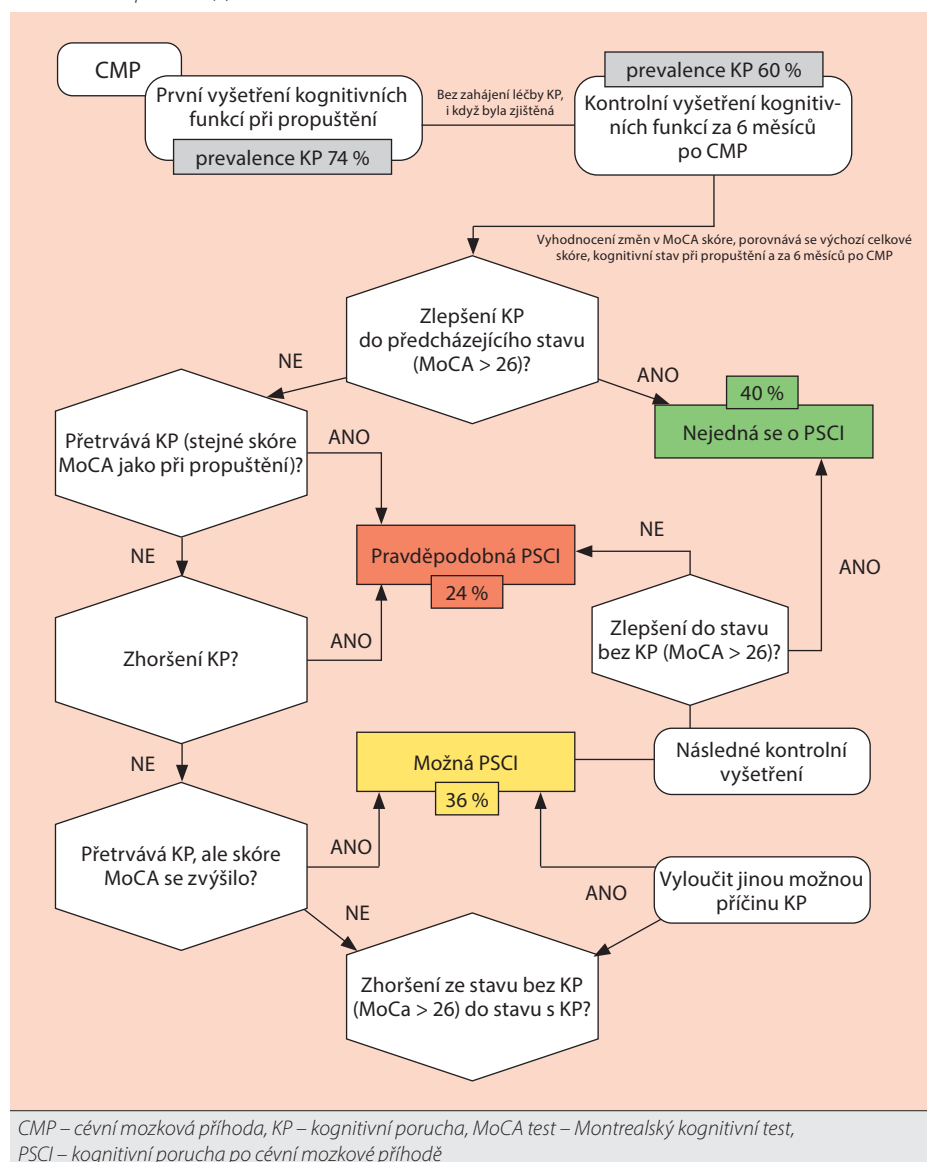
síní, cévní stenózy, vysoký věk, nízké vzdělání, nikotinismus a sedavý způsob života (15). S rizikem PSCI za 6 měsíců po CMP ale souvisí již jen hypertenze, diabetes, vysoký věk a nízké vzdělání (15). To ukazuje, že v patogenezi PSCI se uplatňují jiné mechanismy.

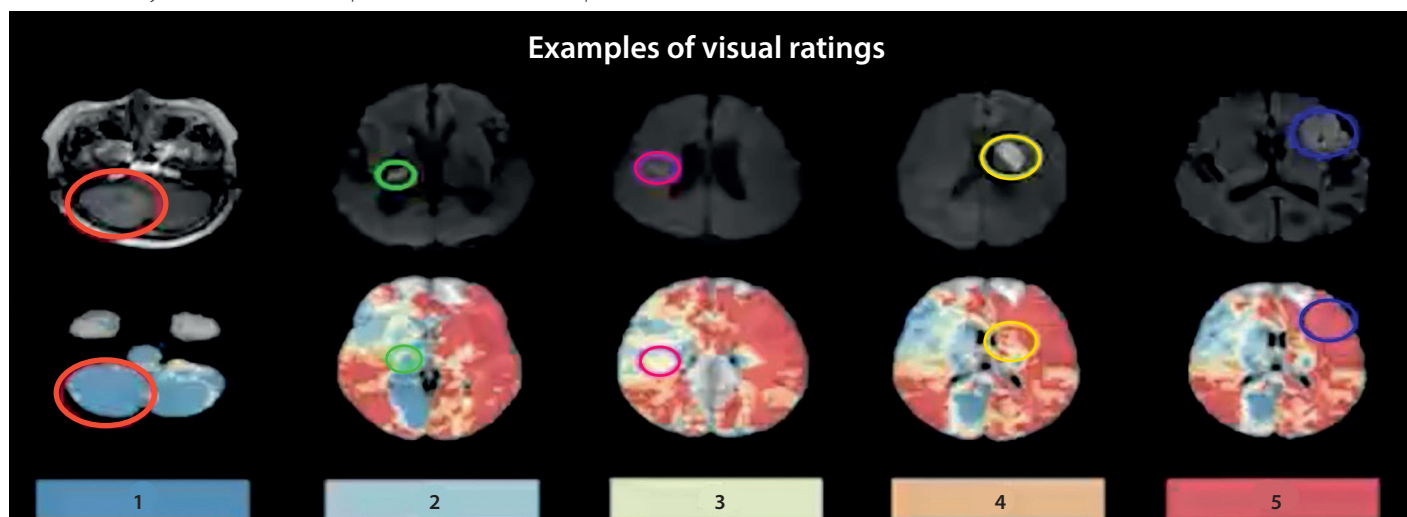
Riziko PSCI lze odhadnout také podle lokalizace ischemické léze. Procentuální riziko PSCI ukáže vizuální škála umožňující posoudit, zda se léze u daného pacienta nachází ve strategické oblasti mozku (Obr. 2) (16). Tento nástroj je dostupný online na <https://metavcimap.org/features/software-tools/location-impact-score/>.

Léčba

Slovenští autoři vypracovali doporučený postup pro nefarmakologickou prevenci a léčbu neurodegenerativních onemocnění. Jedná se o pohy-

Obr. 1. Algoritmus stanovení pravděpodobnosti PSCI na základě MoCA testu provedeného za 8 dní a za 6 měsíců po CMP (6)



Obr. 2. Příklady vizuálního stanovení procentuálního rizika PSCI podle lokalizace ischemické léze (16)


bové, kognitivní a nutriční intervence v prevenci demencí (17). Doporučena je pravidelná fyzická aktivita nejméně 30 minut/den s postupným zvyšováním během 6 týdnů na 60 minut/den 4–5x týdně (běh, jízda na kole, plavání, tanec, turistika), středomořská strava a kognitivní trénink. Možnosti farmakologické léčby PSCI jsou velmi omezené. Vhodný je extrakt z Ginkgo biloba Egb761, který je uveden i v mezinárodních doporučeních u vaskulární kognitivní poruchy i PSCI v dávce 240 mg s úrovní důkazů 2 A (18). Další možnosti zahrnují piracetam a vinpocetin. Off-label se používají donepezil, rivastigmin, galantamin a memantin. Vyššího efektu je možné dosáhnout kombinací těchto přípravků. Publikované metaanalýzy prokázaly účinnost kombinace Egb761 s dalším přípravkem u PSCI do 3 měsíců od nasazení léčby (19) a přínos inhibitorů acetylcholinesterázy u PSCI s čistě vaskulární etiologií (20). Jejich kombinace s Egb761 vede ke zlepšení kognitivního výkonu i zmírnění neuropsychiatrických příznaků, jako je úzkost, deprese a behaviorální poruchy (21).

