

Neurologie pro praxi

2023

5

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 24 | 2023

HLAVNÍ TÉMA – NEUROONKOLOGIE

Diagnostické zobrazovací metody v neuroonkologii
Úloha neurochirurgie v diagnostice a léčbě nádorů CNS
Precizní neuroonkologie – realita a perspektivy
Neurologické komplikace nádorové imunoterapie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru v léčbě časně fáze roztroušené sklerózy
Úrazy nervového systému elektrickým proudem a bleskem
Problematika řízení motorových vozidel u pacientů s Parkinsonovou nemocí
Fyzikální příčiny profesionálních neuropatií

SDĚLENÍ Z PRAXE

Biologická léčba migrény – dá se pacientům pomoci při neúčinnosti první anti CGRP protilátky změnou terapie?
Funkční tiková porucha: hromadná nákaza ze sociálních sítí?

NEUROLOGOVÉ SE PTAJÍ

Kdy může být člověk s nově diagnostikovanou epilepsií posouzen jako zdravotně způsobilý řídit motorová vozidla?



Kesimpta® ofatumumab

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

SÍLA
S ELEGANCÍ



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

*První dávka by měla být podána pod dohledem lékaře.¹



▼ 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 ofatumumab 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):** 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. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost 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

CZ2308219649/08/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

mladí čeští lékaři se bouří proti navýšení služeb. Nemocnice ovšem mají problém – zejména v okresních nemocnicích je málo lékařů a obsazování služeb je často nedostatečné. Avšak problém není jen u nás. Na Slovensku je podpora státních nemocnic limitovaná. Problémy narůstají. V Anglii právě probíhala stávka lékařů. Podíval jsem se tam.

Před druhou světovou válkou byla většina nemocnic soukromá u nás i jinde. Ale po válce, když britské volby v roce 1945 vyhráli sociální demokraté, došlo k částečnému zestátnění zdravotnictví. Socialistický premiér Clement Attlee a socialistický ministr zdravotnictví Aneurin Bevan stáli u zrodu National Health Service (NHS), který byl formálně otevřen 5. července 1948. National Health Service slaví teď 75 let. Vláda tehdy zdůrazňovala, že nový systém je otevřený všem a má směřovat k vysoké úrovni. NHS bylo pozitivní pro běžné lidi. Faktem je, že systém otevřený všem se stal podstatně lepším než předválečné zdravotnic-

tví, zejména pro chudší a venkovské pacienty. Zpočátku nebylo dost peněz, většina nových nemocnic se stavěla až v šedesátých letech, ale systém fungoval. Před válkou mohli příbuzní navštěvovat pacienty hodinu nebo dvě jednou týdně, v NHS se to změnilo a návštěvy mohly být každý den. Gynekologie umožnila otcům, aby byli při porodech svých dětí. A lékaři a sestry přicházeli také z bývalých kolonií, ze zemí Commonwealthu – Indie, Nigérie, Malajska. . . V průběhu doby, zejména během ekonomických krizí, byly pokusy systém měnit, privatizovat, například za vlády Margaret Thatcher, ale nikdy k tomu nedošlo. Ovšem systém je také kritizován, jak bývá často i v různých zemích, například v Česku. V současnosti britská vláda opět šetří a NHS nemá dost financí. Když se podíváme na neurologii, není v Británii zřejmě příliš mnoho neurologických oddělení a jejich řízení je někdy nejednotné. Samozřejmě, je řada privátních neurologů, kteří pacienty ošetřují, a také privátních praktických lékařů, kteří – aspoň někteří – se zajímají o neurologii.

Podobně jako u nás je řada privátních neurologů aktivních (i když asi ne všichni). Ve Velké Británii však mají podstatně pestřejší původ pacientů než u nás. Před lety jsem zašel do jedné londýnské státní nemocnice – k mému překvapení tam bylo málo Angličanů, byli tam hlavně Asiaté a Afričané. Značná část lékařů byla britská, i když tam byli také lékaři z jiných krajín. Ale systém fungoval, v jiných londýnských nemocnicích Angličané převažovali. NHS má, podobně jako zdravotnické systémy v mnoha jiných zemích, problémy, ale v minulém roce 62 % Britů prohlásilo, že jsou na NHS pyšní. Takže vidíme, že zdravotnictví není jednoduché – ani ve Velké Británii, ale ani v Česku. Avšak musí fungovat!

Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší

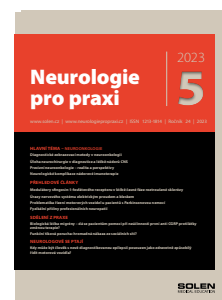
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,

FCMA, FANA, FEAN

předseda redakční rady



www.neurologiepropraxi.cz



SLOVO ÚVODEM

- 323** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN
Slovo úvodem

HLAVNÍ TÉMA – NEUROONKOLOGIE

- 329** MUDr. Jiří Polívka, CSc.
Neuroonkologie
- 330** MUDr. Martin Vítovec, MUDr. et Ing. Radek Tupý, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Diagnostické zobrazovací metody v neuroonkologii
- 338** prof. MUDr. David Netuka, Ph.D., MUDr. Filip Kramář, Ph.D., MUDr. Dora Konečná
Úloha neurochirurgie v diagnostice a léčbě nádorů CNS
- 346** Ing. et Ing. Jiří Polívka, Ph.D., MSc. Rashmi Negi, MUDr. Richard Kolečák, MUDr. Jiří Polívka, CSc., MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.
Precizní neuroonkologie – realita a perspektivy
- 354** prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA
Neurologické komplikace nádorové imunoterapie

» NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 24, 2023, ČÍSLO 5

TIRÁŽ

Předseda redakční rady: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Pavol Traubner, PhD.

Redakční rada: prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Širší redakční rada: doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Miloslav Dvůrák, PhD., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D., MUDr. David Zeman, Ph.D.

Vydavatel:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

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

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

Obchodní oddělení:
Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Citační zkratka: Neurol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 10340
ISSN 1213-1814 (print)
ISSN 1803-5280 (online)

Časopis je excerpcován do:
EBSCO, Bibliographia Medica Československa.

Články prochází dvojí recenzí. Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné šesti čísel časopisu včetně supplementu na rok 2023.

ČR: tištěná 1 680 Kč, elektronická 1 008 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.
Objednávky na www.solen.sk →
predplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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

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



31%

SNÍŽENÍ

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



37%

SNÍŽENÍ

6měsíční
potvrzené 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 vymešání dávky během udržovací léčby, je nutné užít předepsanou dávku v následující plánované 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), dekompenzovanou srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA). Pacienti s atriaventrikulární (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*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: Případy 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 platné 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 natáčet elektrokardiogram (EKG) před podáním dávky a na konci období sledování. Funkce jater: 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. **Nečekané neurologické nebo psychiatrické příznaky/znamky:** Pokud se u pacienta léčeného siponimodem objeví jakékoliv 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*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 týdnu po ukončení jejich podávání je nutná opatrnost. Zahájení léčby se nedoporučuje, pokud přínosy jasně nepřeváží 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 výše uvedenými rizikovými faktory, doporučuje se před zahájením léčby konzultovat kardiologa s cílem určit nejvhodnější monitorování pro zahájení léčby nebo oddělně přechodu na lék snižující srdeční frekvenci. Při zahajování léčby siponimodem u pacientů léčených betablokatory je nutná opatrnost kvůli aditivním účinkům na snižování srdeční frekvence. Léčba betablokatory 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, melancytový neuvus, bazocelulární karcinom, lymfopnevie, závrať, zácpa, křeč, třes, makulární edém, bradycardie, atriaventrikulární 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 lék předepíšete, 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 No. 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 No. 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. 8. Benedict RH, Cree B, Tomic D, et al. Impact of siponimod on cognition in patients with secondary progressive multiple sclerosis: phase 3 EXPAND study results. Poster presented at: AAN Meeting, April 26, 2018; Los Angeles, USA. Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. September 11–13, 2019; Stockholm, Sweden.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 360** MUDr. Marek Peterka, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.
Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru v léčbě časně fáze roztroušené sklerózy
- 369** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA
Úrazy nervového systému elektrickým proudem a bleskem
- 374** MUDr. Petr Holý
Problematika řízení motorových vozidel u pacientů s Parkinsonovou nemocí
- 380** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, doc. MUDr. Pavel Urban, CSc.
Fyzikální příčiny profesionálních neuropatií



Pro vás
a vaše pacienty
vysíláme
PODCASTY

NOVĚ:

**Kdy nám zdravotní
a sociální systém podává
pomocnou ruku?**

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na www.solen.cz



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

VYVGART▼

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů^{1,2}

První a jediný schválený IgG Fc fragment pro léčbu generalizované myasthenia gravis u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům^{2,3}

Zkratky: Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

Reference: 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Zkrácená informace o přípravku Vyvgart▼

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** Přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití: Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenii gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. **Imunizace** – Imunizace během léčby efgartigimodem alfa nebyla studována. Všechny vakcíny mají být podány podle pokynů pro imunizaci a nejméně 4 týdny před zahájením léčby. U pacientů, u kterých probíhá léčba, se očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. **Imunogenita** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se váží na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa neměly žádný patrný vliv na klinickou účinnost nebo bezpečnost ani na farmakokinetiku a farmakodynamické parametry. **Léčba imunosupresiv a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zrušení nebo vysazení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená se zákrokem • **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových produktů, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány skrz placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vázání na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001 • **Datum první registrace:** 10. 8. 2022 • **Datum revize textu:** 30. 8. 2022

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o 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 na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Medison Pharma s. r. o., Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

CZ-VYV-003-04/2023-R01, datum přípravy: 4/2023

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 385** MUDr. Jolana Marková, FEAN
Biologická léčba migrény – dá se pacientům pomoci při neúčinnosti první anti CGRP protilátky změnou terapie?
- 389** prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., doc. MUDr. Eva Malá, CSc., doc. MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.
Funkční tiková porucha: hromadná nákaza ze sociálních sítí?

NEUROLOGOVÉ SE PTAJÍ

- 398** MUDr. Jana Zárubová
Kdy může být člověk s nově diagnostikovanou epilepsií posouzen jako zdravotně způsobilý řídit motorová vozidla?



FACEBOOK

[https://www.facebook.com/
SolenMedicalEducation/](https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/)
[@SolenMedicalEducation](#)



X

[https://twitter.com/
MedicalSolen](https://twitter.com/MedicalSolen)
[@MedicalSolen](#)



LINKEDIN

[https://www.linkedin.com/
company/solen-medical-education/](https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/)
[#solenmedicaleducation](#)

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
 - » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
 - » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
 - » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
 - » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
 - » NOVINKY V **E-SHOPU**
- ... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

**2^h INFUZE[#]
x ROČNĚ^{*1}**



*Zleva: Iva, Soňa, Jakub a Vendula
s diagnózou RR-RS léčeni LP OCREVUS®.*

- **Dlouhodobá účinnost a konzistentní bezpečnost¹⁻⁷**
- **Vysoká adherence a perzistence díky infuzi jen 2krát za rok^{*†1,8}**
- **Více než 9 let zkušeností⁹**
- **Celosvětově více než ~300 000 léčených pacientů s RRS a PPRS¹⁰**

* Počáteční dávka 600 mg se podává ve dvou samostatných intravenózních infuzích¹. ** www.sukl.cz. # V případě, že se u pacientů nevyskytne u žádné z předchozích infuzí reakce související s infuzí (IRR) stupně 3 a zvažnější, lze následně dávky podat kratší (2hodinovou) infuzí. † Žádné zvláštní rutinní testování mezi dávkami.¹

Reference: 1. SPC OCREVUS (ocrelizumab), datum poslední revize textu: 30.3.2023. 2. DL Arnold et al, Long-term Suppression of MRI Disease Activity and Reduction of Global/Regional Volume: Loss results from OPERA OPERA I/II and ORATORIO Open-label Extension,ECTRIMS 2021, Poster P407. 3. Hauser SL et al, B-Cell Subset Depletion Following Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. AAN 2021 P15.206. 4. Hauser SL, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200094. 5. Savelieva et al. Comparison of the B-Cell Recovery Time Following Discontinuation of Anti-CD20 Therapies,ECTRIMS 2017, EP1624. 6. Giovannoni G, et al, Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression after 7.5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA OLE.ECTRIMS 2021, Poster P723. 7. Hauser SL et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurology. 2021;97(16):e1546-e1559. 8. Pineda et al, Adherence and Persistence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis and Their Impact on Clinical and Economic Outcomes in a US Claims Database, AAN 2021, presentation Number P15.228. 9. Hauser S et al. Poster P326 presented atECTRIMS, 26-28 October 2022, Amsterdam, the Netherlands. 10. Tisková zpráva Genentech, Roche group, z 24.4.2023.

Nedílnou součástí inzerce je Zkrácená informace o přípravku uvedená na následující straně.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz



Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg – koncentrát pro infuzní roztok.

Účinná látka: okrelizumab. **Indikace:** Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu.

Dávkování: Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravy rychlosti a způsobu dávkování u konkrétních případů naleznete v SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění.

Upozornění: Při podávání okrelizumabu se mohou vyskytnout reakce související s infuzí (IRR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakékoli infuze, ale nejčastěji během první infuze a v průběhu 24 hodin od podání (pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe). Hypersenzitivní reakce se mohou projevit v průběhu jakékoli infuze, ale typicky se neprojevují v průběhu první infuze. U následných infuzí mají závažnější příznaky, než které nastaly dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** Podání okrelizumabu musí být při aktivní infekci odloženo až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. Reaktivace viru hepatitidy B (HBV) již byla při léčbě anti-CD20 protilátkami hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby okrelizumabem musí být proveden screening HBV podle místní praxe. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být okrelizumabem léčeni. Pozdní neutropenie: Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, ale v některých případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. Malignity: Známa aktivní malignita je kontraindikací léčby okrelizumabem. Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-lymfocytů nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby okrelizumabem. Doporučuje se očkovat pacienty sezónními usmrčenými chřipkovými vakcínami.

Lékové interakce se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musejí během léčby přípravkem a 12 měsíců po poslední infuzi okrelizumabu používat antikoncepci. Okrelizumab je monoklonální protilátka IgG1 a může procházet skrze placentu. Je třeba se vyvarovat podávání okrelizumabu v těhotenství, pokud možný prospěch pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR a infekce. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentráту ve skleněné injekční lahvičce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001, EU/1/17/1231/002.

Datum první registrace: 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 21.9.2022, aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na www.sukl.cz.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na www.ema.europa.eu.



Neuroonkologie

MUDr. Jiří Polívka, CSc. – editor hlavního tématu

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Onkologická onemocnění jsou významnou součástí našeho oboru. Primární nádory nervového systému tvoří 6 % všech nádorů a 30 % celého spektra nádorů ovlivňuje nervový systém – metastázami, paraneoplastickými projevy nebo nežádoucími účinky onkologické léčby. Rozvoj onkologie a její součásti neuroonkologie je obrovský. Pokrok v poznání dějů onkogeneze na molekulární úrovni přináší možnost přesně cílené léčby.

Relativně novým pojmem je precizní onkologie, respektive precizní neuroonkologie. Její podstatou je maximálně účinný individualizovaný léčebný postup. K tomu je potřebná molekulárně-genetická diagnostika, zobrazovací vyšetření, neurochirurgická a onkologická péče – léky a/nebo využití fotonové nebo protonové terapie, případně stereotaktické radioterapie a radiochirurgie Leksellovým gamanožem a kybernetickým

nožem (cyberknife). Tedy precizní neuroonkologie je komplexem vysoce kvalitní diagnostické a léčebné péče, na které se podílí řada odborností. Neurologie je součástí této týmové práce. Aktuální číslo tohoto časopisu přináší podrobnější informace o problematice z pohledu specialistů několika oborů. Věřím, že čtenáři najdou zajímavé informace a využijí je v péči o neuroonkologicky nemocné.



MUDr. Jiří Polívka, CSc.