Léčba PSCI musí být komplexní. Je třeba léčit nejen kognitivní poruchu, ale i neuropsychiatrické symptomy a kardiovaskulární rizikové faktory v pre-

venci recidivy CMP. Uplatňují se nefarmakologické intervence a farmakologická terapie kognitivní poruchy, farmakoterapie deprese, apatie a úzkosti, psychoterapie a kognitivně-behaviorální terapie, dále léčba hypertenze, dyslipidemie, diabetu, antiagregační léčba. Potřeba je řešit případnou nadváhu, hypothyreózu, hypovitaminózu B₁₂, kouření a alkoholismus. Součástí léčby by měla být i fyzioterapie a rehabilitace. A nelze zapomínat na redukci užívání léků, které zhoršují kognitivní funkce, nejčastěji paměť a pozornost/soustředění. Z anxiolytik a sedativ se jedná o alprazolam, medazepam, bromazepam, oxazepam a diazepam, z anticholinergik o biperiden, z antikonvulziv o lakosamid, valproát a levetiracetam, z hypnotik o eszopiklon, zolpidem a zopiklon a z opioidů o tramadol a oxikodon.

Závěr

Management pacienta po CMP z hlediska PSCI musí být založen na spolupráci nemocničního a ambulantního neurologa. Nemocniční neurolog by měl zajistit akutní management CMP a provést první vyšetření kognitivního stavu včetně posouzení předcho-

zího kognitivního stavu pacienta, stratifikovat riziko PSCI a zhodnotit možné komponenty neurodegenerativního onemocnění. Výsledky a doporučení by měly být uvedeny v propouštěcí zprávě. Ta má obsahovat diagnózy (CMP, kognitivní porucha, další rizikové faktory), dále léčbu (sekundární prevenci CMP, zatím bez farmakoterapie kognitivní poruchy) a rovněž doporučení kontroly kognitivních funkcí za 6 měsíců po CMP a nefarmakologické prevence progresu kognitivní poruchy (pohyb, strava, kognitivní trénink). Ambulantní neurolog pak provádí kontrolní vyšetření kognitivních funkcí, stanoví přítomnost pravděpodobné/možné PSCI a vedle sekundární prevence CMP a nefarmakologické léčby/prevence PSCI navrhne případně farmakoterapii kognitivní poruchy, nebo 3 vyšetření kognitivních funkcí. Pacienti s progresí kognitivní poruchy by měl odeslat do centra pro neurokognitivní poruchy. Management PSCI vyžaduje multidisciplinární přístup, který může zahrnovat neurologa, psychiatra, praktického lékaře, psychologa, fyzioterapeuta, logopeda, výživového asistenta a sociální zdravotní sestru.

LITERATURA

1. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2017;13(6):624–633.
2. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res.* 2022;130(8):1252–1271.
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820.
4. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry.* 2013; 12(2): 92–98.
5. Chiti G, Pantoni L. Use of Montreal Cognitive Assessment in

- patients with stroke. *Stroke.* 2014;45(10):3135–40. d
6. Koren D, Slavkova M, Vitkova M, Gdovinova Z. Importance of Retesting for the Final Diagnosis of Post-Stroke Cognitive Impairment. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):637.
7. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3): 206–218.
8. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351–356.
9. Custodio N, Montesinos R, Lira D, et al. Mixed dementia:

- a review of the evidence. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4): 364–370.
10. Lee JH, Kim SH, Kim GH, et al. Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B. *Neurology.* 2011;77(1):18–25.
11. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology.* 2006; 66(2):236–238.
12. Jaroennagsamer T, Benali F, Fladt J, et al; ESCAPE-NA1 Investigators. Cortical and Subcortical Brain Atrophy Assessment Using Simple Measures on NCCT Compared with MRI in Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 Aug 31.

Tebofortan®

240 mg

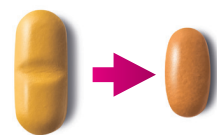
Mírná kognitivní porucha

Demence



1× denně
Rp. ✓

Nyní
menší tableta pro
pohodlnější užívání



Tebofortan 240 mg potahované tablety. Zkrácená informace o přípravku.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg extraktu z Ginkgo biloba L., folium (jinanový list) (35 – 67:1). **Indikace:** Zlepšení (s věkem související) kognitivní poruchy a kvality života u dospělých s mírnou demencí. **Dávkování:** Dospělí užívají 1 potahovanou tabletu denně, nejlépe ráno. Přípravek se může užívat nezávisle na jídle. Délka užívání nejméně po dobu 8 týdnů. Jestliže se příznaky po 3 měsících nezlepší nebo pokud se patologické příznaky zintenzívní, je nutné se poradit s lékařem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **Upozornění:** U pacientů s patologicky zvýšeným sklonem ke krvácení, kteří současně užívají antikoagulační a antiagregační, se má přípravek užívat pouze po poradě s lékařem. Přípravky obsahující jinan dvoulaločný mohou zvyšovat sklon ke krvácení, a proto se má tento léčivý přípravek přestat z preventivních důvodů užívat 3 až 4 dny před chirurgickým výkonem. U pacientů s epilepsií nelze vyloučit možnost, že užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný podporuje propuknutí dalších záchvatů. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. Pro pacienty s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Pokud je užíván současně s antikoagulancii (např. fenpropakumon a warfarin) nebo antiagregační (např. klopidoogrel, kyselina acetylsalicylová a další nesteroidní protizánětlivé léky), jejich účinek může být ovlivněn. Dostupné studie s warfarinem nenaznačují, že existuje interakce mezi warfarinem a přípravky s jinanem dvoulaločným, ale doporučuje se odpovídající sledování při zahájení léčby jinanem dvoulaločným, při změně dávkování, při ukončení užívání jinanu dvoulaločného nebo při změně přípravku. Studie interakcí s talinololem naznačuje, že jinan dvoulaločný může inhibovat P-glykoprotein na úrovni střevního traktu. To může vést ke zvýšené expozici lékům, které jsou ve střevě významně ovlivněny P-glykoproteinem, jako je dabigatran-etexilát. Při kombinování jinanu dvoulaločného a dabigatranu se doporučuje opatrnost. Jedna interakční studie naznačila, že jinan dvoulaločný může zvyšovat C_{max} nifedipinu. U některých osob bylo pozorováno zvýšení až o 100 %, což mělo za následek závratě a zhoršení návalů horka. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy. Časté: závrť, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení. Jednotlivá hlášení, neznámá četnost: krvácení, alergické reakce – kožní, šok. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** nevyžaduje se. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG, Německo. **Revize textu:** 18. 7. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



**Schwabe
Czech**
From Nature. For Health.

Schwabe Czech s.r.o.
Pod Klikovkou 1917/4, 150 00 Praha 5 - Smíchov
e-mail: info@schwabe.cz, www.tebokan.cz

www.schwabe.cz

13. Zach P, Bartoš A, Lagutina A, et al. Easy Identification of Optimal Coronal Slice on Brain Magnetic Resonance Imaging to Measure Hippocampal Area in Alzheimer's Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5894021.
14. Salvadori E, Cova I, Mele F, et al. Prediction of post-stroke cognitive impairment by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performances in acute stroke: comparison of three normative datasets. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34(8):1855-1863.
15. Koreň D, Levická P, Leško M, et al. Skríning kognitívnej poruchy u pacientov po cievnnej mozgovej príhode. *Psychiatria pre prax.* 2023;1:v tisku.
16. Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):448-459.
17. Ukropcová B, Ukropec J, Schon M, et al. Odporúčaný postup pre výkon prevencie: Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii demencií. Dostupné na stránkách MZ SR: www.health.gov.sk/?Postupy-Prevencia.
18. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(2):288-298.
19. Zhan M, Sun L, Liu J, et al. EGb in the Treatment for Patients with VCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8787684.
20. Kim JO, Lee SJ, Pyo JS. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on post-stroke cognitive impairment and vascular dementia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0227820.
21. García-Alberca JM, Mendoza S, Gris E. Benefits of Treatment with Ginkgo Biloba Extract EGb 761 Alone or Combined with Acetylcholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia. *Clin Drug Investig.* 2022;42(5):391-402.