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova
polivkaj@fnplzen.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):329

Článek přijat k publikaci: 16. 8. 2023

Diagnostické zobrazovací metody v neuroonkologii

MUDr. Martin Vítovec, MUDr. et Ing. Radek Tupý, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.

Klinika zobrazovacích metod, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

Článek podává přehled o možnostech zobrazovacích metod v neuroonkologii. Pojednává o nejdostupnějším vyšetření v podobě výpočetní tomografie až po dominantní metodu, a to multiparametrické zobrazení pomocí magnetické rezonance a jejích pokročilých způsobů zobrazení. Článek se věnuje i hybridním metodám, které umožňují spojení předností metabolického zobrazení s výhodami zobrazení magnetickou rezonancí.

Klíčová slova: výpočetní tomografie, magnetická rezonance, multiparametrické zobrazení, hybridní metody.

Diagnostic imaging methods in neurooncology

The article provides an overview of the possibilities of imaging methods in neurooncology. Firstly the most accessible examination using computed tomography and secondly dominant magnetic resonance imaging and its multiparametric imaging thanks to its advanced submodalities. The article also shows potential and usage of hybrid methods that allow the combination of advantages of metabolic imaging with advantages of magnetic resonance imaging.

Key words: computed tomography, magnetic resonance imaging, multiparametric imaging, hybrid methods.

Úvod

Zobrazovací metody hrají stěžejní roli v systému vedení léčby nádorů v neuroonkologii. Požadavky na informace ze zobrazovacích metod jsou dnes velké. Již se nejedná pouze o samotnou detekci ložiska a topograficko-anatomické vztahy v místě léze. Zobrazovací metody dnes informují i o charakteru tumorózní tkáně a co nejpřesnějším zúžení diferenciální diagnostiky. Zastávají důležité role ale i v oblasti předoperačních i pooperačních vyšetření. Předoperačně s cílem co největší možné resekability tumoru při co největším ušetření eloquentních zón v oblasti mozku. U tumorů páteřního kanálu je potřeba určit správně druh tumoru již z důvodu toho, že biopsie lézí v oblasti míchy má svoje úskalí a může vyústit v neurologické poškození. Pooperačně se jedná o zhodnocení míry resekce tumoru a dále následného sledování

při terapii. Součástí pooperačního zobrazování je i potřeba brát ohled na možné pooperační komplikace či nežádoucí účinky léčby.

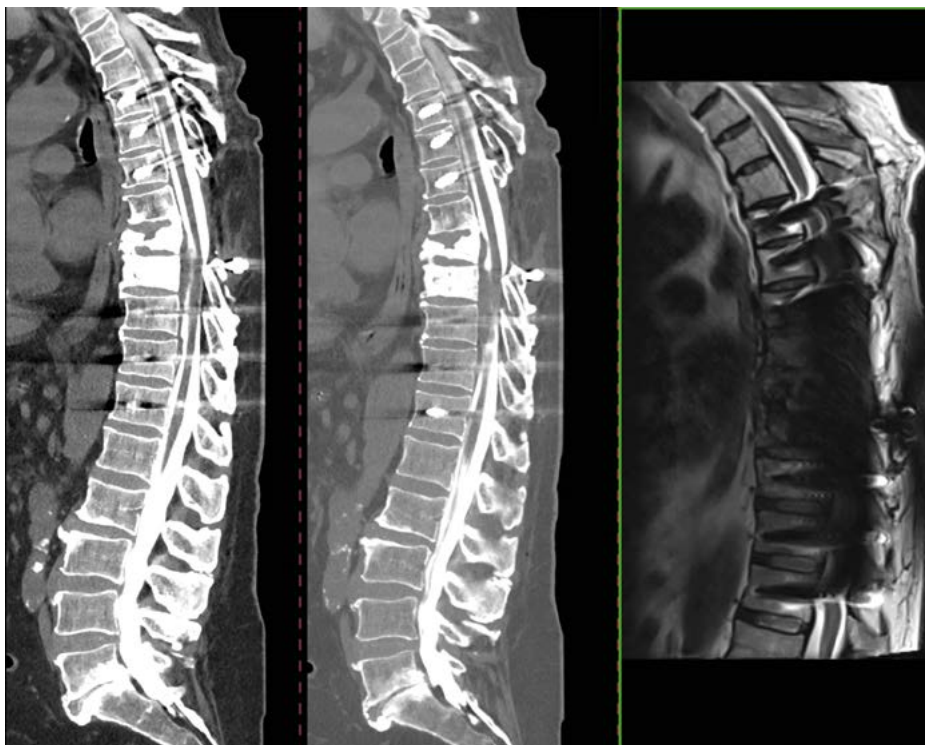
Výpočetní tomografie

Vyšetření výpočetní tomografií (CT) bývá indikováno při náhlé změně klinického stavu, který připomíná mozkové krvácení nebo ischemii, přitom může být způsoben neuroonkologickým onemocněním. Přímá indikace CT vyšetření u neuroonkologického onemocnění však není správná, v tomto případě je metoda první volby magnetická rezonance (MR). CT je méně náchylné na pohybové artefakty než MR, protože snímky jsou zachyceny relativně rychlou rychlostí. Tkáně s vysokou hustotou, jako jsou kostní struktury nebo kalcifikované tkáně, jsou na CT snímcích snadno rozlišitelné. CT je

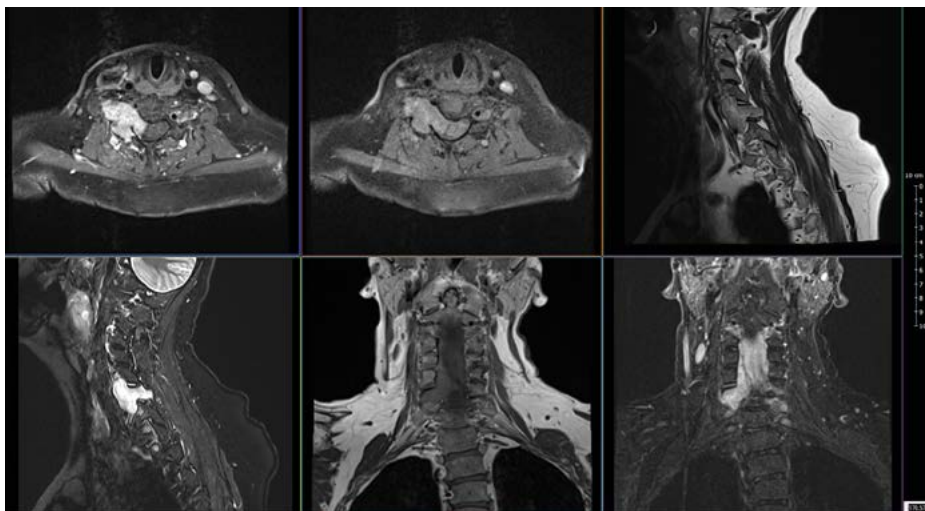
také vynikajícím zobrazením pro identifikaci krvácení a může být použito pro rychlé pooperační vyšetření, pokud je podezření na krvácení do lůžka po resekci nádoru. Dále CT zobrazí edém a tlakové změny vytvořené expanzí. Ve vybraných případech mohou informace poskytnuté CT pomoci pro zúžení diferenciální diagnózy nově diagnostikované intrakraniální expanze. Například u oligodendrogliomů (Lee et al., 1989) mohou být pozorovány hrubé kalcifikace, zatímco hyperdenzní léze na CT naznačuje hustě buněčný nádor, jako je lymfom (Lee et al., 1986).

V oblasti problematiky nádorů páteřního kanálu CT přináší důležité informace o složité anatomii obratlů pro vyhodnocení místa léze a hodnocení osteolytických a osteosklerotických změn, ale i plánování případného

Obr. 1. Vlevo CT perimyelografie se zachycením měkkotkáňové metastatické hmoty infiltrující páteřní kanál a způsobující v rozsahu Th8-Th11 nepravidelnou významnou stenózu durálního vaku, lokálně až vymizení likvorových prostorů a mírnou kompresi míchy s maximem v Th9/10. Vpravo stejný pacient s provedeným MR, které je pro fixaci páteře nehodnotitelné



Obr. 2. Zleva doprava dolů – T1 vážený obraz po podání k. l. a nativně (axiálně), T2 vážený obraz a T2 vážený obraz s potlačením tuku (sag.), T1 vážený obraz a T2 vážený obraz s potlačením tuku (cor.), Schwannom vpravo v úrovni C5/6, který se táhne podél kořene C6 dx. Schwannom je uložen z menší části v páteřním kanálu, dále v rozšířeném intervertebrálním foraminu a také extraforaminálně. Páteřní kanál se zužuje, míchu mírně dislokuje. Postkontrastně s postupným homogenním syčením. Vertebrální tepna vpravo je dislokována ventrálně



stabilizačního výkonu. Perimyelografie měla historicky prvořadý význam, ale nyní se provádí pouze u pacientů, u kterých je MR vyšetření kontraindikováno (např. u těch, kteří jsou vybaveni nekompatibilním kardiostimulátorem), dále u kterých by potenciálně mohlo docházet k výrazným artefaktům z metalických fixací páteře. Obvykle je toto vyšetření dnes provedeno na CT, tj. CT perimyelografie.

Magnetická rezonance

Detailní morfologické zobrazení

MR poskytuje lepší tkáňový kontrast bez použití ionizujícího záření. Detailní zobrazení anatomie měkkých tkání přináší základní a nejdůležitější informace. Makroskopické detailní zobrazení ale nepřináší pouze diagnostické informace. Toto zobrazení je využíváno i jako navigační nástroj upřesňující anatomické poměry

při hodnocení zobrazení s menším prostorovým rozlišením např. map aparentního difuzního koeficientu nebo jsou využívány při fúzi s pozitronovou emisní tomografií (PET). T1 nativní sekvence umožňují specifikaci tkáně na základě materiálového složení, jako jsou voda, tuky či deriváty hemoglobinu. Kontrastní T1-vážené zobrazení zvýrazní oblasti poruchy hematoencefalické bariéry, ale musí být porovnáno s nativním T1 zobrazením, aby se odlišily oblasti zájmu od krevních produktů, tuků nebo bílkovinného materiálu. V případě provedení MR s podáním gadoliniové kontrastní látky lze hodnotit mimo jiné hlavně porušení hematoencefalické bariéry. Za normálních fyziologických podmínek velké hydrofilní molekuly, jako je například periferně podaná gadoliniová kontrastní látka, neprocházejí skrze hematoencefalickou bariéru (Ku et al., 2018). Mnoho patologických procesů, jako jsou nádor, zánětlivá či infekční onemocnění, ale i ischemie, může změnit integritu bariéry a umožnit difuzi tekutiny, krve nebo kontrastní molekuly do extravaskulárního prostoru nebo v některých tumorech hematoencefalická bariéra není vůbec přítomná (Ku et al., 2018; Heye et al., 2014). T2-vážené zobrazení je užitečné pro rozlišení nádorového edému, protože tato sekvence je citlivější než jiné sekvence MR na kolísání obsahu molekul vody v tkáních.

Dnes už jsou v běžné praxi zavedené trojrozměrné (3D) sekvence, které jsou výhodné pro hodnocení komplexní anatomie, protože oblast zájmu lze prohlížet v jakýchkoliv volitelných směrech. 3D sekvence pomáhají lepší přehlednosti pro radiologa, ale umožňují i navigaci u operačních výkonů naváděných pomocí MR. 3D rychlé spin-echo sekvence jsou relativně nové pulzní sekvence MR, které jsou schopny rychle zobrazit relativně velké objemy tkání s vysokým rozlišením při zachování mnoha výhod rychlých spin-echo sekvencí. Jsou schopny vytvořit stejně vážené obrazy jako tradiční 2D sekvence (tj. T1, T2, proton denzitní a FLAIR) se submilimetrovým izotropním rozlišením (Mugler, 2014; Kitajima et al., 2012). Použití 3D sekvencí má také výrazné využití u volumetrie tumorů, kdy 3D akvizice místo 2D MR sekvencí snížilo variabilitu týkající se umístění řezů až o 50 % (Rohde et al., 2008). Použití nacházejí jak u zobrazování mozku, kde došlo k jejich prvnímu využití, tak i u páteře.

Základem zobrazování nádorů páteřního kanálu je MR. Diagnostika je založena na věku pacienta, topografických rysech nádoru a charakteru léze. Vztah ložiska k míše má prvořadý význam a obvykle se pojednává o dvou oddílech se zcela odlišnými typy nádorů: intradurální intramedulární (tj. uvnitř míchy) a intradurální extramedulární (tj. uvnitř durálního vaku, ale mimo míchu). Oblast cauda equina je navíc často posuzována odděleně, protože řada lézí je pro ni specifická. Systematický přístup je užitečný pro rozpoznání nádorů s charakteristickými rysy, jako je osteoidní osteom, osteochondrom, chondrosarkom, hemangiom či aneurymální kostní cysta. Ve zbývajících případech může diferenciální diagnóza zahrnovat další primární nádory, metastázy a velké pseudotumory simulující spinální nádor např. Pagetovu chorobu, spondylodiscitidu či vaskulární léze.

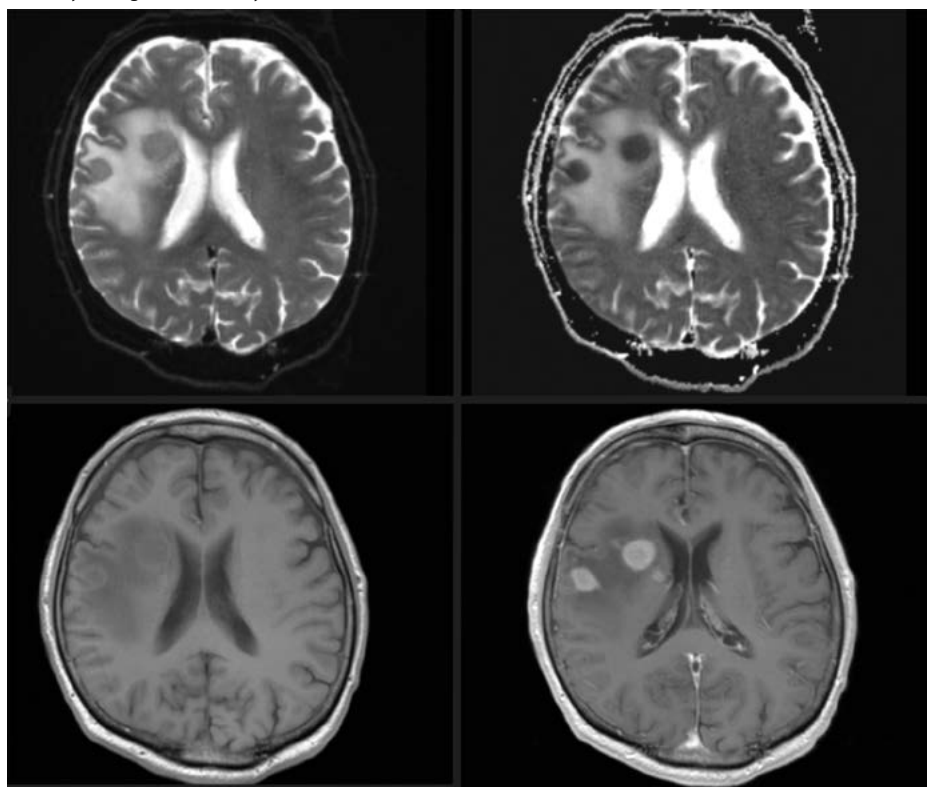
Multiparametrické zobrazení

V průběhu posledních několika desetiletí byly vyvinuty pokročilé metody MR, které poskytují informace o biologii nádorů, které nelze získat pouze pomocí standardních anatomických pulzních sekvencí MR. Mezi nejčastěji používané z nich patří difúzně vážené zobrazení, spektroskopie, dynamická postkontrastní studie a funkční MR. Každá z těchto technik poskytuje odlišné a vzájemně se doplňující diagnostické informace, a to jak kvalitativní, tak i kvantitativní. Tyto metody mohou pomoci lépe informovat o mikrostruktuře tkáně, o výměně látek mezi jednotlivými kompartmenty a sledovat vývoj onemocnění v různých fázích léčby, od počáteční diagnózy až po hodnocení odpovědi na léčbu.

Difúzně vážené zobrazení

Kvantitativní difúzní zobrazovací techniky (DWI) umožňují charakterizaci tkáňových mikrostrukturních vlastností tkáně a jsou široce používány jak v neurovědě, tak i v klinické praxi. DWI může charakterizovat tkáně na základě rozdílů ve stupni volného pohybu protonů. Bylo prokázáno, že větší celularita nebo buněčná hustota nádoru je spojena s větším omezením volného pohybu molekul vody, tedy menší hodnoty

Obr. 3. Zleva doprava dolů – DWI, ADC mapy a T1 vážené zobrazení nativní a postkontrastní. V pravém frontálním laloku jsou patrná ložiska s vysokou restrikcí difuze a výrazným kontrastním syčením. V okolí rozsáhlý vazogenní edém. Lymfom mozku

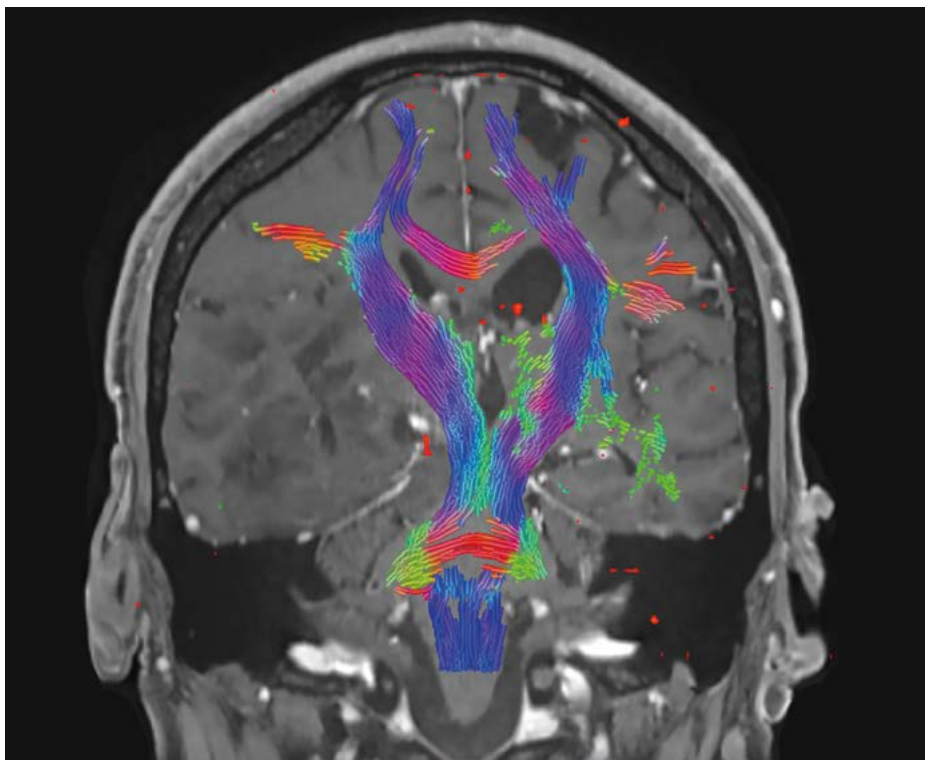


aparentního difúzního koeficientu (ADC) (Hayashida et al., 2006). Vazogenní edém a nekróza zvyšuje podíl extracelulární vody a tedy zvyšuje hodnotu ADC, zatímco vysoké buněčné nádory (primitivní neuroektodermální nádor, multifonní glioblastom (GBM), některé meningeomy, lymfom, metastázy) mají extracelulární prostory malé, a tedy nižší hodnotu ADC. Velmi nízký ADC u intraaxiální léze by měl naznačovat lymfom. U lymfomu mozku je nutné pomýšlet zejména na to, že zobrazovací metody a biopsie by měly být provedeny před zahájením kortikoterapie, která modifikuje obraz postižení. U extraaxiální léze je velmi nízký ADC typický u meningeomů druhého a třetího stupně a u durálních metastáz. I když je velmi nízká hodnota ADC pozorována u malého počtu glioblastomů, korelace s konvenčními zobrazovacími znaky, jako je tvar, pravidelnost a dynamické postkontrastní zobrazení, obecně umožní spolehlivou diferenciaci (Guo et al., 2002; Okamoto et al., 2000; Toh et al., 2006; Calli et al., 2006; Krabbe et al., 1997).

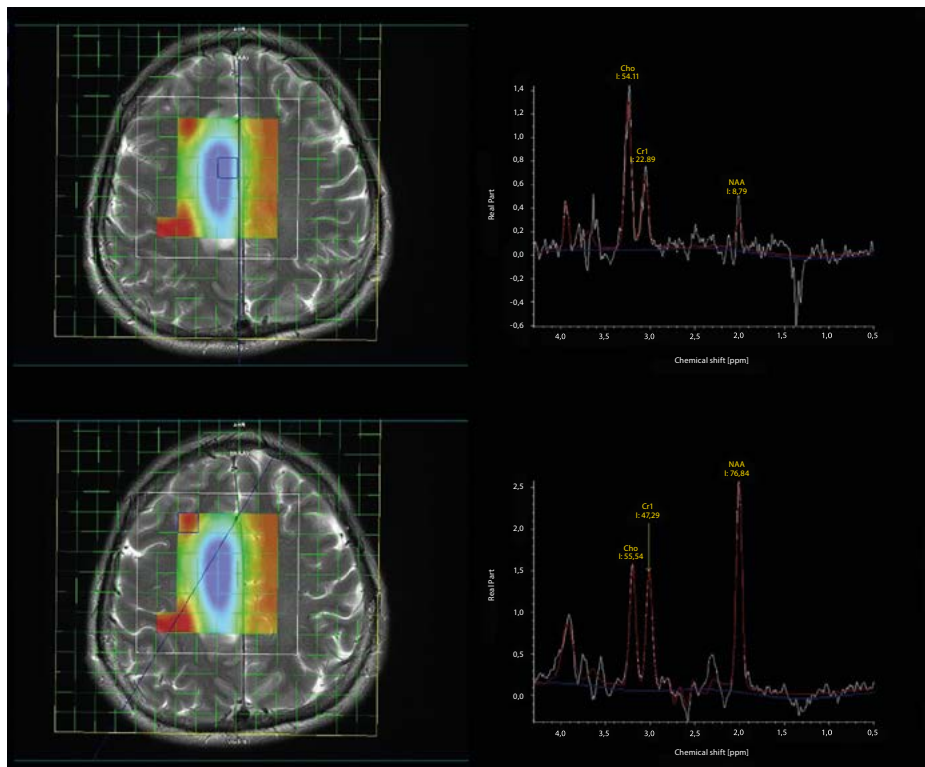
Pro vyšetření anizotropních tkání, tedy tkání, které mají v různých směrech odlišně orientovanou strukturu, jako je například bílá

hmota, byly DWI sekvence upraveny k určení difúzivity v různých směrech. Umožňují tak stanovení tenzorů difuze (DTI), měření probíhá zpravidla minimálně v šesti, ale častěji více nekolíneárních směrech. To poskytuje dostatečná data k plnému definování trojrozměrné (3D) tenzorové (vektorové) matice popisující směr a velikost difuze vody v každém voxelu. Stupeň, do kterého se voda šíří rychleji jedním směrem než jiným v rámci daného voxelu, je označován jako stupeň anizotropie a může být charakterizován velkým počtem odvozených skalárních veličin, z nichž nejčastěji používaná se nazývá frakční anizotropie (FA) (Inoue et al., 2005; Field et al., 2005). FA odráží existenci tkáňových mikrostruktur (jako jsou myelinizované axonální svazky) a fyziologických procesů (jako je axonální transport), které usnadňují difuzi vody v jednom nebo více směrech a brání jí v jiných směrech. Difúzní traktografie zahrnuje informace z těchto parametrů pro vykreslení odhadů traktů bílé hmoty, přičemž každý voxel může být barevně kódován (např. červená pro latero-laterální, modrá pro kraniokaudální a zelená pro předozadní) (Mori et al., 2002). Bylo prokázáno, že zobrazování difúzním tenzorem dokáže pomoci rozlišení gliomu nízkého a vysokého stupně (White et al., 2011)

Obr. 4. Traktografie se zobrazením kortikospinálního traktu. Trakt je nádorem vpravo odtlačen, je v jeho těsné blízkosti, ale bez známek infiltrace či destrukce



Obr. 5. MR spektroskopie. Barevná mapa koncentrace NAA (N-acetylaspartát) v tumoru mozku a okolí. Detail spektra ve dvou různých, na barevné mapě vyznačených, voxelech v tumoru a jeho blízkosti – v tumoru je nejnížší koncentrace NAA a kreatinu (Cr1) a nejvyšší Cholinu (Cho). Mimo tumor je naopak patrná vyšší koncentrace NAA a kreatinu



a dokáže pomoci odlišit glioblastom od metastáz mozku (Byrnes et al., 2011). DTI také lépe vymezuje okraje primárních mozkových nádorů, než konvenční MR samotné (Price et al., 2006). Traktografie umožňuje zobrazení sil-

nějších svazků nervových drah v bílé hmotě mozku. Mezi dráhy, které je možné zobrazit, patří i kortikospinální dráha, čehož je využito v předoperačním plánování (Bagadia et al., 2011; Romano et al., 2009).

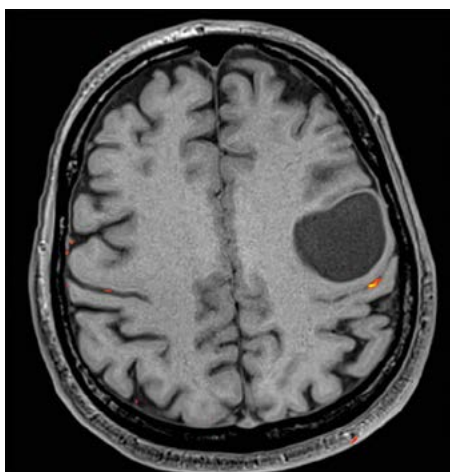
Spektroskopie

MR spektroskopie identifikuje, charakterizuje a kvantifikuje určité metabolity přítomné v rámci sledovaného objemu tkáně, které poskytují charakteristickou rezonanční frekvenci napříč spektrem určeným sledovaným atomovým jádrem, nejčastěji vodíkovým protonem. Prostřednictvím charakteristických změn v profilu metabolitů u některých nádorů ve srovnání s normálním profilem CNS, má MR spektroskopie potenciál poskytnout důležitou diagnostickou biochemickou informaci, kterou nelze získat standardním anatomickým MR zobrazováním (Kwock et al., 2002). Spektroskopie se v neuroradiologii využívá zejména u intraaxiálních tumorů. Charakteristickým znakem maligního mozkového nádoru je zvýšení cholinu (Cho) v důsledku zvýšené syntézy buněčné membrány v aktivně rostoucím novotvaru spolu s poklesem NAA (N-acetylaspartát) v důsledku neuronální ztráty v primárním mozkovém nádoru nebo nedostatkem NAA v metastatických nádorech (Howe et al., 2003). Kreatin (Cr) je často používán jako vnitřní referenční marker pro buněčný metabolismus. V rámci mozkového nádoru je výrazné zvýšení poměru Cho/NAA a Cho/Cr (tzv. obrácení Hunterova úhlu) známkou malignity. V případě přítomnosti může být laktát interpretován jako marker hypoxie, zatímco přítomnost lipidů v nádoru ukazuje na nekrózu; oba představují další charakteristické znaky malignity. V praxi je hodnocení MR spektroskopie vysoce závislé na radiologovi v tom, že je třeba vybrat správnou sledovanou oblast zájmu, aby se získalo dobře interpretovatelné spektrum. Informace spektrální analýzy mají v diagnostice nádorů obecně doplňkovou funkci a je nutné je důsledně korelovat s ostatními parametry. V oblasti výzkumu je spektroskopie ale hojně využívaným způsobem zobrazení.

Funkční MR

Tato metoda způsobila od svého vzniku na počátku devadesátých let dvacátého století doslova revoluci v poznání fungování mozku a stala se ideálním nástrojem pro výzkum v oblasti neurofyzologie a neuropatofyzologie. Funkční MR (fMR) je založeno na principu změny poměru koncentrací paramagnetického deoxyhemoglobinu a diamagnetického

Obr. 6. Funkční MR. Obraz aktivace motorické oblasti jazyka při dorzálním okraji tumoru ve vzdálenosti 6 mm



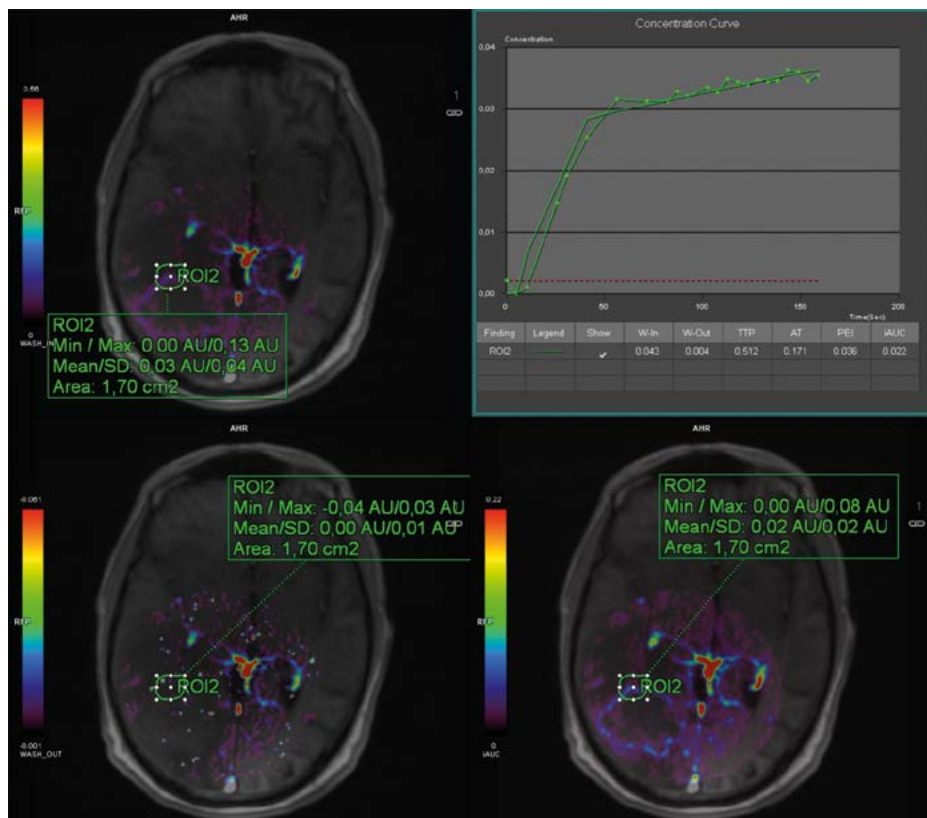
oxyhemoglobin v oblastech neuronální aktivity na základě lokálních změn průtoku krve. Blood oxygenation level dependent (BOLD) je rychlá T2-vážená sekvence, která poskytuje prostředky pro zobrazení mozku a jeho využití kyslíku v reakci na jednoduchá paradigma (jako je jednoduché motorické nebo řečové testování) (Bizzi et al., 2008). V praxi dochází k mírnému zvýšení intenzity signálu, který odráží přechodný přebytek okysličené krve v důsledku neurovaskulárního spojení v reakci na zvýšenou metabolickou poptávku (Kwong et al., 1992).

V případech mozkových nádorů se funkční MR primárně používá pro předoperační vyhodnocení k lokalizaci oblastí motorické a řečové aktivity, která leží v blízkosti nebo uvnitř léze (Bizzi et al., 2008). Informace o aktivitě šedé hmoty, kterou poskytuje fMRI, je často spojena s traktografií důležitých drah bílé hmoty s cílem optimalizovat předoperační plánování, tedy maximalizovat rozsah, při co největší minimalizaci pooperačních neurologických deficitů a snížení množství času stráveného na intraoperačním kortikálním mapování (Ulmer et al., 2004; Pillai, 2010).