Včasné nasazení léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou a migrénou – příklady z reálné praxe

Symposium společnosti Novartis na 3. dnech praktické neurologie v Ústí nad Labem v září 2023 bylo věnováno moderní léčbě roztroušené sklerózy a migrény. MUDr. Vachová ukázala výhody časného nasazení vysoce účinné léčby (HET) relabující remitující roztroušené sklerózy (RRRS). Prezentovala výsledky švédského a dánského registru, kde byl výrazně vyšší podíl pacientů s iniciální HET ve Švédsku spojen s prodloužením doby do 1. relapsu a zpomalením progresu disability. Výsledky obou terapeutických strategií demonstrovala na kazuistikách mladého muže s nasazením ofatumumabu v 1. linii léčby RRRS s nepříznivými prognostickými známkami na magnetické rezonanci (MR), který je více než rok zcela bez progresu a vedlejších účinků, a ženy s podobným iniciálním nálezem, ale se 2 relapsy a zhoršením disability během 2 let po nasazení konvenční terapie 1. linie.

MUDr. Obhlídalová se věnovala sekundárně progresivní roztroušené skleróze (SPRS). Vysvětlila, proč je tento stav obvykle zachycen pozdě, a zaměřila se na první chorobu modifikující léčbu (DMT) indikovanou u SPRS – siponimod. Tento perorální lék omezuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní cirkulace a po přestupu přes hematoencefalickou bariéru vykazuje přímé neuroprotektivní účinky v CNS. Prokázal snížení rizika progresu disability, ročního výskytu relapsů, zlepšení kognitivních funkcí a snížení aktivity na MR. Má větší účinek u pacientů s aktivní SPRS (relapsy, aktivita na MR). Před nasazením vyžaduje ale vyloučení některých stavů. Přínos siponimodu v léčbě SPRS prezentovala MUDr. Obhlídalová na kazuistice mladého pacienta.

MUDr. Saková prezentovala na kazuistice pacientky v produktivním věku, matky 2 dětí, význam časného nasazení specifické biologické léčby migrény. Erenumab vedl u této ženy k poklesu počtu dní s migrénou za měsíc, redukci spotřeby triptanů a analgetik, snížení počtu dní pracovní neschopnosti a zlepšení rodinného života. Jednalo se o pacientku se suspektní bolestí hlavy z nadužívání triptanů s rizikem přechodu do chronické migrény. Tato kazuistika demonstrovuje význam dobré přípravy pacienta s migrénou na centrovou léčbu za splnění všech úhradových kritérií biologické léčby migrény.

Včasné nasazení HET u nově diagnostikovaného pacienta s RRRS (ofatumumab)

Zpracováno podle přednášky MUDr. Marty Vachové (Neurologické oddělení s RS centrem, Nemocnice Teplice)

Přínos časného nasazení vysoce účinné terapie v léčbě roztroušené sklerózy

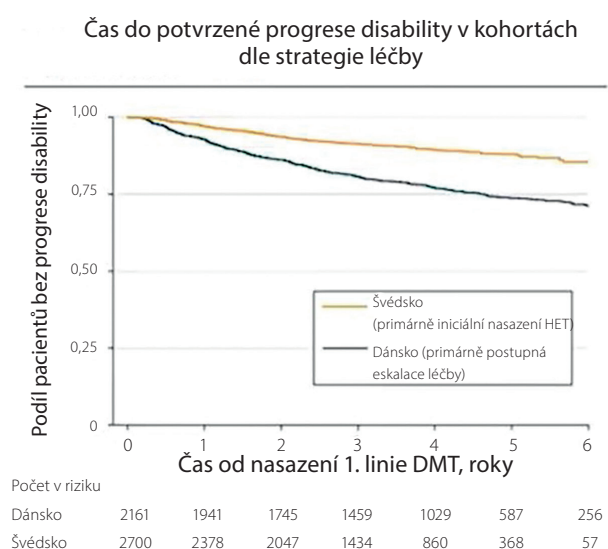
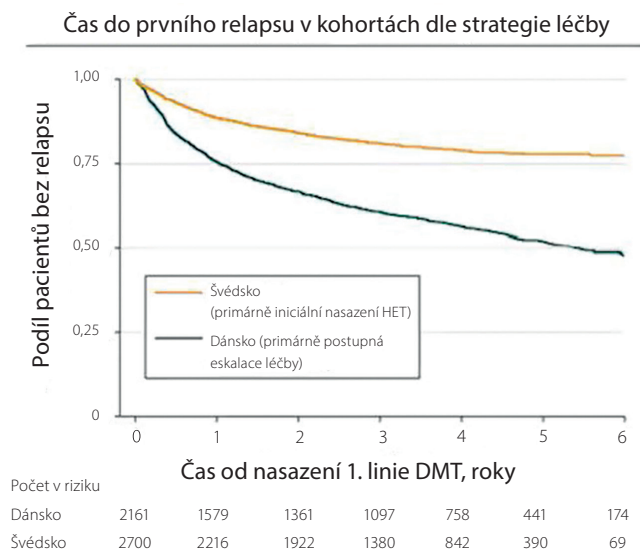
Vysoce účinná léčba (HET, z angl. high efficacy treatment) dnes již může být prvním krokem v terapii roztroušené sklerózy (RS). V ČR je hrazena anti-CD20 terapie v léčbě RRRS již po 1. zdokumentovaném relapsu u pacientů

s nepříznivými prognostickými markery na MR, tj. s Gd+, infratentoriální či míšní lézí. Podmínkou je, aby měl pacient EDSS $\leq 5,5$, což z praktického pohledu znamená, že je schopen ujít nejméně 100 m bez zastávky a bez opory.

Tento postup vychází ze studie z roku 2021, která ukázala, že časné nasazení HET je pro pacienta výhodou. Porovnála data ze švédského

a dánského registru RS. V dánském registru zahrnujícím 2 161 pacientů užívalo 92 % terapii s postupnou eskalací a u 7,6 % byla HET nasazena v 1. linii. Ve švédském registru s 2 700 pacienty byla eskalační strategie léčby použita u 65,6 % pacientů a 34,5 % dostalo v 1. linii HET (rituximab, natalizumab, fingolimod). Výsledky ukázaly o 29 % pomalejší progresi disability u švédských

Obř. 1. Prodloužení doby do 1. relapsu a redukce progresu disability u pacientů s RRRS ve švédském registru (třetina pacientů s HET v 1. linii léčby) v porovnání s dánským registrem (92 % pacientů s DMT s nízkou nebo střední účinností v 1. linii léčby) (1)



pacientů s RS. Rozdíl mezi švédskou a dánskou populací byl významný i z hlediska průměrné roční frekvence relapsů (Obr. 1) (1).

Podobně jako v přechozích studiích, které porovnávaly chorobu modifikující léčbu (DMT) u pacientů s RS s placebem, a v nichž bylo pozdní nasazení aktivní léčby provázeno v čase s přetrvávajícími horšími výsledky disability dle EDSS (Expanded Disability Status Scale), je tomu i při pozdní eskalaci na HET. Nedávná studie, která porovnávala včasné zahájení HET (do 2 let od diagnózy) s pozdním nasazením HET (za 4–6 let po stanovení diagnózy), ukázala nižší míru disability po 6–10 letech u pacientů s časnou HET. Po 6 letech měli pacienti s včasnou eskalací léčby na HET EDSS 2,2 v porovnání s EDSS 2,9 u pacientů s pozdější eskalací na HET. Tento rozdíl přetrvával i v každém dalším roce až do 10. roku sledování, kdy činilo průměrné EDSS ve skupině s časnou HET 2,3 a ve skupině s pozdní eskalací 3,5 ($p < 0,0001$) (2). EDSS 3,5 již přitom znamená nález omezující některé každodenní činnosti pacienta.

Kazuistika 1 – mladý muž s časně nasazenou HET v léčbě RRRS s rizikovými prognostickými známkami

Muž narozený v roce 1992, nekuřák s BMI 22,2, tj. bez hlavních rizik RS a bez výskytu RS v rodinné anamnéze, prodělal první ataku RS v květnu 2022. Jednalo se o poruchu hybnosti vpravo a poruchu artikulace. Za hospitalizace byl zaléčen 5 g methylprednisolonu i. v. Na MR mozku a krční míchy byly zjištěny vícečetné léze

supra- i infratentoriálně, ale i Gd+ léze v mozečku a další léze v oblasti C1–C3. V likvoru byly přítomny IgG pásy bez korelátu v séru a protilátky proti akuaporinu-4 a anti MOG byly negativní (což vylučuje neuromyelitis optica a anti-MOG syndrom). V červnu 2022 byl pacient vyšetřen v RS centru a EDSS v té době činilo 3,0. Užíval methylprednisolon po těžké atace v sestupných dávkách, omeprazol a vitamin D. V terapii RS byla z důvodu přítomnosti rizikových prognostických znaků indikována HET. I když prodělal pouze 1 ataku, měl již podle McDonaldových kritérií z roku 2017 jistou RRRS. Po domluvě s pacientem byl nasazen ofatumumab, preferoval aplikaci s. c. injekce 1x měsíčně. Před zahájením léčby byla provedena T a B imunofenotypizace, vyloučena infekce HIV, VZV, virové hepatitidy a TBC. V červenci 2022 (38. den po první manifestaci RRRS) byl pacientovi aplikován ofatumumab. Dávka ofatumumabu byla titrována 7., 14. a 28. den, dále již pacient užíval 20 mg 1x měsíčně. Methylprednisolon byl postupně vysazen do 3. měsíce od nasazení DMD. Na kontrole v červenci 2023 bylo EDSS 2,5, nález na MR byl bez progresse a neobjevily se žádné nežádoucí účinky.

Kazuistika 2 – pacientka s postupnou eskalací léčby RRRS na HET

U ženy, právničky, narozené v roce 1985 došlo v lednu 2013, za 2 týdny po boostru očkování proti černému kašli, k rozvoji 1. ataky RS. Byla přeléčena i. v. kortikosteroidy. MR mozku a krční míchy ukázala 18 lézí bez Gd aktivity, ale 2 ložiska se nacházela v míše. Zjištěny byly oligoklonální

pásy v likvoru bez korelátu v séru, NMO byla vyloučena. V dubnu 2013 byl pacientce s EDSS 2,5 nasazen interferon β s. c. Pro 2 relapsy (v prosinci 2014 a dubnu 2015) přeléčené i. v. kortikosteroidy byla při EDSS 3,0 léčba eskalována na dimethylfumarát. Tuto léčbu pacientka užívala do října 2018, kdy byla přerušena pro graviditu. V červenci 2019 porodila zdravou dceru a díky negativitě progresse na MR za 2 měsíce po porodu mohla 6 měsíců plně kojit. Dimethylfumarát byl opět nasazen v lednu 2020. V dubnu 2021 došlo ale k další (již čtvrté) atace s potřebou podání i. v. kortikosteroidů a EDSS činilo 4,0. V další terapii byl zvažován natalizumab, cladribin nebo ofatumumab v rámci klinické studie. Pacientka ale měla pozitivní titr protilátek proti JCV, proto nebyl vhodný natalizumab. Byla zařazena do studie s ofatumumabem, která byla bez placebové větve. Léčbu ofatumumabem 1x měsíčně s. c. zahájila v rámci studie v červnu 2021 při EDSS 4,0. Od té doby až do poslední kontroly v srpnu 2023 přetrvává stejná hodnota EDSS, pacientka je bez atak a bez progresse nálezu na MR. Opět pracuje na plný úvazek.

Závěr

Časné nasazení vysoce účinné léčby (HET) RRRS oddálí rozvoj invalidity a šetří rezervy CNS. Pro dobrou adherenci k léčbě a dodržování terapeutického schématu je zásadní postoj pacienta k navržené terapii. Dnes je k dispozici řada léčebných možností, což umožňuje zvolit pro daného pacienta optimální terapii s ohledem na komorbiditu, životní styl a osobní preference.

Léčba sekundárně progresivní roztroušené sklerózy siponimodem

Zpracováno podle přednášky MUDr. Ivany Obhlídalové (Neurologické oddělení s RS centrem, Nemocnice Teplice)

Sekundární progresse roztroušené sklerózy

V rámci přirozeného průběhu RS se pacienti mezi relapsy zpočátku vracejí do původního klinického stavu, a to díky neurologické rezervě (dostatku zdravé nervové tkáně, která kompenzuje vzniklý deficit). Později v průběhu onemocnění se začíná disability zhoršovat i mezi atakami (3). Je to dáno ubývajícím neurologickou rezervou. V této fázi je již terapeutické působení obtížné a cílem léčby RS je proto zastavit aktivitu nemoci lékem potlačujícím zánět hned na počátku. DMT

je schopná oddálit rozvoj sekundární progresse RS. Dříve k ní docházelo po 6–10 letech atakovitého průběhu, ale již data z roku 2006 ukazují oddálení nástupu sekundární progresse v průměru na 19 let (4). Přesto do sekundární progresse pacienti dospějí kolem 40.–50. roku věku.

Rizikové faktory sekundární progresse RS zahrnují kouření, mužské pohlaví, nízkou hladinu vitaminu D, vyšší věk, velkou atrofii mozku a velkou nálož lézí na MR (5). Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (SPRS) významně ovlivňuje každodenní aktivity pacienta i jeho

schopnost pracovat. Celých 74 % pacientů s SPRS má kognitivní deficit (6). Terapeutická intervence je limitována nejen ubývajícím neurologickou rezervou, ale i uzavírající se hematoencefalickou bariérou (7). SPRS rozdělujeme na aktivní onemocnění s progresí (progrese EDSS + relapsy), neaktivní s progresí (progrese EDSS bez relapsů) a neaktivní bez progresse (bez relapsů i progresse EDSS).

Naše současné schopnosti odhalit SPRS jsou omezené. Je to dáno především tím, že i při sekundární progresi se ještě mnohdy vyskytují relapsy.

JE NA ČASE ZPOMALIT SEKUNDÁRNÍ PROGRESI. JE ČAS PRO MAYZENT¹

PRVNÍ A JEDINÁ PERORÁLNÍ LÉČBA SPECIFICKY INDIKOVANÁ
PRO SPRS S AKTIVNÍM ONEMOCNĚNÍM^{1,2}



Selektivní mechanismus účinku
cílicí na zánět s vlivem na
neurodegenerativní procesy¹⁻⁵



Setrvalá účinnost po dobu 5 let prokázaná
v **extenzi studie EXPAND** demonstruje benefit
včasného zahájení **léčby přípravkem MAYZENT®**⁶