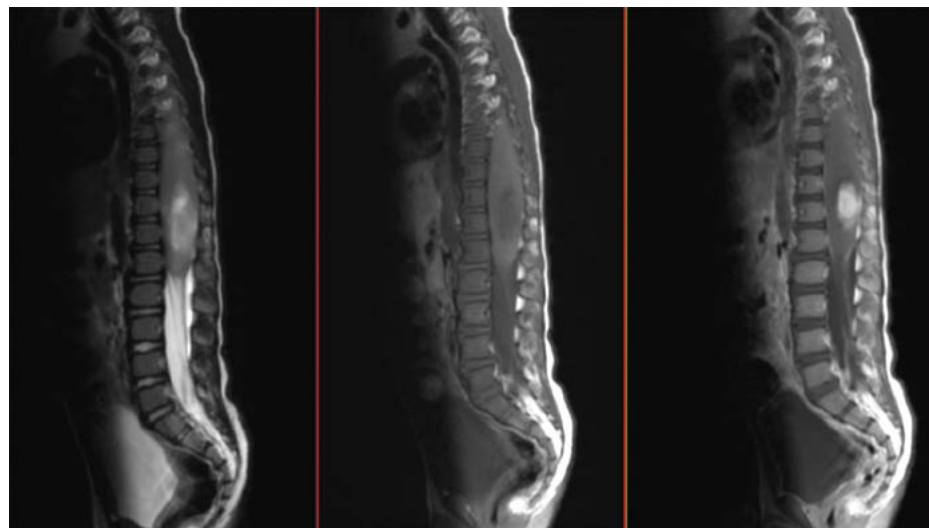
Dynamická postkontrastní studie

Dynamické postkontrastní vyšetření (DCE) se získává sériovým T1-váženým zobrazením přes sledovanou lézi během i.v. injekce gadoliniové kontrastní látky a nejčastěji se používá pro kvantifikaci Ktrans – přenosové rychlostní konstanty z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního extracelulárního pro-

Obr. 7. Dynamická postkontrastní studie solitární metastázy z plic parietookcipitálně vpravo s charakteristickou křivkou rychlosti sytění v tenkém lemu ložiska



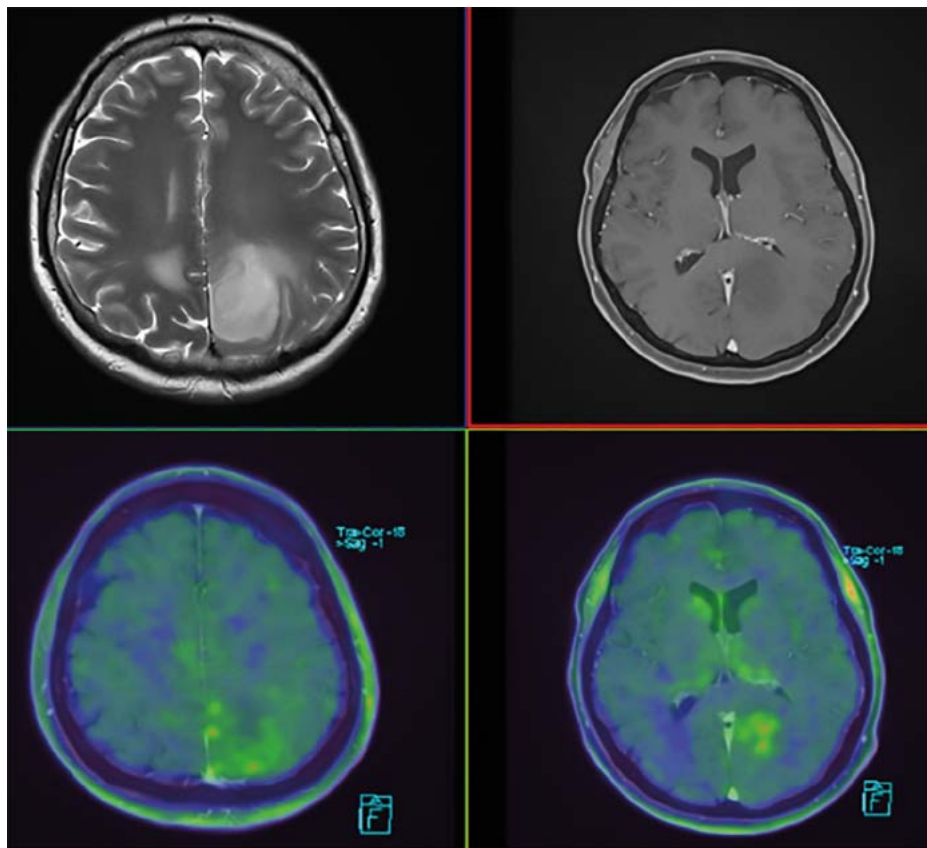
Obr. 8. Zleva doprava – T2 vážený obraz, T1 vážený obraz nativně a postkontrastně. Astrocytom hrudní míchy. Vřetenovitá expanze od Th5 až do konu míšního. V úrovni Th11 až L1 je intramedulární expanze s jádrem, které se postkontrastně sytí k. l.



storu. DCE může charakterizovat vaskulární permeabilitu uvnitř nebo v okolí nádorů pomocí farmakokinetických modelů pro kvantifikaci pohybu kontrastních látek procházejících hematoencefalickou bariérou (Tofts et al., 1999). Přestože kontroverze přetrvávají mezi různými modely, obecně hodnota Ktrans pozitivně koreluje s histologickou klasifikací a délkou přežití u gliomů (Roberts et al., 2000; Mills et al., 2006). Několik studií naznačilo, že

DCE má potenciál odlišit pooperační změny a recidivou (Patel et al., 2017). DCE také poskytuje prognostické informace během časného hodnocení po léčbě bevacizumabem u pacientů s rekurentními glioblastomy (Kickingeder et al., 2015). U intramedulárních tumorů páteřního kanálu naprostá většina vykazuje alespoň určité zvýšení kontrastu. Na rozdíl od intrakraniálních tumorů se do určité míry sytí kontrastní látkou i intramedu-

Obr. 9. Zleva doprava dolů – T2 vážený obraz (ax.), T1 vážený obraz postkontrastně, fuze PET a MR obrazu s aplikací ^{18}F -FET. Difúzní astrocytom, tedy low grade gliom. Bez postkontrastního syčení, tedy bez porušení hematoencefalické bariéry. Postižení levého okcipitálního a parietálního laloku a přesahu i přes splenium corpus callosi na kontralaterální stranu



látní nádory nízkého stupně; absence syčení však nevylučuje intramedulární tumor v přítomnosti expanze míchy.

Hybridní metody

Koncept hybridního zobrazení kombinuje již popisované CT či MR spolu s pozitronovou emisní tomografií, která získává doplňující informace o metabolismu na základě typu podaného radiofarmaka a to až na molekulární úrovni. Vyšetření tedy využívá výhod obou

způsobů zobrazení, které jsou koregistrovány dohromady. V neuroonkologii je pro zobrazení metabolických informací o biologii mozkových nádorů výhodné právě vyšetření PET/MR. V oblasti spinálních tumorů mají hybridní metody menší úlohu, neboť je zobrazování na konvenčním CT a MR dostačující.

Nejčastěji užívané radiofarmakum celosvětově je ^{18}F -FDG. Ačkoli se ^{18}F -FDG běžně používalo pro PET zobrazování mozkových nádorů, jeho současná role v předoperační

diagnostice, klasifikaci nádorů a hodnocení po léčbě klesá, zejména z důvodů novějších radiofarmak výhodnějších pro zobrazování mozkových tumorů a gliomů obzvláště. FDG je analogem glukózy, a tedy i indikátorem energetického metabolismu v mozku. Jde o látku, která ochotně proniká hematoencefalickou bariérou a její distribuce je pak úměrná perfuzi mozkové tkáně a také úrovni oxygenativní glykolýzy.

V dnešní době se stal ve vyspělých zemích velmi osvědčeným radiofarmakem v zobrazování gliomů ^{18}F -fluoroethylthiozoin (^{18}F -FET) a to jak z klinického přínosu, tak z technických a logistických důvodů. Radiofarmakum poskytuje důležitá diagnostická data týkající se delineační mozkových nádorů, plánování terapie, monitorování léčby a zlepšené diferenciace mezi změnami souvisejícími s léčbou a recidivou nádoru. Bylo prokázáno, že akumulace ^{18}F -FET ve většině benigních lézí a zdravé mozkové tkáně je nízká a poskytuje tak vysoký kontrast mezi nádorovou tkání a benigními změnami tkáně. Na základě výše zmíněných výhod ^{18}F -FET v mnoha centrech po celé západní Evropě široce nahradil radiofarmaka, jako je například L-[^{11}C]methyl-methionin (Stegmayr et al., 2021).

Závěr

Zobrazovací metody hrají nezastupitelnou roli při diagnostice, předoperačním vyšetření a při sledování odpovědi na léčbu či její komplikace. Pokrok v zobrazování CNS umožnil neinvazivní přístupy k diagnostice a léčbě nádorů CNS a dále nabízí příležitost zlepšit léčbu a péči o pacienty s onkologickým onemocněním CNS, a tím zlepšit jejich celkové přežití.

LITERATURA

1. Bagadia A, Purandare H, Misra BK, Gupta S. Application of magnetic resonance tractography in the perioperative planning of patients with eloquent region intra-axial brain lesions. *J Clin Neurosci*. 2011;18:633-639.
2. Bizzi A, Blasi V, Falini A, et al. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*. 2008;248:579-589.
3. Byrnes TJ, Barrick TR, Bell BA, Clark CA. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo. *NMR Biomed*. 2011;24:54-60.
4. Calli C, Kitis O, Yuntun N, et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol*. 2006;58(3):394e403.
5. Stegmayr C, Stoffels G, Filb Ch, et al. Current trends in the use of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([^{18}F]FET) in neu-

- rooncology. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021;92:78-84.
6. Field AS, Wu YC, Alexander AL. Principal diffusion direction in peritumoral fiber tracts: color map patterns and directional statistics. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1064:193e201.
7. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and highgrade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 2002;224(1):177e183.
8. Roberts HC, Roberts TPL, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(5):891-899.
9. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1419-1425.

10. Anna K. Heye, Ross D. Culling, Maria del C. Valdés Hernández, Michael J. Thrippleton, Joanna M. Wardlaw, Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage: Clinical*. 2014;6:262-274, ISSN 2213-1582.
11. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003;49:223-232.
12. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, et al. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(3):174e180.
13. Kickingereder P, Wiestler B, Graf M, et al. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *J Neurooncol*. 2015;121:373-380.
14. Kitajima M, Hirai T, Shigematsu Y, et al. Comparison of 3D

FLAIR, 2D FLAIR, and 2D T2-Weighted MR Imaging of Brain Stem Anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(5):922-927.

15. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, et al. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology.* 1997;39(7):483e489.

16. Ku MC, Waiczies S, Niendorf T, Pohlmann A. Assessment of Blood Brain Barrier Leakage with Gadolinium-Enhanced MRI. *Methods Mol Biol.* 2018;1718:395-408. doi: 10.1007/978-1-4939-7531-0_23. PMID: 29341021.

17. Kwok L, Smith JK, Castillo M, et al. Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology. *Technol Cancer Res Treat.* 2002;1:17-28.

18. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:5675-5679.

19. Lee YY, Bruner JM, Van Tassel P, Libshitz HI. Primary central nervous system lymphoma: CT and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147:747-752.

20. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152:361-369.

21. Lin K, Kazmi KS, Law M, Babb J, Peccerelli N, Pramanik BK. Measuring elevated microvascular permeability and predicting hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using

first-pass dynamic perfusion CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1292-8.

22. Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:468-480.

23. Mugler J. Optimized three-dimensional fast-spin-echo MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2014;39(4):745-767.

24. Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol.* 2000;10(8):1342e1350.

25. Patel P, Baradaran H, Delgado D, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):118-127. doi: 10.1093/neuonc/now148.

26. Pillai JJ. The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:219-225.

27. Price SJ, Jena R, Burnet NG, et al. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1969-1974.

28. Romano A, D'Andrea G, Minniti G, et al. Pre-surgical planning and MR-tractography utility in brain tumour resection. *Eur Radiol.* 2009;19:2798-2808.

29. Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, et al. Do cerebral blo-

od volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma? *American Journal of Neuroradiology.* 2006;27(4):853-858.

30. Rohde S, Maßberg M, Reinhardt J, et al. Impact of Technical and Morphological Factors on the Precision of Software-Based MR Tumor Volumetry: a Phantom Study. *Rofo.* 2008;180(7):654-661.

31. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 1999;10:223-232.

32. Toh CH, Chen YL, Hsieh TC, et al. Glioblastoma multiforme with diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics mimicking primary brain lymphoma. Case report. *J Neurosurg.* 2006;105(1):132e135.

33. Ulmer JL, Salvan CV, Mueller WM, et al. The role of diffusion tensor imaging in establishing the proximity of tumor borders to functional brain systems: implications for preoperative risk assessments and postoperative outcomes. *Technol Cancer Res Treat.* 2004;3:567-576.

34. White ML, Zhang Y, Yu F, Jaffar Kazmi SA. Diffusion tensor MR imaging of cerebral gliomas: evaluating fractional anisotropy characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:374-381.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2022

Léčba pacienta s RS v průběhu dekád života

PŘEDNÁŠKY

- **RS a menopauza** – prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
- **Těhotenství a kojení u pacientů s RS** – MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- **Autoimunita u RS pacientů z pohledu imunologa** – prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc.
- **Biologická léčba komorbidit u RS – onkologie** – prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

ODBOBNÝ GARANT

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
Neurologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

POČET KREDITŮ **2**

Registrace **ZDARMA**

TERMÍN

prosinec 2022
až listopad 2023
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

teva





Nemocnice
Trutnov

SKVĚLÁ NABÍDKA PRÁCE NA NEUROLOGII V TRUTNOVĚ

Oblastní nemocnice Trutnov a.s. přijme

LÉKAŘE NA NEUROLOGICKÉ ODDĚLENÍ

Jste pozitivní osobnost, neurologie Vás opravdu baví a přemýšlíte rozvojově?
Spojte svůj profesní život s námi. Pomáháme, podporujeme, hrajeme fér.

Nabízíme:

- zajímavou a smyslupnou práci na akreditovaném pracovišti s ambulantním i lůžkovým provozem, s dostupností klinického farmaceuta na oddělení,
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře se specializovanou způsobilostí **od 80 000 Kč**, stabilizační odměnu **od 300 000 Kč**, (v případě domluvy na pozici zástupce primáře nástupní mzda ve výši **od 100 000 Kč**),
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře se základním kmenem **od 62 000 Kč**, stabilizační odměnu **od 250 000 Kč**,
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře s odbornou způsobilostí (absolventa) **od 50 000 Kč**, stabilizační odměnu **od 200 000 Kč**,
- bydlení ve služebním bytě s **příspěvkem na nájemné**,
- pracovní poměr na dobu neurčitou,
- plný nebo zkrácený úvazek dle dohody,
- lékařům ve specializační přípravě **úhradu veškerých nákladů specializačního vzdělávání** a odbornou administrativní podporu v celém jeho průběhu plus **úhradu předplatného pro přístup do UpToDate** po celou dobu specializačního vzdělávání,
- 14 příjemných zaměstnaneckých benefitů,
- působení ve druhém největším městě Královéhradeckého kraje, v dosahu překrásné krkonošské přírody, s výbornou vybaveností pro život celé rodiny.

Na Vaše otázky Vám rádi odpoví a rádi se s Vámi setkají:

Ing. Miroslav Procházka, Ph.D., předseda správní rady
tel. +420 499 866 102, +420 776 069 842
e-mail prochazka.miroslav@nemtru.cz
nebo

MUDr. Petr Fibrich, primář neurologického oddělení
tel. +420 499 866 336, +420 601 177 275
e-mail fibrich.petr@nemtru.cz

www.nemtru.cz/oddeleni-ambulance/neurologie

Úloha neurochirurgie v diagnostice a léčbě nádorů CNS

prof. MUDr. David Netuka, Ph.D., MUDr. Filip Kramář, Ph.D., MUDr. Dora Konečná

Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Neurochirurgie je zásadní pro získání histologických vzorků, provádění správných chirurgických výkonů, pro indikace k výkonům a následné pooperační sledování. V posledních letech došlo jak ke zpřesnění indikací neurochirurgických intervencí, tak ke snížení komplikací. Zásadní je použití moderních zobrazovacích, navigačních a elektrofyziologických technik. Péče o pacienty s nádory je však multioborová, proto je nezbytná kooperace s dalšími odbornostmi.

Klíčová slova: mozek, mícha, gliom, chirurgie, radiochirurgie.

The role of neurosurgery in CNS tumors diagnostics and therapy

Neurosurgery plays a crucial role in obtaining histological samples, in performance of adequate surgical procedures, in decision about surgical procedures and postoperative follow-up. Indications of neurosurgical procedures has been refined as well as the rate of complications has been reduced. Modern imaging, navigation and electrophysiological techniques are of utmost importance. Care has to be multidisciplinary, thus cooperation between key care givers is vital.

Key words: brain, spinal cord, glioma, surgery, radiosurgery.

Neurochirurgie přispívá k rozvoji neuroonkologie od svého vzniku. Jednou z prvních zásadních postav byl Harvey Cushing (1869–1939), který spolu se svým asistentem Percivalem Baileyem (1892–1973) publikoval v roce 1926 první ucelenou klasifikaci mozkových nádorů po předchozím několikaletém studiu jak klinických dat, tak histologických preparátů. V této publikaci přesně popsali charakteristické znaky glioblastoma multiforme a přispěli tak k rozšíření odborného termínu pro tento vysoce zhoubný primární mozkový tumor (Bailey et Cushing, 1926). Ale již v roce 1925 společně publikovali práci o meduloblastomech. Upozornili na riziko leptomeningeálních metastáz u tohoto nádoru a navrhovali a posléze i zahájili pooperační radioterapii, která ve standardu léčby meduloblastomů zůstala až do současnosti (Bailey et Cushing, 1925). V souvislosti s radioterapií je

nutné zmínit ještě další dvě osobnosti, které se nesmazatelně zapsaly do historie neuroonkologie. Prvním byl Lars Leksell (1907–1986), profesor neurochirurgie ve Stockholmu, který významnou měrou přispěl ke vzniku stereotaktické radiochirurgie a tzv. Leksellova gama-nože, přístroje pro stereotaktickou radiochirurgii mozkových lézí. První pacienti byli gama-nožem léčeni již v r. 1967, hluboko před vznikem CT a MR. Druhou významnou osobností na poli stereotaktické radioterapie s velkým přesahem do všech oborů je neurochirurg John Adler (1954), který po roce stráveném na stáži u Leksella viděl možnosti zlepšení současného gama-nože a zásadně přispěl ke vzniku Cyberknife, přístroje pro stereotaktickou radiochirurgii a radioterapii, který našel široké uplatnění v radiační onkologii a je používán na denní bázi.

Nádory CNS jsou heterogenní skupinou neoplazií. Základní dělení spočívá v rozdě-

lení podle původu na primární a sekundární a podle charakteru růstu na benigní a maligní nádory. Tímto rozlišením se ničím neliší od nádorů v jiných lokalizacích. Unikátnost CNS je však v jejím uložení v lebce a páteřním kanálu. Proto i benigní nádory jsou často cílem chirurgické resekce, protože v případě nepříznivé lokalizace či kvůli postupnému růstu ohrožují pacientovo zdraví a v krajní fázi i život. Vždy je tedy zapotřebí brát v potaz dynamiku nálezů v čase, brát v potaz i klinický obraz nemoci a její přirozený průběh bez našeho zásahu a nespolehat se na jediný rtg snímek.

Chirurgický výkon je v případě nádorů CNS často na prvním místě léčebného postupu. Umožňuje stanovit přesnou diagnózu odběrem a vyšetřením histologie, v některých případech je sám o sobě jedinou nutnou léčbou (při kompletní resekci nádoru), jindy již ve fázi plánování výkonu je jasné, že chirurgická



prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.
Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha
david.netuka@uvn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):338-344

Článek přijat redakcí: 9. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2023

resekce musí být následována dalším krokem. V závislosti na charakteru nádoru, jeho lokalizaci a v neposlední řadě individualitě pacienta bývá zvažována radikalita výkonu od biopsie pro diagnostické účely, parciální či subtotální resekce až po radikální či supratotální resekci. V případě maligních tumorů je chirurgický výkon vždy následován onkologickou léčbou. U asymptomatických benigních tumorů často volíme konzervativní postup a kontroly s různým časovým odstupem i s přihlédnutím k věku pacienta a jeho stavu.

V neurochirurgické praxi se nejčastěji setkáváme s primárními nádory mozku – gliomy, metastázami do CNS u jiných onkologických onemocnění, v posledních letech pozorujeme zvýšený výskyt lymfomů CNS, a dále s meningiomy, adenomy hypofýzy a schwannomy. Pro jejich diagnostiku a léčbu je nezbytná spolupráce řady specializací, neurochirurg často již před plánovaným výkonem spolupracuje nejen s neurology, ale i lékaři z ORL, endokrinology, oftalmology a onkology včetně radiačních onkologů. V pooperačním období je nejdůležitější informace od patologa a v současné době i genetika, o jaký typ nádoru se jedná, protože každý ze zmíněných typů nádorů se projevuje různými klinickými příznaky a má odlišnou prognózu.

Neméně důležitý je i přesah oboru směrem k paliativní péči o pacienty a jejich nejbližší, protože mortalita na tyto nádory je obecně vyšší než u jiných klinických oborů.

Difuzní gliomy

Jedná se o primární CNS nádory vyrůstající z glie s výraznou heterogenitou mikroprostředí. Jsou charakteristické svým difuzním růstem do okolní zdravé tkáně. Z toho důvodu není možné radikálně gliom odstranit, nádorové buňky jsou často schopny migrovat podél dlouhých drah i do jiných částí mozku (typicky přes corpus callosum do druhostranné hemisféry), cílem je ale vždy maximální možná grafická resekce s minimálním rizikem poškození pacienta novým neurologickým deficitem. Rizika operace je nutné vždy s pacientem probrat již před výkonem a tomu i přizpůsobit strategii vlastního výkonu. Neurochirurg se mimo své zkušenosti spoléhá při operaci i na pomocné modalitty, do kterých se řadí MR navigace, intraoperační MR

či USG, fluorescenčně řízená chirurgie s využitím 5-aminolevulové kyseliny, intraoperační neurofyziologický monitoring a dále možnost rychlé histologie ze zmražených řezů. Difuzní Gliomy rozdělujeme zjednodušeně na nízko a vysokostupňové, přesné určení nádoru významně ovlivňuje další léčebný postup. V posledních letech do tohoto rozdělení významně zasahuje i genetické vyšetření nádoru. Při určení typu nádoru se řídíme WHO klasifikací nádorů CNS (Louis et al., 2021).

Poslední, 6. revize této klasifikace, proběhla v roce 2021 a přinesla významné změny v rozdělení primárních nádorů CNS, genetika v této klasifikaci začíná hrát velice zásadní roli, histologický obraz již není rozhodujícím kritériem hodnocení. Nejradikálnější změnou prošla klasifikace dětských nádorů, která ale zcela přesahuje rozsah tohoto sdělení (pro zájemce odkaz na citaci poslední revize WHO klasifikace).

Nízkostupňové difuzní gliomy

Obecně se jedná o gliomy, které se nesytí po podání kontrastní látky na MR vyšetření. U těchto nádorů je pro jejich zařazení rozhodující přítomnost mutace isocitrátdehydrogenázy. V gliomech nacházíme dva typy těchto mutací – mutaci IDH1 a mutaci IDH2. Nejběžnější mutaci IDH1 R132H jsme schopni stanovit imunohistochemicky, ale ostatní mutace (např. IDH1 R132C nebo IDH2 R172K) je možné stanovit pouze molekulárně genetickým vyšetřením. Stanovení mutace IDH ve vzorku nádoru je zásadní pro určení prognózy pacientů, gliomy nesoucí tuto mutaci mají lepší prognózu než tzv. IDH wild-type difuzní gliomy.

Vysokostupňové difuzní gliomy

Na rozdíl od tzv. nízkostupňových gliomů, u gliomů vyššího grade dochází obvykle k syčení nádorů na MR vyšetření po podání kontrastní látky, někdy i ve formě tzv. ring enhancement typického pro glioblastom. Tyto nádory často nenesou mutaci IDH a jejich prognóza je obvykle horší ve srovnání s nesyťícími nádory.

Obecně u chirurgie gliomů je na místě v první řadě maximální možná bezpečná resekce, nejlépe radikální (tzn. bez známek enhancementu po gadolinu u nádorů syťí-

cích či bez známek nádoru na T2 sekvencích u nádorů nesyťících na pooperačních MR snímcích). Radikalita je především limitována anatomickou lokalizací nádoru, blízkostí elokventních (funkčně významných) oblastí mozku, velikostí nádoru. V indikovaných případech provádíme tzv. awake resekce, pacient není k výkonu uveden do celkové anestezie, nejpozději od otevření tvrdé pleny komunikuje s operátorem a logopedem, poté se provádí monitorace a testování neurologických funkcí při vědomí během samotné resekce nádoru. Tento typ výkonu slouží k resekci nádorů v čelním a spánkovém laloku dominantní hemisféry a tímto způsobem je monitorována schopnost řeči v průběhu resekce vlastního nádoru. Nejčastěji se tento postup používá u nízkostupňových difuzních gliomů. U nádorů v blízkosti motorických oblastí je využívána intraoperační monitorace motorických funkcí tak, aby bylo možné odstranit nádor s minimálním rizikem poškození hybnosti pacienta.

Histopatologická klasifikace difuzních gliomů dospělých rovněž doznala při poslední revizi WHO klasifikace výrazné změny. Zařazení nádoru podléhá zcela molekulárně genetickým znakům přítomným v nádoru. V současné době sem řadíme jednak gliomy nesoucí mutaci IDH – tedy astrocytom IDH-mut a dále oligodendrogliom. Astrocytomy dělíme dle dalších znaků (proliferativní aktivita, bialelická delece CDKN2A/B) na grade 2–4. Pro diagnózu oligodendrogliomu platí přítomnost mutace IDH a rovněž průkaz kodelece chromozomu 1p a 19q, dle proliferativní aktivity pak rozlišujeme grade 2 a 3. Jedná se o difuzní gliom s nejlepší prognózou, pacienti s tímto nádorem přecházejí i více než 20 let bez závažnější snížené kvality života. Na druhou stranu nádory bez průkazu mutace IDH jsou dle nové klasifikace zařazeny do stupně 4, glioblastomu, i když histologický rozbor neprokazuje některé typické znaky vysokostupňového nádoru (tam patří přítomnost mikrovaskulární proliferace, nekróza a vysoká proliferativní aktivita – Ki-67). Proto se v současné době v odborné komunitě vede debata o určitém rozdělení této skupiny např. na tzv. histologicky definované (tedy typické glioblastomy, h-GBM) a molekulárně-geneticky definované (dříve low-grade astrocytomy, nyní m-GBM). U této skupiny je naopak důležité stanovit

molekulárně-genetickými metodami methylační status promotoru MGMT (methylguaninmethyltransferáza). Pacienti s glioblastomem s methylací tohoto promotoru lépe reagují na podanou chemoterapii (temozolomid).

Astrocytomy s dobře definovanou hranicí (Circumscribed astrocytic tumors)

Tato nová podskupina astrocytomů zahrnuje směsici low i high-grade astrocytomů. Typická je pro větší část z nich častá přítomnost mutace BRAF genu (fúze genu, duplikace, mutace BRAF V600E). Patří sem pilocytický astrocytom, nejčastěji benigní nádor dětského věku s dobrou prognózou přežití a vyléčení, dále high-grade astrocytom s piloidními rysy, pleomorfní xanthoastrocytom, chordoidní gliom (PRKCA), astroblastom (alterace MN1) a obrovskobuněčný subependymální astrocytom (TSC1, TSC2). Benigní typy těchto nádorů mají dobrou prognózu, radikální resekce často znamená vyléčení pacienta. Maligní formy naopak často recidivují a prognóza a celkové přežití se významněji neliší od jiných maligních astrocytárních nádorů. V případě přítomnosti mutace BRAF V600E je novinkou léčebná aplikace cílené terapie, která prokazatelně přináší lepší výsledky než chemoterapie (Bouffet et al., 2022).

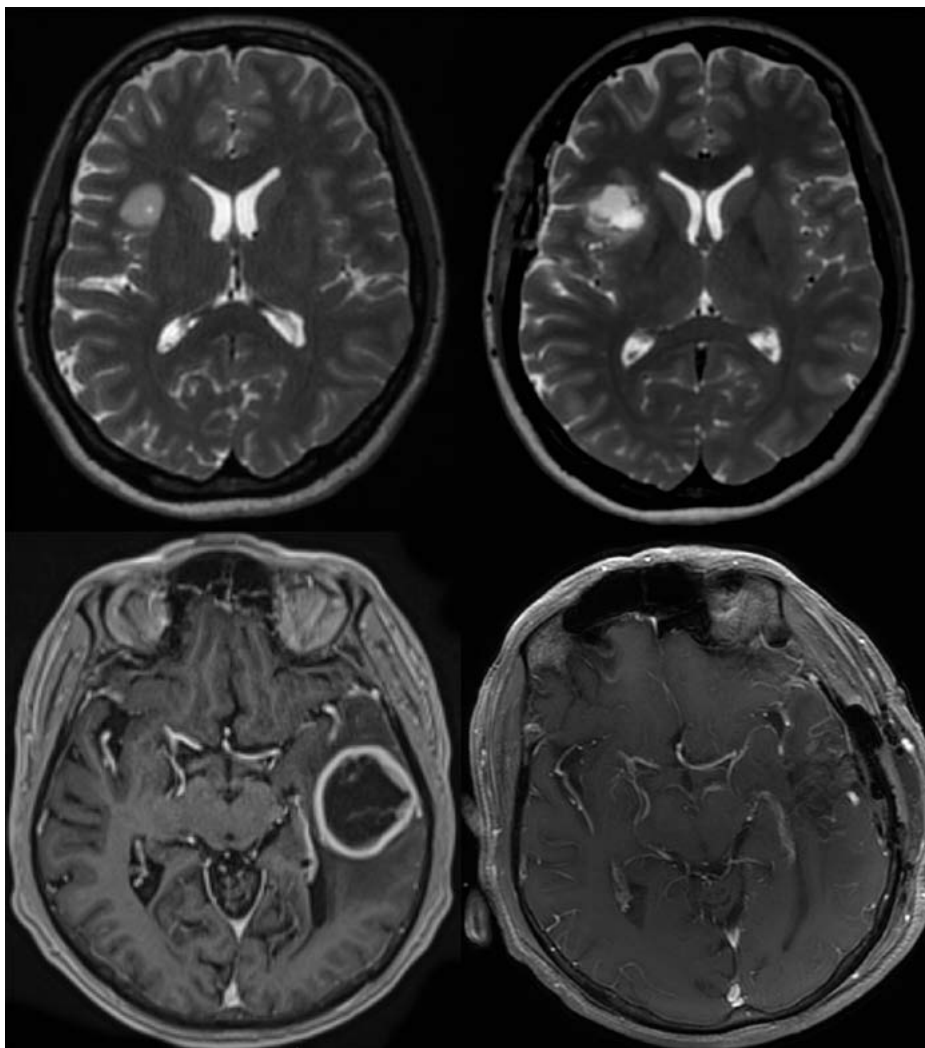
Glioneurální nádory

Jedná se o vzácnější nádory, které se vyskytují u dětí a mladších dospělých, až na vzácné výjimky se jedná o benigní tumory s velmi dobrou prognózou. Často se projevují vznikem epileptických záchvatů. Do této skupiny řadíme např. gangliogliom, gangliocytom, dysembryoblastický neuroepiteliální nádor.