**Zpomalení progresie disability
a pozitivní ovlivnění
kognitivních funkcí**^{1,5,8}



**Ověřený bezpečnostní
profil a rychlá
reverzibilita účinku**^{1,2}



46%

SNÍŽENÍ

roční četnosti relapsů^{1,7*}



85%

SNÍŽENÍ

v počtu T1 Gd+ lézí^{1,7*}



25%

**SNÍŽENÍ
RIZIKA**

**4bodového zhoršení
v testu SDMT**^{1,5**}



31%

**SNÍŽENÍ
RIZIKA**

**3měsíční
potvrzené progresie disability**^{1,7*}

37%

**SNÍŽENÍ
RIZIKA**

**6měsíční
progresie disability**^{1,7*}



23%

SNÍŽENÍ

**celkové atrofie
mozkové tkáně**^{1,2**}

*u pacientů se SPRS s aktivním onemocněním

**u celkové populace pacientů se SPRS

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

Zkrácená informace • MAYZENT 0,25 mg potahované tablety, *MAYZENT 1 mg potahované tablety*, MAYZENT 2 mg potahované tablety • Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje *0,25 mg, 1 mg nebo 2 mg siponimodu jako siponimod s kyselinou fumarovou*. **Indikace:** Přípravek Mayzent je indikován k léčbě dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (SPMS) s aktivním onemocněním doloženým relapsy nebo zánětlivou aktivitou pomocí zobrazovacích metod. **Dávkování:** Před zahájením léčby musí být u pacienta zjištěn genotyp CYP2C9 kvůli zjištění typu metabolizéru CYP2C9. Pacienti s genotypem CYP2C9 *3* *3* nesmí siponimod užívat. Léčbu je nutné zahájit titračním balením, iniciace trvá 5 dní. Léčba začíná dávkou 0,25 mg jednou denně ve dnech 1 a 2, následovaná dávkou 0,5 mg v den 3, 0,75 mg v den 4, a 1,25 mg v den 5, aby bylo u pacienta dosaženo předepsané udržovací dávky siponimodu počínaje dnem 6. U pacientů s genotypem CYP2C9 *2* *3* nebo *1* *3* je doporučená udržovací dávka 1 mg denně, u pacientů s ostatními genotypy CYP2C9 je 2 mg. Přípravek Mayzent se užívá jednou denně. Pokud během prvních 6 dnů léčby pacient zapomene užít denní titrační dávku, je nutné znovu zahájit léčbu novým titračním balením. Pokud dojde k vymezení dávky během udržovací léčby, je nutné užít předepsanou dávku v následující plánovanou dobu, následující dávka se nesmí zdvojnásobovat. Pokud jsou během udržovací léčby vynechány 4 nebo více po sobě jdoucích denních dávek, je nutné léčbu siponimodem znovu zahájit s novým titračním balením. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. Syndrom imunodeficiency. Progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo kryptokoková meningitida v anamnéze. Aktivní maligní onemocnění. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Pacienti, kteří prodělali během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, infarkt/transitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA). Pacienti s atriiventrikulární (AV) bloádou druhého stupně Mobitz II, AV bloádou třetího stupně, sino-atriální srdeční bloádou nebo sick-sinus syndromem v anamnéze, pokud nemají kardiostimulátor. Pacienti homozygotní pro genotyp CYP2C9 *3* (CYP2C9 *3* *3*) (slabí metabolizéři). Během těhotenství nebo u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Před zahájením léčby má být k dispozici aktuální kompletní krevní obraz. *Je doporučeno kontrolovat krevní obraz 3 až 4 měsíce po zahájení léčby a poté alespoň jednou ročně, a v případě známek infekce*. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je třeba zvážit přerušení léčby siponimodem. Pacienti se známými a příznaky odpovídajícími kryptokokové meningitidě (CM) mají být neprodleně diagnosticky vyšetřeni. Do vyloučení CM musí být léčba siponimodem přerušena. Pokud je diagnostikována CM, je nutné zahájit odpovídající léčbu. Lékaři musí věnovat pozornost klinickým příznakům nebo nálezům na magnetické rezonanci (MR) naznačujícím možnost progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pokud existuje podezření na PML, musí být do vyloučení PML léčba siponimodem přerušena. *Pokud je PML potvrzena, léčba siponimodem musí být ukončena*. *Herpetická virová infekce: Případě herpetické virové infekce (včetně případů meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené virem varicella zoster (VZV)) se vyskytly při užívání siponimodu kdykoliv v průběhu léčby. Pokud se objeví herpetická meningitida nebo meningoencefalitida, musí být léčba siponimodem přerušena a je nutné nasadit vhodnou léčbu příslušné infekce*. Pacienti bez lékařem potvrzené anamnézy planých neštovic nebo zdokumentované úplné vakcinace proti VZV mají být před zahájením terapie siponimodem vyšetřeni na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů bez protilátek je doporučeno před zahájením léčby siponimodem úplná vakcinace varicellovou vakcínou, přičemž zahájení léčby má být odloženo o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace. **Makulární edém:** Při léčbě siponimodem je nutná obezřetnost u pacientů s diabetem mellitus v anamnéze, uveitidou nebo základní/souběžnou chorobou sítnice kvůli možnému zvýšení rizika makulárního edému. Doporučuje se, aby tyto pacienti podstoupili před zahájením léčby oční vyšetření a následná kontrolní vyšetření během léčby siponimodem kvůli detekci makulárního edému. Pokud se u pacienta objeví makulární edém, doporučuje se léčbu siponimodem přerušit. **Bradycardie:** Z preventivních důvodů mají být sledováni pacienti s následujícími srdečními stavy (sinusová bradycardie (srdeční puls <55 tepů za min), AV bloáda prvního nebo druhého stupně [Mobitz I] v anamnéze, infarkt myokardu v anamnéze, nebo srdeční selhání v anamnéze (pacienti s NYHA třídou I a II) po dobu 6 hodin po první dávce siponimodu kvůli známým a příznakům bradycardie. U těchto pacientů se doporučuje natočit elektrokardiogram (EKG) před podáním dávky a na konci období sledování. Funkce later: Před zahájením léčby přípravkem Mayzent by měly být k dispozici aktuální hodnoty aminotransferáz a bilirubinu. U pacientů, u kterých se rozvinou příznaky ukazující na jaterní poškození, mají být zkontrolovány hladiny jaterních enzymů a siponimod má být vysazen, pokud se potvrdí významné poškození jater. **Kožní neoplazmata:** *Baziliom (BCC) a další kožní novotvary, včetně spinocelulárního karcinomu (SCC), byly hlášeny u pacientů užívajících siponimod, zejména u pacientů s delší dobou léčby*. U všech pacientů se doporučuje při zahájení léčby vyšetření kůže a poté každých 6 až 12 měsíců s přihlednutím ke klinickému posouzení. *Při delším trvání léčby musí být prováděna pečlivá kožní vyšetření*. Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakékoli podezřelý kožní léze svému lékaři. **Neočekané neurologické nebo psychiatrické příznaky/znamky:** Pokud se u pacienta léčeného siponimodem objeví jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky/příznaky nebo zrychlené neurologické zhoršení stavu, je nutné neprodleně fyzikální a neurologické vyšetření a zvážit vyšetření MRI s ohledem na možný výskyt PRES. **Genotyp CYP2C9:** Před zahájením léčby siponimodem musí být u pacientů zjištěn genotyp CYP2C9 kvůli zjištění typu metabolizéru CYP2C9. Pacienti homozygotní pro CYP2C9 *3* (genotyp CYP2C9 *3* *3*, přibližně 0,3 až 0,4 % populace) nesmí být siponimodem léčeni. **Interakce:** Při současném podávání cytotatik, imunomodulátorů nebo imunosupresiv a během týdnů po ukončení jejich podávání je nutná opatrnost. Zahájení léčby siponimodem je nedoporučeno, pokud přínosy jasně nepřevládají rizika. Během zahájení léčby siponimodem nemají být užívána současně antitryptika třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol), přípravky prodlužující QT interval se známými arytmogenními vlastnostmi, blokátory vápníkových kanálů snižující srdeční frekvenci (např. verapamil nebo diltiazem) nebo další látky, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. ivabradin nebo digoxin) kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci. Pokud je léčba zvažována u pacientů s jejich uvedenými faktory, doporučuje se před zahájením léčby konzultovat kardiologa s cílem určit nejvhodnější monitorování pro zahájení léčby nebo ohledně přechodu na lék snižující srdeční frekvenci. Při zahajování léčby siponimodem u pacientů léčených betablockéry je nutná opatrnost kvůli aditivním účinkům na snižování srdeční frekvence. Léčba betablockéry může být zahájena u pacientů léčených stálou udržovací dávkou siponimodu. Použití živých atenuovaných vakcín může vést k riziku infekce, a je proto třeba se mu během léčby siponimodem a po dobu až 4 týdnů po jejím ukončení vyhnout. Během léčby siponimodem a až 4 týdny po ní může být vakcinace méně účinná. Účinnost vakcinace není považována za ohroženou, pokud je léčba siponimodem pozastavena v období 1 týden před očkováním a až do 4 týdnů po očkování. Vzhledem k významnému zvýšení expozice siponimodu se nedoporučuje současné užívání siponimodu a léčivých přípravků, které způsobují středně silnou inhibici CYP2C9 a středně silnou nebo silnou inhibici CYP3A4. Siponimod lze kombinovat s většinou typů induktorů CYP2C9 a CYP3A4. Nicméně s ohledem na očekávaný pokles expozice siponimodu, je nutné zvážit vhodnost a možný prospěch léčby, pokud je siponimod kombinován se silnými induktory CYP3A4/středně silnými induktory CYP2C9 (např. karbamazepin) u všech pacientů bez ohledu na genotyp nebo se středně silnými CYP3A4-induktory (např. modafinil) u pacientů s genotypem CYP2C9 *1* *3* nebo *2* *3*. **Těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně deseti dnů od poslední dávky siponimodu. Pokud žena otěhotní během léčby, musí být siponimod vysazen. Siponimod nemá být užíván během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Bolest hlavy, hypertenze, zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů. Časté: Herpes zoster, melanocytový nevus, bazocelulární karcinom, lymfopnevie, závrať, zácpa, křeč, třes, makulární edém, bradykardie, atriiventrikulární blokáda (první a druhého stupně), nauzea, průjem, bolest končetin, periferní otok, astenie, snížené hodnoty plicních funkčních testů. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** *Mayzent 0,25 mg: PA/Al/PVC/Al blistry v titračním balení (pouzdry obsahující 12 potahovaných tablet, Mayzent 1 mg: PA/Al/PVC/Al blistry v balení obsahujících 28 potahovaných tablet, Mayzent 2 mg: PA/Al/PVC/Al blistry v balení obsahujících 28 potahovaných tablet). **Poznámka:** Dříve než lek předepíše, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** *EU/1/19/1414/001, 003 a 007*. **Datum registrace:** 13.1.2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 06.07.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Mayzent. 2. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 3391: 1263–1273. 3. Behrangi N, et al. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. Cells 2019, 8(1), 24; <https://doi.org/10.3390/cells8010024>. 4. Arnold DL, et al. Efficacy of siponimod on cortical grey matter and thalamic volume in patients with secondary progressive multiple sclerosis: results of the EXPAND study. Poster presented at the 35th ECTRIMS September 11–13, 2019; Stockholm, Sweden. 5. Penner KL, et al. Effect of siponimod on cognitive processing speed in SPMS patients with active and non-active disease. Poster Presentation at the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual2020, September 11–13, 2020. Poster Nr. 0806. 6. Giovannoni G, et al. Sustained reduction of disability and cognitive decline with long-term siponimod treatment in patients with active SPMS: EXPAND data up to 5 years. Poster Presentation at the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual2020, September 11–13, 2020. Poster Nr. 0238. 7. Gold R, Kappos L, Bar-Or A, et al. Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis. Poster presented at: 35th Congress of the European Sclerosis Society, September 11–13, 2019; Stockholm, Sweden.

Diagnóza SPRS proto bývá spíše retrospektivní, stanovená až po několika letech (8, 9). Ačkoliv může být sekundární progresse znatelná již při EDSS 3, diagnóza SPRS je u většiny nemocných stanovena až při EDSS 6 (9, 10). Diagnózu ztěžuje absence konkrétních příznaků sekundární progresse, nesnadné odlišení sekundární progresse od následků relapsu a absence standardního testu k jejímu odhalení. EDSS není pro zachycení SPRS dostatečně citlivá. Orientujeme se většinou podle zhoršení mobility pacienta a jejího setrvalého zhoršování při snížení počtu relapsů. Doporučuje se proto sledování chůzového intervalu a nutnosti používat pomůcky k chůzi.

Siponimod – první přípravek pro léčbu sekundárně progresivní roztroušené sklerózy

Dosud se v léčbě SPRS používala kombinovaná imunosuprese, u rychle progredujících stavů i pulzní léčba methylprednisolonem a cyklofosfamidem. Dnes je již k dispozici první DMT s indikací přímo u SPRS – siponimod. Siponimod je perorálně podávaný selektivní agonista podtypů S1P1 a S1P5 receptorů, který blokuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin, čímž snižuje jejich počet v periferní krvi (počet lymfocytů je potřeba během léčby kontrolovat). Kromě toho má siponimod přímé účinky v CNS, kde podporuje remyelinizaci vazbou na gliové buňky (astrocyty, oligodendrocyty a mikroglia). Jde o lipofilní molekulu, která prochází hematoencefalickou bariérou (11).

Výsledky registrační studie EXPAND

Svoji účinnost a bezpečnost prokázal siponimod v registrační studii EXPAND (12). Většina pacientů v této studii měla pokročilou formu SPRS s EDSS 6,0–6,5, ale byla bez aktivity onemocnění – až 64 % zařazených nemělo relaps v posledních 2 letech a až 76 % nemělo žádné Gd+ léze na MR. Léčba siponimodem u nich v porovnání s placebem vedla ke snížení rizika tříměsíční potvrzené progresse disability o 21 % a šestiměsíční potvrzení progresse disability o 26 %. U podskupiny pacientů s aktivní SPRS bylo zjištěno ještě větší snížení rizika těchto parametrů, a to o 31 %, resp. 37 % (12, 13). Další výsledky ukázaly dokonce zlepše-

ní kognitivních funkcí (14). Na MR bylo patrné snížení aktivity z hlediska nových lézí o 80 % a Gd+ lézí o 85 % (12). Siponimod vedl k oddálení progresse EDSS na hodnotu 7,0 o 4,3 roku. Nežádoucí účinky při jeho podávání zahrnovaly hepatopatii, hypertenzi, bradykardii, makulární edém a reaktivaci VZV.

Úhradová kritéria

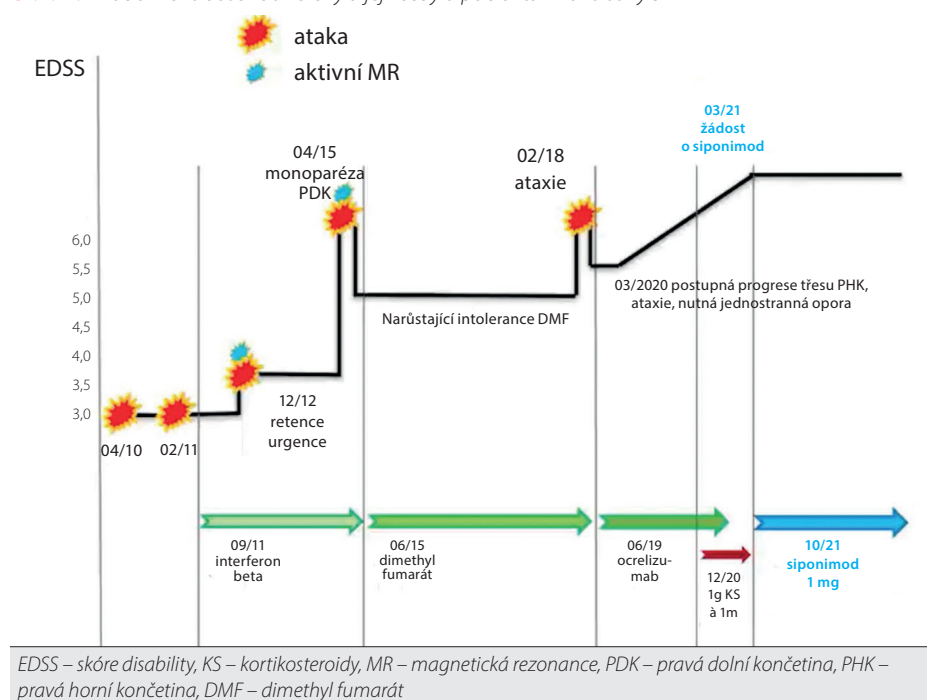
Z výsledků této studie vycházejí úhradová kritéria siponimodu v ČR. Ze zdravotního pojištění je hrazen u pacientů s RS se vstupním EDSS 4,0–6,5, kteří mají prokázanou progresi disability o 1 bod, pokud bylo vstupní EDSS do 5,5, nebo o 0,5 bodu, pokud bylo vstupní EDSS nad 5,5, a tato progresse trvá nejméně 6 měsíců nezávisle na relapsech. Navíc musí být prokázána aktivita onemocnění v posledních 2 letech jako přítomnost relapsů nebo zánětlivé aktivity na MR (vzhledem k větší prokázané účinnosti u pacientů s aktivní SPRS ve studii EXPAND) (15). Siponimod je kontraindikován u pacientů s těžkou malignitou, těžkou poruchou funkce jater, kardiovaskulárními chorobami, jako je AV blokáda II. a III. stupně, SA blokáda, sick sinus syndrom (SSS), také infarkt myokardu (IM), cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo nestabilní angina pectoris v posledních 6 měsících, dále u nemocných s imunodeficiencí, progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML), v těhotenství a během kojení

(13). Důvodem potenciálních kardiologických nežádoucích účinků je vazba siponimodu na receptory v převodním systému srdce. Ta může vést k bradykardii a prodloužení intervalu QTc. Tyto arytmie je před nasazením siponimodu třeba vyloučit.