Ependymomy

Ependymomy jsou nádory nejčastěji lokalizované v mozkových komorách (především IV. komoře). Pochází z výstelky komor – ependymu. Častým příznakem je rozvoj bolesti hlavy a obstrukční hydrocefalus. Nejčastěji se vyskytují u dětí a mladších dospělých. Léčba je především chirurgická resekce, v případě recidivujících ependymomů a maligních forem (ependymom, G3) je léčba doplněna o radioterapii. Spinální ependymomy se pro-

Obr. 1. Difuzní gliomy. Nahoře – nízkostupňový difuzní gliom, předoperační a pooperační snímek. Dole – glioblastom, předoperační a pooperační snímek



jevují vznikem míšních příznaků senzitivní a motorické příznaky, rozvoj spastické parézy či kvadruparézy. I přesto, že nádor může postihovat velkou část míchy, radikální resekce je možná s překvapivě dobrými dlouhodobými výsledky a nízkou incidencí recidiv.

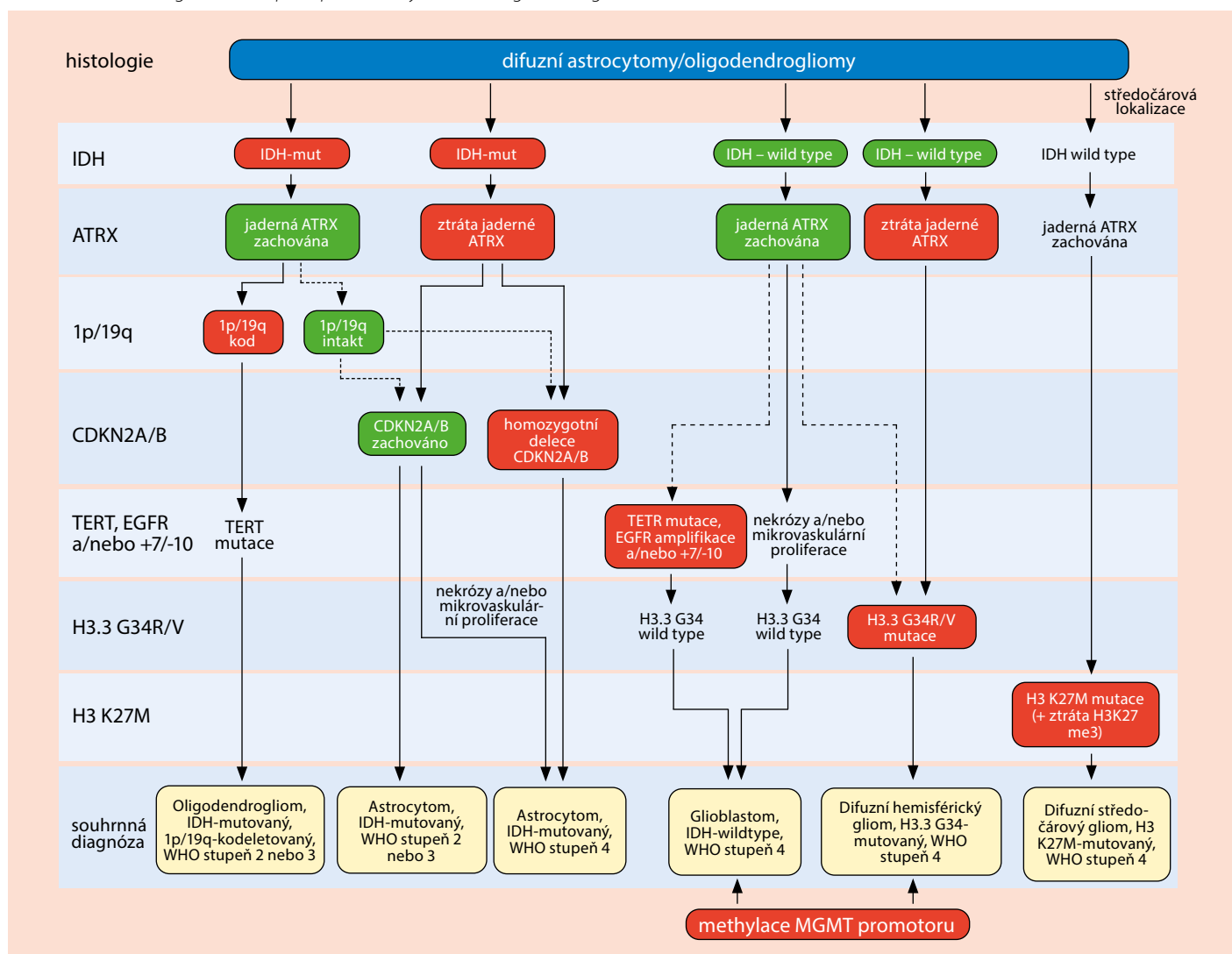
Léčba gliomů

Po operaci a histopatologickém rozboru následuje u zhoubných gliomů onkologická léčba, která je zásadní. Nejčastěji dle tzv. Stuppova protokolu (konkomitantní chemoradioterapie s adjuvantní chemoterapií temozolomidem) v nejkratší možné době od operace, nejlépe do 30 dnů od vlastního výkonu. U astrocytomů v případě histologicky definovaného GBM se jedná o nádory se špatnou prognózou (doba celkového přežití glioblastomu se pohybuje kolem 18 měsíců). V případě multifokálního glioblastomu nebo GBM rostoucího z kalózního tělesa není indi-

kována resekce, ale pouze stereotaktická biopsie k ověření diagnózy a případně dle stavu indikována paliativní radioterapie. Obrázky 2 a 3 ukazují schéma diagnostického a léčebného protokolu v závislosti na typu nádoru (Weller et al., 2021).

Metastázy

Sekundární nádory CNS jsou častějšími nálezy než primární neoplazie. Nejčastěji do CNS metastazují karcinomy prsu, plic, melanomu, ledvin a gastrointestinálního traktu. K operaci se přistupuje v případě solitární metastázy se zohledněním prognózy pacienta stran jeho primární diagnózy (expektace přežití delšího než 6 měsíců). Ve zvláštních případech se přistupuje k resekci dvou, maximálně tří metastatických ložisek. Lze také odstranit jedno ložisko a druhé pak stereotakticky ozařit. Pokud resekce nebyla radikální a zbylo nádorové reziduum, lze také indikovat radiochirurgii či ste-

Obr. 2. Schéma diagnostického postupu u astrocytárních a oligodendroglálních nádorů (Weller et al., 2021)

reotaktickou radioterapii (Proescholdt et al., 2021). V případě metastatického rozsevu již není chirurgická léčba indikována, lze přistoupit k paliativní radioterapii. I na tomto poli ale došlo k dramatickým změnám, především v souvislosti s lepším pochopením patogeneze těchto nádorů, u mnoha z nich byly odhaleny tzv. driver mutace – spouštěče nádoru. Často se jedná o fúze onkogenu s běžným genem (ALK, ROS1). U těchto nádorů (karcinomy plic, maligní melanom) byla vyvinuta vysoce účinná tzv. cílená terapie pomocí inhibitorů kináz, nejčastěji tyrozinkináz (TKI). Jedná se o malé molekuly, které pronikají přes hematoencefalickou bariéru. Zároveň po určité době podávání se rozvíjí rezistence na tyto inhibitory. Dnes jsou k dispozici již druhé, třetí generace těchto TKI, ale je nutné znát přesně typ rezistence. Při vzniku rezistence je právě CNS jedno z prvních míst, kde se tato rezistence klinicky manifestuje. Rovněž rezistence ne-

ní generalizovaný proces, často vidíme pouze jedno či několik ložisek, tzv. oligometastatický proces. Proto omezená resekce jednoho ložiska s následným molekulárně-genetickým rozbohem (NGS – next generation sequencing) může vést ke změně cílené léčby, eventuálně s možností stereotaktické radioterapie dalších ložisek. I přesto, že pacienti s metastatickým procesem v CNS mají obecně kratší dobu přežití ve srovnání s pacienty bez mozkových metastáz, rozhodně již neplatí teze, že přítomnost metastáz v CNS se automaticky rovná špatná prognóza. Tímto způsobem dochází k významné individualizaci léčby.

CNS lymfomy

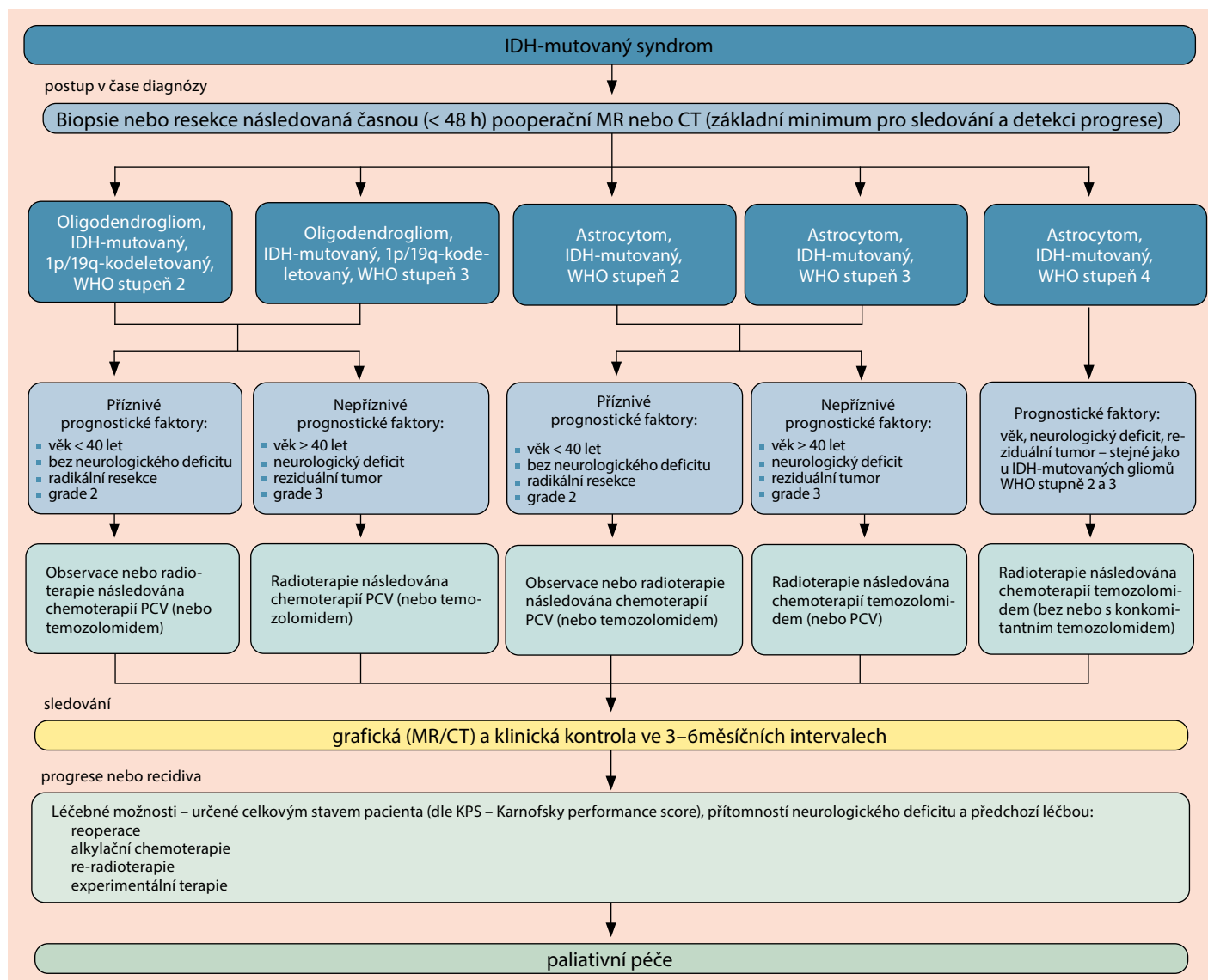
Jedná se o nádory z lymfatické tkáně, které mohou být sekundárně metastazující do mozku, nebo vzácněji primárně postihovat mozkovou tkáň. Je vždy nutné doplnit celotělový onkoscreening. Nejčastěji se jedná

o difuzní velkobuněčný B-lymfom. Lymfom je nozologickou jednotkou, kterou musíme zavést do diferenciální diagnostiky při nálezů en-hancujícího ložiska na MR. V případě suspekce na CNS lymfom pacienti neprofitují z resekce ložiska, není tedy indikováno. Obvykle přistupujeme ke stereotaktické biopsii ke stanovení definitivní diagnózy. Lymfomy jsou typické svou regresí při podávání kortikoterapie, která se vždy podává pro zmírnění perifokálního otoku. Proto pro výtěžnost biopsie je důležité vysazení kortikoidů alespoň týden před plánovaným výkonem. Po diagnostikování CNS lymfomu další léčbu řídí hematolog dle přesné typizace lymfomu, detailní znalost typu lymfomu je zásadní pro zvolený typ léčby.

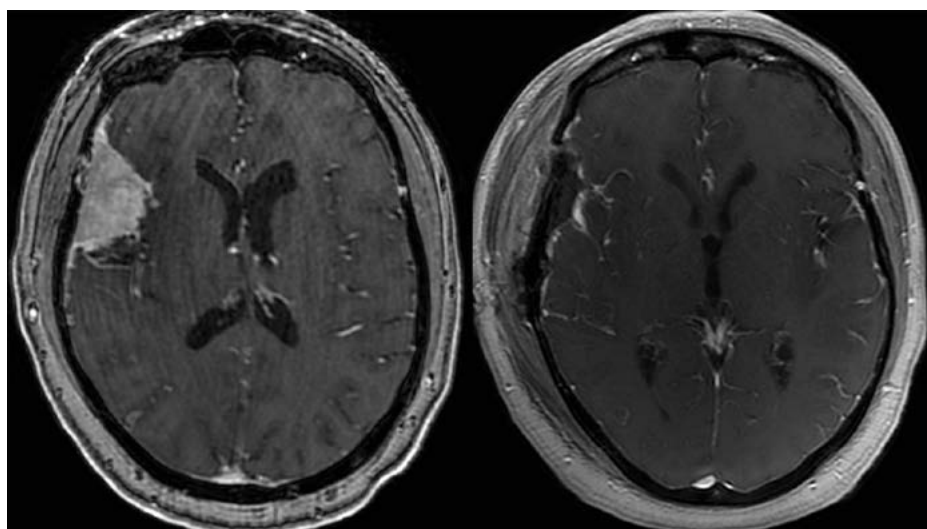
Meningiomy

Jedná se o extraaxiální, nejčastěji nezhoubné nádory vyrůstající z arachnoidey. Lokalizace v rámci CNS je velmi rozmanitá,

Obr. 3. Schéma léčebného postupu u astrocytárních a oligodendrogliálních nádorů (Weller et al., 2021)



Obr. 4. Meningiom; předoperační a pooperační snímek meningiomu křídla kosti klínové



z čehož vyplývá různorodost klinických příznaků, díky kterým je meningiom diagnostikován. V základu dělíme meningiomy dle lokalizace na konvexitární a na meningiomy

báze lební, také i méně časté spinální meningiomy. Při zvažování vhodného léčebného postupu musí brát neurochirurg v potaz nejen umístění tumoru, ale také dynamiku růstu, věk