Zahájení léčby siponimodem

Dávkování siponimodu nevychází z hmotnosti pacienta, ale z toho, jak rychle pacient tento lék metabolizuje. Před nasazením je proto nutná genotypizace enzymu CYP2C9 a stanovení kombinace alel *1*2*3. Siponimod se podává v dávce 2 mg u silných metabolizérů (*2*2), 1 mg u slabých metabolizérů (*1*3, *2*3) a je kontraindikována u genotypu *3*3. Kromě toho se před nasazením siponimodu provádí EKG k vyloučení SA blokády, SSS a AV blokády II. stupně (Mobitz II) a III. stupně. U pacientů s AV blokádou I. stupně, AV blokádou II. stupně (Mobitz I), bradykardií < 55/min. či IM je nutné monitorování po podání první tablety siponimodu. Dále se před nasazením siponimodu provádí OCT vyšetření (optická koherenční tomografie) k vyloučení makulárního edému a stanoví se titr protilátek proti VZV (zda je dostatečně vysoký). Před nasazením a během léčby je třeba pravidelně kožní vyšetření (1x ročně) a sledování krevního obrazu, kde se projevuje terapeutický efekt siponimodu poklesem počtu lymfocytů, který by se ale měl udržet nad $0,2 \cdot 10^9/l$. Pozornost je třeba věnovat možným interakcím s léky prodlužujícími interval QTc (13).

Obr. 2. Průběh roztroušené sklerózy a její léčby u pacienta z kazuistiky 3



Kazuistika 3 – muž s neaktivní sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou

Dříve zdravý muž narozený v roce 1983 vyvinul v dubnu 2010 těžkou optickou neuritidu vlevo. V únoru 2011 pak došlo k recidivě. MR mozku a krční míchy ukázala vícečetné léze tumoriformního charakteru supratentoriálně, v pontu, v mezencefalu vpravo a v etáži C2 a C4/5. V likvoru bylo zjištěno 9 IgG oligoklonálních pášů bez korelace v séru, zrakové evokované potenciály (VEP) ukázaly těžkou lézi zrakové dráhy vlevo a EDSS činilo 3,0. I když jde z dnešního pohledu o nepříznivé prognostické ukazatele, v té době byla indikována léčba methylprednisolonem a interferonem β -1 b. V prosinci 2012 došlo k dalšímu relapsu s aktivitou na MR a sfinkterovými potížemi, které přetrvávaly, EDSS se zvýšilo na 3,5. Další těžkou atakou vyvinul pacient v dubnu 2015. Projevila se jako monoparéza pravé dolní

končetiny a opět byla zjištěna aktivita na MR. EDSS vzrostlo na 4,5 a léčba byla eskalována na dimethylfumarát. V dalších letech narůstala intolerance léčby a v únoru 2019 se objevil další relaps s převážně mozečkovou symptomatologií, přičemž EDSS se zvýšilo na 5,0. V červnu 2019 byla proto terapie změněna na ocrelizumab. I když se při této léčbě neobjevila žádná ataka, již v březnu 2020 si pacient stěžoval na postupné zhoršování stavu – progredoval třes pravé horní končetiny, ataxie, zkracoval se chůzový interval a potřeboval jednostrannou oporu při chůzi. Přestože tento pacient nesplňoval úhradová kritéria pro siponimod (žádná aktivita na MR od roku 2015, poslední relaps v únoru 2019), byla v březnu 2021 patrná sekundární progresse s nárůstem EDSS na 6,0. Bylo zažádáno o úhradu siponimodu, která byla schválena. Od října 2021 užívá dávku 1 mg a až dosud je bez progresse EDSS, bez relapsu a aktivity na MR. Průběh one-

mocnění a jeho léčby tohoto pacienta ukazuje obrázek 2.

Závěr

Léčba sekundární progresse RS je obtížná zejména z důvodu jejího obvykle pozdního zachycení. Dnes již máme k dispozici první DMT indikovanou u SPRS – siponimod. Tento lék omezuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní cirkulace, a navíc přestupuje přes hematoencefalickou bariéru a vykazuje přímé účinky v CNS – potlačuje neuronální ztráty, atrofii a astrogliózu. Prokázal snížení rizika progresse disability, ročního výskytu relapsů, zlepšení kognitivních funkcí a snížení aktivity na MR. Má větší účinek u pacientů s prokázanou aktivní SPRS (relapsy, aktivita na MR). Možnost jeho podávání omezuje genotyp, změny na EKG, makulární edém a nedostatečné množství protilátek proti VZV.

Včasné nasazení biologické léčby u pacientky s migrénou

Zpracováno podle přednášky MUDr. Vladimíry Sakové (*Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologické oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem*)

Možnosti biologické léčby migrény

Migréna je nejčastějším typem primárních bolestí hlavy. Postihuje asi 10 % světové populace a jedná se o 3. nejčastější onemocnění na světě. Častěji postihuje ženy. Vypuknutí po 50. roce věku je výjimkou. V současné době usnadňuje profylaktickou léčbu migrény biologická anti-CGRP terapie. Využívají se velké molekuly monoklonálních protilátek proti CGRP (z angl. calcitonin gene-related peptide) nebo jeho receptoru a malé molekuly (gepanty), které mají efekt i v akutní léčbě (16, 17). Prvním biologickým lékem v léčbě migrény s úhradou v ČR je od února 2020 erenumab. Jde o monoklonální protilátku proti receptorům pro CGRP. Výhodou monoklonálních protilátek je vysoká specifita, nízká toxicita a poměrně dlouhý poločas. Důležité také je, že nejsou metabolizovány v játrech ani eliminovány ledvinami a nejsou známy žádné jejich farmakologické interakce (18).

Úhradové podmínky biologické léčby migrény v ČR

Pacient musí pro biologickou léčbu migrény splňovat indikační a úhradová kritéria. Podmínky

úhrady navrhla Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti. Biologické léky mohou být předepisovány pouze v certifikovaných centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, která jsou dostupná ve všech krajích ČR (19, 20). Monoklonální protilátky pro léčbu migrény jsou hrazeny u dospělých pacientů s počtem dní s migrénou za měsíc (MMD) ≥ 4 v posledních 3 měsících a mají doloženou nedostatečnou účinnost nebo intoleranci léků nejméně ze 2 skupin konvenční profylaktické medikace (Tab. 1), z nichž je alespoň 1 lék antikonvulzivum, pokud nejsou u pacienta kontraindikovány (19, 20).

Monoklonální protilátky jsou v léčbě migrény kontraindikovány u těhotných a kojících žen, u pacientů se závislostí na alkoholu nebo drogách, se závažným onemocněním srdce nebo mozku a s těžkou mentální poruchou.

Po 3 měsících je třeba výsledek léčby anti-CGRP protilátkami vyhodnotit. Léčba není dále hrazena u pacientů, kteří nedosáhnou adekvátní terapeutické odpovědi definované jako pokles počtu MMD nejméně o 50 % v porovnání s výchozím stavem, a také u pacientů, u nichž je MMD v každém jednotlivém měsíci ve 3 po sobě jdoucích měsících vyšší než 50 % výchozí hodnoty MMD.