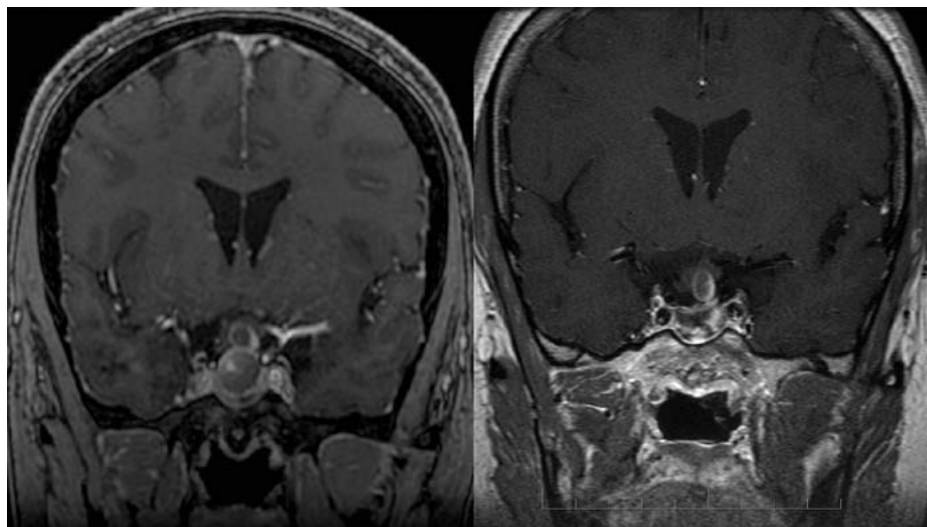
pacienta a klinické příznaky. Menší konvexitární asymptomatický meningiom u staršího člověka lze jistě pozorovat. Oproti tomu pacient se symptomatickým meningiome (paréza hlavových nervů, epileptické záchvaty, hemiparéza, poruchy vize atd.) je kandidát k chirurgické léčbě v případě nepřítomnosti závažných interních komorbidit, které by znemožnily výkon v celkové anestezii. Další neméně využívanou modalitou je radiochirurgie u meningiomů do 2 cm. Dokáže zpomalit či úplně zastavit růst tumoru, a to neinvazivní cestou. Přesto i zde existují agresivnější typy meningiomů, tzv. atypické (Grade 2) a anaplastické (G3) meningiomy. Tyto nádory jsou lokálně agresivní, často recidivují a v případě anaplastického meningiomu jsou i rezistentní na dostupnou léčbu. V poslední době se ale uplatňují i zde nové přístupy v diagnostice a léčbě. Využívá se skutečnosti, že

meningiomy často exprimují somatostatinový receptor SSTR2. V současné době je v České republice dostupné tzv. ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT vyšetření, které dokáže s velkou přesností určit rozsah nádoru pro případné stereotaktické ozáření na Gamma či Cyberknife. Při vyčerpání této možnosti je možné pacientům nabídnout buď chemoterapii, nebo experimentální léčbu pomocí lutecia (^{177}Lu -Dotatate), které využívá podobného principu jako DOTATOC PET/CT, radionuklid se v tomto případě váže na SST2A. I přes tyto nové přístupy je ale nutné konstatovat, že meningiomy grade 3 mají nadále velmi vážnou prognózu a krátkou dobu celkového přežití.

Adenomy hypofýzy, kraniofaryngeomy

Ze selárních lézí jsou adenomy hypofýzy nejčastější. Často se jedná o asymptomatické léze. Pokud jsou tedy náhodným nálezem, nazývají se incidentalomy a jako takové jsou často pouze observovány. Klinické příznaky mohou být zapříčiněny expanzivním růstem tumoru a útlakem adenohypofýzy. Nejčastěji se setkáváme s hypopituitarismem, při supraselárním růstu nádoru se ale může rozvinout typická bitemporální hemianopsie z tlaku optického chiasmatu, při šíření do kavernózního splavu se mohou objevit okohybné poruchy při paréze n. oculomotorius či n. abducens (vznikají především při apoplexii, viz dále). Při objemných lézích může dojít až k rozvoji hydrocefalu, nejčastěji hyporesorpčního. Zvlášť důležitá je chirurgická intervence při náhlé poruše zraku pro apoplexii – krvácení do hypofýzy. Pacient je v tomto případě ohrožen nejen ztrátou zraku při útlaku chiasmatu, ale rovněž vznikem akutního panhypopituitarismu, především deficienci ACTH. Vzácně může být apoplexie spojena i se subarachnoidálním či intraventriculárním krvácením, což může být i život ohrožující stav. V případě funkčně aktivního adenomu rozlišujeme jednotlivé subtypy dle nadprodukovaného hormonu. V neurochirurgické praxi se setkáváme nejčastěji s hormonálně afunkčními adenomy, dále pak s prolaktinomy rezistentními ke kabergholinu a s adenomy somatotrofními vedoucími k akromegalii. V souvislosti s prolaktinomy je nutné zmínit, že tento nádor je primárně léčen farmakologicky, a to dokonce i v případě velkých až gigantických adenomů. Odpověď na

Obr. 5. Adenom hypofýzy; předoperační a pooperační snímek cystického, supraselárně se šířícího adenomu



léčbu může být až dramatická s rychlou redukcí velikosti původního nádoru. Před samotnou plánovanou operací je nezbytné provedení endokrinologického vyšetření a očního perimetru. Vždy doplňujeme i MR hypofýzy s kontrastní látkou včetně navigačních sekvencí. Operace v dnešní době probíhá z převážné většiny transsfenoidálním přístupem, pouze ve zvláštních případech růstu adenomu laterálně od optické dráhy a od karotidy je volen přístup transkraniální. Případné reziduum nádoru může být ozářeno stereotakticky na Cyber či Gammaknife. Pooperačně je nutná monitorace hladin kortizolu v krvi s případným nasazením substituce v případě poklesu hladiny (především u ACTH sekrečních adenomů). Dále je sledována bilance tekutin, specifická hustota moči a mineralogram. Především u velkých adenomů může dojít k manipulaci se stopkou hypofýzy. V případě vzniku centrálního diabetu insipidu jsou pacienti substituováni desmopresinem. Další dispenzarizace pacientů je cestou neurochirurga, oftalmologa a endokrinologa.

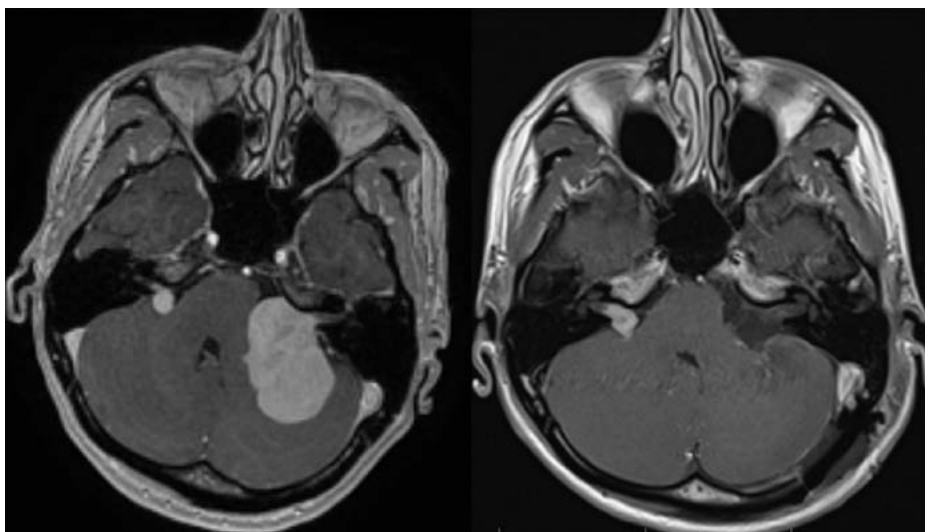
Malou skupinu selárních lézí tvoří kraniofaryngeomy, jedná se o nádor vycházející z Rathkeho výchlípků. I v tomto případě je primárním přístupem endonazální transsfenoidální přístup, transkraniálně jsou operovány kraniofaryngeomy, které nelze ani parciálně zresekovat transsfenoidálně. I v tomto případě je histologický a následně molekulárně-genetický rozbor významnou součástí diagnostiky. Papilární kraniofaryngeomy až v 95 % nesou mutaci BRAF V600E. Tato mutace se vyskytuje u částí gliálních nádorů a rovněž

často v maligním melanomu, karcinomu plic, u ovariálních karcinomů a karcinomu štítné žlázy. Jedná se opět o driver mutaci, pro kterou máme k dispozici cílenou léčbu (v tomto případě kombinaci dabrafenib + trametinib). Léčebná odpověď této cílené terapie může být u kraniofaryngeomu někdy až dramaticky úspěšná (Juratli et al., 2019).

Vestibulární schwannomy

Benigní tumory vyrůstající z pochvy periferních nervů, zde z nervu vestibulokochleárního, jsou po metastázách nejčastějšími nádory v zadní jámě lebny u dospělých pacientů. Jsou buď sporadické, nebo se mohou vyskytovat v rámci neurofibromatózy 2. typu (typicky bilaterální schwannomy n. VIII společně s dalšími schwannomy dalších hlavových nervů a míšních kořenů). Na diagnózu lze pomýšlet při jednostranné hypacusis, tinnitu event. i vertigu. V pokročilých případech se může objevit hypestezie v dermatomech n. trigeminus, periferní paréza n. facialis, ve vážných případech i syndrom nitrolební hypertenze. Pro zvolení vhodného léčebného postupu je vhodné povědomí o dynamice růstu nádoru, jeho momentální velikost, věk a stav pacienta. Pokud se nádor omezuje pouze na vnitřní zvukovod, lze pacienta pouze pozorovat. Tumor rostoucí do mostomozečkového koutu je u mladých pacientů indikován k operaci, u starších lze přistoupit k radiochirurgii. V případě, že nádor vyplňuje mostomozečkový kout nebo již utlačuje mozkový kmen, bývá operace nezbytná. Tento třetí a čtvrtý

Obr. 6. Bilaterální vestibulární schwannom; předoperační a pooperační snímek vestibulárního schwannomu – operován byl schwannom stupně 4 na levé straně; dále patrný vestibulární schwannom stupně 2 na pravé straně



stupeň je spojen často již při diagnóze s hluchotou, pooperačně se jí nelze vyhnout. Nejčastější komplikací operace vestibulárního schwannomu je paréza n. facialis. K omezení rizika jeho poškození se využívá elektrofyziologické monitorace v průběhu výkonu. V případě postižení je nezbytné včas zahájit fyzioterapii. Radikální resekce je možná především u menších nádorů, v některých případech lze dosáhnout i zachování sluchu na postižené straně. U parciálních resekcí je výkon často doplněn pooperační stereotaktickou radioterapií v odstupu 2–3 měsíců po resekci.

Spinální tumory

Na rozdíl od intrakraniálních tumorů se spinální léze projevují rychleji i při menších velikostech. Rozdělujeme nádory extradurální

ní (např. hemangiom, mnohočetný myelom či kostní tumory, metastázy obratlových těl) a intradurální. Uvnitř durálního vaku pak na extramedulární (meningiomy, schwannomy) a intramedulární (např. ependyomy, astrocytomy).

Při útlaku míchy se rychle rozvíjí myelopatie a operace tak musí proběhnout časně (nejlépe do 24 hodin od projevu neurologické léze, maximálně však do 48 hodin). V případě již déletrvající poruchy hybnosti již nelze ovlivnit operací prognózu pacienta a postup bývá spíše konzervativní. Nejčastější příčinou útlaku bývají metastázy obratlových těl (např. generalizace karcinomu prostaty). V případě rozsáhlého postižení a špatné onkologické prognózy pacienta přistupujeme k paliativní dekompresi durálního vaku. Pokud je však lokalizace metastázy příznivá a onkologická prognóza pacienta dobrá, lze

provést radikální en bloc resekci s následnou stabilizací.

Při růstu nádoru z obalů míšních kořenů se vyskytují převážně radikulární bolesti provázené senzitivním a motorickým zánikem. V případě nepřítomnosti neurologického deficitu lze operaci vykonat v elektivním termínu. Časnější výkon indikujeme při vzniklém oslabení a/nebo necitlivosti korelující s postiženým kořenem.

Při extradurální expanzi je třeba doplnit hematologické vyšetření, protože se často může jednat o postižení obratlového těla myelomem. V případě potvrzení diagnózy myelomu se přistupuje k hematologické léčbě bez potřeby spondylochirurgického výkonu. Pokud v průběhu onkologické léčby dojde k nestabilitě páteře, je úkolem spondylochirurga patologický úsek stabilizovat.

Shrnutí

Závěrem lze říci, že přínos neurochirurgie pro neuroonkologii byl zcela zásadní a ovlivnil a nadále ovlivňuje pacienty a lékaře nejen v oboru neuroonkologie, ale rovněž má významný přesah do dalších medicínských oborů. I nadále je role neurochirurga klíčová, v mnoha případech je schopen dosáhnout vyléčení pacienta, v těch ostatních znalost nádoru přispívá k další léčbě nemocných. V případě recidivy je v některých případech schopen provést opakovaný operační zákrok. Kombinací všech současných možností léčby se úspěšně daří posouvat hranice léčebných možností při zachování dobré kvality života i tam, kde byl osud nemocných dříve zcela beznadějný.

LITERATURA

1. Bailey P, Cushing H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
2. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry*. 1925;14(2):192-223.
3. Bouffet E, Hansford J, Garré ML, et al. Primary analysis

- of a phase II trial of dabrafenib plus trametinib (dab + tram) in BRAF V600-mutant pediatric low-grade glioma (pLGG). *J Clin Oncol*. 2022;40(17_suppl):LBA2002-LBA2002.
4. Juratli TA, Jones PS, Wang N, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. *Cancer*. 2019;125(17):2910-4.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.

Neuro-Oncol. 2021;23(8):1231-51.

6. Proescholdt MA, Schödel P, Doenitz C, et al. The Management of Brain Metastases – Systematic Review of Neurosurgical Aspects. *Cancers*. 2021;13(7):1616.
7. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.



Znovu se probouzet do jasných dnů...

Brintellix
vortioxetin

O krok dál v léčbě deprese

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU. NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Brintellix 5 mg potahované tablety, Brintellix 10 mg potahované tablety, Brintellix 15 mg potahované tablety, Brintellix 20 mg potahované tablety a Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok. **LÉČIVÁ LÁTKA:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetini hydrobromidum, což odpovídá vortioxetinum 5 mg (pro Brintellix 5 mg), 10 mg (pro Brintellix 10 mg), 15 mg (pro Brintellix 15 mg) a 20 mg (pro Brintellix 20 mg), jeden ml roztoku obsahuje vortioxetini lactas, což odpovídá vortioxetinum 20 mg, jedna kapka odpovídá vortioxetinum 1 mg (pro Brintellix 20 mg/ml perorální roztok, kapky). **INDIKACE:** Brintellix je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Úvodní a doporučená dávka je 10 mg jednou denně, užitá perorálně s jídlem nebo nalačno. Starší pacienti ≥ 65 let: Úvodní dávka je 5 mg jednou denně. **Pediatrická populace (< 18 let):** Nemá se používat. **Ukončení léčby:** Aby se zabránilo výskytu příznaků z vysazení, lze zvážit postupné snižování dávky. Pro specifická doporučení týkající se harmonogramu snižování dávky u pacientů léčených přípravkem Brintellix však nejsou k dispozici dostatečné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Současné užívání s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo selektivními MAO-A inhibitory.** **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko sebevraždy, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U pacientů se záchvaty v anamnéze, případně nestabilní epilepsii, má být léčba zahájena s opatrností. Pacienti musí být sledováni pro případné známky a příznaky serotoninového syndromu nebo neuroleptického maligního syndromu. Brintellix by měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit. Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být bedlivě monitorován. Při užívání antidepresiv se serotoninergním účinkem, včetně vortioxetinu, byly hlášeny vzácné poruchy krvácení (ekchymóza, purpura, gastrointestinální nebo gynekologické krvácení) a vzácné hypotenzie. V souvislosti s užíváním antidepresiv, včetně vortioxetinu, byl hlášen výskyt mydriázy. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu oka a následně zvýšení nitroočního tlaku u glaukomu s uzavřeným úhlem. Je třeba postupovat s opatrností u pacientů s poruchou ledvin a jater. Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok obsahuje 85 mg alkoholu (96% ethanol) v jednom ml, což odpovídá 10,1 % obj. **INTERAKCE:** Je třeba opatrnosti při podání v kombinaci s inhibitory MAO, MAO-A, (moklobemid), MAO — reverzibilní neselektivní (linezolid), MAO-B ireverzibilní selektivní (selegilin, rasagilin), serotoninergní působícími léčivými přípravky, s přípravky snižujícími práh pro vznik záchvatů, lithiem, tryptofanem, těžkou tečkovanou, perorálními antikoagulanty, antitrombotiky a přípravky převážně metabolizovanými enzymy CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a cytochromem P450. U pacientů, kteří užívali vortioxetin, byly hlášeny falešné pozitivní výsledky testů používajících metodu enzymové imunoanalýzy ke stanovení přítomnosti metadonu v moči. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Tento léčivý přípravek nevylučuje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 28 potahovaných tablet (5 mg a 10 mg), 98 potahovaných tablet (10 mg), 98 potahovaných tablet (15 mg) a 56 potahovaných tablet (10 mg, 15 mg, 20 mg), 15 ml ve skleněné lahvičce (perorální kapky, roztok 20 mg/ml). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Zkušenosti s předávkováním omezené. Doporučena symptomatická léčba a odpovídající monitoring. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** H.Lundbeck A/S, Ørttilavej 9, 2500 Valby, Dánsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** tablety — EU/1/13/891/002, 010, 011, 012, 020, 021, 029, perorální kapky, roztok — EU/1/13/891/036. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU SPC:** 26. 7. 2023. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE ZKRÁCENÉ INFORMACE:** 4. 8. 2023. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek Brintellix předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách www.lundbeck.cz a www.sukl.cz.