Sledování pacienta s migrénou při biologické léčbě

U pacienta s migrénou léčeného monoklonální protilátkou je třeba vést protokol sledování. Ten musí obsahovat potvrzení o splnění úhradových kritérií, informaci, zda jde o migrénu s auroou nebo bez aury, kdy se migréna objevila poprvé, počet migrenózních záchvatů za poslední 3 měsíce a za poslední měsíc, z nichž vychází

Tab. 1. Skupiny přípravků konvenční profylaktické léčby migrény

Skupina 1	Topiramát
Skupina 2	Valproát (kontraindikován u dívek a žen ve fertilním věku)
Skupina 3	Beta-blokátory (metoprolol, propranolol, bisoprolol)
Skupina 4	Antidepresiva tricyklická a SNRI (amitriptylin, venlafaxin)
Skupina 5	Blokátory kalciových kanálů (flunarizin, cinarizin)
SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	

hodnocení efektu léčby, seznam dosavadní profylaktické terapie ověřený výpisem ze zdravotní dokumentace, název zvoleného biologického léku a datum zahájení jeho podávání.

Po 1. měsíci léčby je pacient zván na kontrolu k ověření, zda aplikace léku probíhá bez komplikací a zda nedochází k výskytu nežádoucích účinků. Po dalších 2 měsících je hodnocena účinnost.

Kazuistika 4 – pacientka v produktivním věku s epizodickou migrénou s nadužíváním triptanů a hrozícím přechodem do chronické migrény

Pacientkou je 37letá žena dispenzarizovaná s migrénou od dětství. V její rodinné anamnéze se vyskytuje migréna u babičky. Pacientka je nekuřačka s příležitostnou konzumací alkoholu, vdaná, matka 2 zdravých dětí, zaměstnaná na plný úvazek bez pravidelné medikace. V akutní léčbě migrény užívá sumatriptan 100 mg.

První migrenózní bolesti se u pacientky objevily již v dětství, poté došlo k recidivě v roce 2017 po porodu. Od roku 2022 má pacientka 3–4 ataky migrény za měsíc s délkou trvání až 4 dny. Bolest začíná v oblasti spánku unilaterálně, šíří se okcipitálně a přechází do difúzní bolesti hlavy. Charakter je tlakový až tepavý. Prodromálně se objevuje pocit hladu, zívání, únava a podrážděnost. Někdy přechází bolest aura v podobě záblesků na periférii. Spouštěčem je změna počasí a stres. Migréna není vázána na menstruační cyklus a pacientka neužívá hormonální antikoncepci. Během ataky

je přítomná foto a fonofobie, objevuje se nauzea a zvracení. Bolest se zhoršuje s fyzickou aktivitou a pacientka popisuje slzení očí. Intenzitu bolesti na 10bodové škále udává 8–10. MMD byl v červenci až říjnu 2022 11, 11, 12, 12. Skóre dotazníku HIT, který slouží ke zjištění dopadu migrény na běžný život jedince, bylo vysoké (70). Akutní léčba sumatriptanem 100 mg má podle sdělení pacientky efekt na 6 hodin, ostatní analgetika (diklofenak, kodein+paracetamol) jsou bez efektu, někdy bolest zmírní nimesulid. Měsíční spotřeba sumatriptanu byla 9 tablet a nimesulidu 4–5 tablet. Dosavadní profylaxe zahrnovala cinnarizin 25 mg 2x denně, který pacientka užívala od března do října 2021 a který byl bez efektu, topimarát v dávce 25 mg 2x denně, během jehož podávání od června do srpna 2022 došlo ke zvýšení četnosti migrenózních atak, a metoprolol 12,5 mg 2x denně, který užívala od září do prosince 2022 bez efektu. Pacientka podstoupila MR mozku a EEG vyšetření bez patologického nálezu. Diagnostikována u ní byla epizodická migréna s aurou se sklonem k nadužívání triptanů a suspektní bolest hlavy z nadužívání analgetik. Splňovala indikační a úhradová kritéria biologické léčby a v prosinci 2022 jí byl nasazen erenumab. K záchranné medikaci byl přidán naratriptan 2,5 mg při recidivě záchvatu.

Po 1 měsíci přichází pacientka na kontrolu velmi spokojená. Počet MMD klesl z 11 na 0, neobjevila se aura ani vedlejší účinky. Na další kontrole uvádí počet MMD 5 v lednu 2023 a 1 v únoru 2023 a popisuje zmírnění intenzity bolesti hlavy. Je nadále s léčbou velmi spokojená, skóre HIT činí 38. V březnu až květnu

2023 činil MMD 4–5, v červnu a červenci byla pacientka bez atak, v srpnu se objevila 1 migrenózní ataka.

U této pacientky v produktivním věku, jinak zdravé matky 2 dětí, u které selhala konvenční profylaktická terapie, vedlo včasné nasazení biologické léčby k významnému snížení počtu dnů s migrénou za měsíc, redukcí užívání triptanů a analgetik, poklesu počtu dní pracovní neschopnosti a zlepšení rodinného života. Jednalo se o pacientku správně připravenou k centrové léčbě.

Závěr

Současná terapie migrény umožňuje podávání specifické medikace – monoklonálních protilátek proti CGRP. Ta je hrazena po splnění podmínek navržených Českou neurologickou společností a předepisována v certifikovaných centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Při léčbě těchto pacientů je potřebná spolupráce s terénním neurologem. Vhodný pacient pro centrovou biologickou léčbu má stanovenou diagnózu migrény, provedené zobrazovací vyšetření, dokumentované ataky za posledních 3–6 měsíců v deníku migrenika a doložené selhání nejméně 2 konvenčních profylaktik včetně dávky, doby podávání a efektu. Kazuistika ukazuje přínos včasného nasazení biologické léčby migrény na příkladu ženy v produktivním věku se suspektní bolestí hlavy z nadužívání triptanů a rizikem přechodu do chronické migrény, u níž vedla léčba erenumabem k významnému poklesu počtu dnů s migrénou za měsíc, redukcí akutní medikace a zlepšení kvality života.

LITERATURA

- Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-1204.
- He A, Merkel B, Brown JW, et al. MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316.
- Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):137-145.
- Meier DS, Weiner HL, Guttmann CR. Time-series modeling of multiple sclerosis disease activity: a promising window on disease progression and repair potential? *Neurotherapeutics.* 2007;4(3):485-498.
- Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a028928.
- Dekker I, Eijlers AJC, Popescu V, et al. Predicting clinical pro-

- gression in multiple sclerosis after 6 and 12 years. *Eur J Neurol.* 2019;26(6):893-902.
- Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017;140(3):527-546.
- Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(12):1654-1657.
- Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 1955;5(8):580-583.
- Kremenutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006;129(Pt 3):584-594.
- Cohan SL, Benedict RHB, Cree BAC, et al. The Two Sides of Siponimod: Evidence for Brain and Immune Mechanisms in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2022;36(7):703-719.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. EXPAND Clinical Investi-

- gators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273.
- SPC Mayzent. www.sukl.cz.
- Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology.* 2021;96(3):e376-e386.
- Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše úhrady LP Mayzent ze dne 22. 12. 2020. Správní řízení sp. Zn. SÚKL575075/2020.
- Nežádal T. Moderní léčba migrény. *Remedia.* 2018;28:468-474.
- Nežádal T. Chronická migréna. *Neurol. praxi.* 2019;20(2): 115-120.
- SPC Aimovig. www.sukl.cz.
- SÚKL. Rozhodnutí ze dne 30. 12. 2019, kód SÚKL 0238461.
- Grunermelová M, Nežádal T. Biologická léčba – terapeutická doporučení pro profylaktickou léčbu migrény a podávání anti-CGRP monoklonálních protilátek. *Medicina pro promoci.* 22. 5. 2020.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

Komunikujeme
s lékaři všemi
směry

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY





Kesimpta® ofatumumab

VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY¹

- ✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost^{1,3}**
- ✓ **Jednoduché dávkování (1× měsíčně)¹**
- ✓ **Subkutánní podání (Sensoready pero) v domácím prostředí^{1*}**
- ✓ **Bez nutnosti hospitalizace, premedikace a monitorace při podání¹**

*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.¹



SÍLA S ELEGANCÍ



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

Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jadrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů. Očkování: Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. * Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchováván nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 09.02.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

Reference: 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021. 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020;383:546-57. Suppl. Appendix.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2311299455/11/2023



NOVARTIS | Reimaging Medicine