Precizní neuroonkologie – realita a perspektivy

Ing. et Ing. Jiří Polívka, Ph.D.¹, MSc. Rashmi Negi¹, MUDr. Richard Kolečák², MUDr. Jiří Polívka, CSc.³,
MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.³

¹Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

³Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Precizní onkologie představuje nové pojetí onkologické péče, které umožňuje co možná nejlepší individualizaci léčby pro konkrétního pacienta a konkrétní tumor. Toho je dosaženo s využitím výsledků pokročilých molekulárně-genetických diagnostických metod, které umožňují detailní molekulární profilování nádorové choroby a zjištění potenciálních cílů moderní protinádorové terapie, tzv. cílené léčby. Toto sdělení pojednává o postupných změnách v klasifikaci nádorů centrálního nervového systému, které byly nutné právě vzhledem k enormnímu rozvoji poznání o molekulárních mechanismech onkogeneze v posledních letech. Součástí jsou také některé důležité příklady využití přístupů precizní onkologie u nádorů centrálního nervového systému s podrobným zaměřením na difúzní gliomy.

Klíčová slova: primární nádory CNS, molekulárně-genetické biomarkery, klasifikace nádorů CNS, difúzní gliomy, integrovaná diagnostika, precizní onkologie, neuroonkologie.

Precision neuro-oncology: reality and perspectives

Precision oncology represents a new concept of cancer care that allows the best possible individualization of treatment for a particular patient and a particular tumour. This is achieved by using the results of advanced molecular-genetic diagnostic methods which enable detailed tumour molecular profiling and identification of potential targets of modern anticancer treatment, i.e. targeted therapy. The present article deals with gradual changes in the classification of central nervous system tumours which were necessary given the enormous development of knowledge on molecular mechanisms of oncogenesis in recent years. Also included are some important examples of using precision oncology approaches in central nervous system tumours, with a detailed focus on diffuse gliomas.

Key words: primary CNS tumours, molecular-genetic biomarkers, CNS tumour classification, diffuse gliomas, integrated diagnostics, precision oncology, neuro-oncology.

Úvod

Termín „precizní neuroonkologie“ byl použit poprvé v roce 2017 (Reifenberger et al., 2017) a pouze specifikuje neurologickou část onkologie, ve které se termín „precizní“ vyskytuje už od začátku tohoto tisíciletí (Doroshov et Doroshov, 2020). Je založena na využití molekulárně-genetické charakteristiky nádoru. Zatímco dříve byla rozhodujícím kritériem pro výběr léčby především histopatologická

klasifikace nádoru a stupeň jeho malignity, enormní rozvoj genomiky a molekulární biologie umožňuje nyní přesněji stanovit typ nádoru a odhadnout prognózu i odpověď na moderní protinádorovou léčbu (nizkomolekulární inhibitory aktivovaných protoonkogenů, protinádorová imunoterapie). Jde o využití principů precizní medicíny a v nádorové problematice o jistý posun od cytotoxické skupiny léků k léčbě cílené, personalizované.

Precizní neuroonkologie je pojmem postupujícím moderní zobrazovací diagnostiku, histopatologickou a molekulární diagnostiku, neurochirurgickou i onkologickou léčbu. V tomto sdělení se věnujeme molekulární diagnostice a novým možnostem medikamentózní léčby v neuroonkologii, s podrobným zaměřením na difúzní gliální nádory. Toto sdělení navazuje na náš předchozí článek *Jak léčit nádory mozku v současnosti z roku 2021, který*



Ing. et Ing. Jiří Polívka, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova
polivkajiri@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):346-352

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 13. 7. 2023

obsahuje souhrn tehdy aktuálních základních informací o neuroonkologické problematice (Polívka, Polívka et Potužník, 2021). Pojednává o postupných změnách v klasifikaci nádorů centrálního nervového systému, které byly nutné právě vzhledem k enormnímu rozvoji poznání o molekulárních mechanismech onkogeneze v posledních letech. Neklade si za cíl podrobný rozbor problematiky, ale naopak poskytnutí určitého přehledu pro neurologickou obec o aktuální neuroonkologii. Součástí jsou také některé důležité příklady využití přístupů precizní onkologie u nádorů centrálního nervového systému. Právě ty ukazují nové možnosti a perspektivy léčby a přinášejí naději na zlepšení osudu nemocných.

Změny v klasifikaci nádorů CNS

Nádory CNS jsou velmi heterogenní skupinou, zahrnující primární nádory různých stupňů malignity (grade) a sekundární nádory, nitrolební metastázy. Jednotlivé nádorové entity mají různý biologický charakter a také různou dobu růstu (Nabors et al., 2012). Pro co nejúčinnější léčbu je tedy nutná co nejpřesnější klasifikace tumoru, která v posledních dvou dekádách prochází řadou změn. Významný posun přinesla revize čtvrtého vydání WHO klasifikace nádorů CNS publikovaná v roce 2016, která poprvé zavedla termín „integrovaná diagnostika“, využívající kombinaci histopatologických a molekulárně genetických metod (Louis et al., 2016). Objevují se zde nové molekulární biomarkery jako například mutace v genu pro izocitrát-dehydrogenázu 1 a 2 (IDH1/2) u difuzních gliomů, kodelece 1p/19q u oligodendrogliomů, nebo mutace K27M genu H3F3A histonu H3 u difuzního středočárového gliomu. Tyto biomarkery jsou nejen nezbytné pro správné zařazení nádorové jednotky, ale mají také zásadní prognostický nebo prediktivní význam.

Výzkum v oblasti nádorové molekulární biologie a genetiky bouřlivě pokračoval i nadále. Pro udržení aktuálnosti informací a klasifikačních schémat tak v roce 2016 vzniklo mezinárodní konsorcium neuroonkologů a neuropatologů cIMPACT-Now (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – Not Official WHO), které se soustavně zabýválo výsledky nově publikovaných studií a biomarkerů a po dosažení konsenzu vydávalo průběžně další doporučení

(Gonzalez Castro et Wesseling, 2021). Celkem bylo v rámci cIMPACT-NOW iniciativy v průběhu let 2016 až 2021 publikováno 7 doporučení. Například zavedení tzv. „not elsewhere classified (NEC)“ kategorie pro tumor, u kterého sice byla provedena všechna potřebná molekulární vyšetření, avšak ani tak se nepodařilo nádor zařadit dle WHO 2016 klasifikace. Nebo redefinování kategorie pediatrických difuzních gliomů za pomoci některých molekulárních charakteristik (MYB/MYBL 1 alterace, FGFR1 alterace, BRAF alterace, nebo alterace v signalizační dráze mitogenem aktivovaných protein kináz MAPK).

Tato průběžná doporučení byla také zohledněna při tvorbě nové, v pořadí již páté WHO klasifikace nádorů CNS publikované v roce 2021 (Louis et al., 2021). Aktuální klasifikace plně využívá potenciálu molekulárních biomarkerů a také pokročilých molekulárně-genetických metod pro jejich identifikaci, jako například sekvenování nové generace, nebo metylační profilování nádorové DNA. Nádory jsou řazeny do základních kategorií, jako jsou difuzní gliomy dospělého věku (glioblastom – astrocytom grade 4, IDH wild-type, difuzní astrocytomy s IDH mutací grade 2–4, oligodendrogliom s kodelecí 1p/19q a IDH mutací grade 2–3), difuzní gliomy dětského věku nízkého (např. difuzní astrocytom MYB/MYBL alterovaný, nebo difuzní low-grade gliom s alterací MAPK signální dráhy) a vysokého stupně malignity (např. difuzní středočárový gliom H3K27 alterovaný, nebo difuzní hemisférický gliom H3G34 mutovaný), ohraničené astrocytární nádory (např. pilocytární astrocytom, pleomorfni xantastrocytom s typickou mutací BRAFV600E), ependymální nádory (např. supratentoriální ependymomy s ZFTA nebo YAP1 onkogenní fúzí, nebo ependymomy zadní jámy skupiny A nebo B, na základě metylačního profilování), embryonální nádory (např. meduloblastomy čtyř podtypů, přičemž skupinu meduloblastomů bez aktivace WNT a SHH signalizace lze dále rozdělit do 8 podkategorií s významně odlišným biologickým chováním, a to s využitím metylačního profilování) a další.

Klasifikace nádorů CNS je tak dále zpřesněna, více než 40 nádorových jednotek je také určeno jejich klíčovými mutacemi (Louis et al., 2021). Toho je možné využít při aplikaci principů precizní onkologie a rozvaze o cílené

protinádorové léčbě (např. BRAF inhibitory u BRAF alterovaných gliomů, viz dále). V rámci této klasifikace je nově grading uváděn arabskými čísly a je součástí označení nádoru, termín difúzní je nahrazen stupněm 2, termín anaplastický je nahrazen stupněm 3. Termín NOS (not otherwise specified) je zaveden pro označení jednotky, kdy není dostupná molekulární diagnostika potřebná pro přesnou klasifikaci nádoru a termín NEC, když molekulární diagnostika byla provedena, ale není dostatečná pro přesné zařazení (viz výše). U každého jednotlivého typu nádoru je také uveden jeho stručný popis, obvyklá lokalizace, molekulárně-genetické abnormality, stupeň malignity, doporučená léčba a prognóza (Smith et al., 2022).

Možnosti onkologické léčby nádorů CNS

Historicky byly používány cytostatické léky tlumící nebo omezující nadměrnou cytogenezi. Jednalo se zejména o deriváty nitrosomočoviny (v neuroonkologii především carmustin a lomustin) a v posledních 20 letech alkylační chemoterapeutikum temozolomid. Například léčba nejmenšího nádoru CNS glioblastomu se už téměř dvě dekády opírá o základní Stuppův režim konkomitantní chemoradioterapie (frakcionovaná radioterapie 2 Gy pět dní v týdnu, celkem 6 týdnů v celkové dávce 60 Gy, spolu s denním podáváním temozolomidu 75 mg/m² po celou dobu radioterapie) následovaná adjuvančním podáváním temozolomidu (150–200 mg/m², 5 dní v průběhu 28 denního cyklu, celkem 6 cyklů) (Stupp et al., 2002). Určitou personalizaci zde umožňuje analýza stavu metylace promotoru genu O6-metylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT). V aktivním stavu je MGMT enzym odpovědný za odbourávání metylových skupin, které jsou zaneseny do DNA účinky temozolomidu. Metylovaný promotor způsobí snížení exprese MGMT enzymu a vyšší efektivitu alkylační chemoterapie. Metylace promotoru MGMT může sloužit jako důležitý prognostický ale i prediktivní biomarker pro účinnost temozolomidu u glioblastomu, čehož lze využít při plánování léčby u starších pacientů s tímto nádorem (Wick et al., 2020). Specifické léčebné postupy jsou pak užívány u primárních lymfomů CNS, u kterých je možné využít multiomické analýzy k molekulární klasifikaci

s prognostickou i prediktivní hodnotou, což v budoucnu umožní dále optimalizovat léčbu těchto pacientů (Rachdi et al., 2023).

Přístupy precizní onkologie využívající konkrétní molekulárně-genetické aberace nádoru jako vhodné cíle pro moderní protinádorovou léčbu se prosazují i v léčbě nádorů CNS a postupně budou zavedeny do širokého spektra neuroonkologických onemocnění. V následujícím textu uvedeme příklady aplikace přístupu precizní neuroonkologie u gliomů, které tvoří většinu primárních maligních nádorů CNS.

Molekulární genetika a klasifikace gliomů CNS dospělých

Gliomy tvoří asi 70 % primárních mozkových nádorů dospělých s incidencí přibližně 6 případů/100 000 osob/rok s mírnou převahou postižení mužů (1,6× více oproti ženám) (Ostrom et al., 2020). Úpravy jejich klasifikací z roku 2016 a 2021 byly zmíněny v předchozím textu, také na jejich podkladě byla vytvořena doporučení pro diagnostiku a léčbu difuzních gliomů dospělého věku (Weller et al., 2021). Jedná se o evidence-based doporučení vytvořené skupinou 24 odborníků z evropských zemí nominovaných exekutivní radou European Association of Neuro-Oncology (EANO).

V klasifikaci 2021 se nyní difuzní gliomy dospělých třídí do tří základních typů podle morfologie a molekulárních znaků (glioblastom IDH wild-type, difuzní astrocytomy s IDH mutací, oligodendrogliom s kodelecí 1p/19q a IDH mutací), přičemž v rámci každého typu se provádí grading. Hybridní jednotky, jako je oligoastrocytom, které jsou při molekulárním testování téměř vždy klasifikovány jako jiné jednotky, již nejsou akceptovány (Sahm et al., 2014).

Nejobávanějším gliovým nádorem je bezpochyby glioblastom. Nádor vysoce maligní s infaustní prognózou, v naprosté většině s krátkodobým, přibližně ročním přežitím po stanovení diagnózy, ať je léčba jakákoli. Takto na něj bylo dosud nahlíženo. Dnešní pohled se však podstatně změnil. Glioblastom je vysoce heterogenní nádor, vyskytující se ve vyšším a středním věku s mediánem 65 let, vzácně v mladém věku. Primárně jako glioblastom, tedy nevznikající přechodem z gliomů nižších stupňů malignity. Glioblastom je gliový nádor neobsahující

IDH mutaci. U glioblastomu lze rozlišit několik histopatologických podtypů, jako malobuněčný, granulární buněčný, epiteloidní, obrovskobuněčný, nebo sarkomatózní. Glioblastom je molekulárně-geneticky charakterizován funkčním genem ATRX, časté jsou amplifikace EGFR, mutace promotoru TERT, zisk celého chromozomu 7 a ztráta celého chromozomu 10, homozygotní delece CDKN2A/B, aberace PTEN, mutace TP53, amplifikace MDM2 nebo MDM4, může být přítomná i mutace BRAF V600E (preferenčně u epiteloidního subtypu). Na tomto místě je třeba uvést jeden z klíčových rozdílů mezi WHO 2016 a 2021 klasifikací nádorů CNS, a to ve způsobu, jakým jsou definovány a klasifikovány adultní gliomy bez IDH mutace (IDH wild-type). Ačkoli se stále uvažuje o morfologických znacích vysokého stupně malignity, jako jsou mitózy, nekrózy a mikrovaskulární proliferace, všechny nádory bez mutací IDH, které mají současně zisk celého chromozomu 7 a ztrátu celého chromozomu 10, amplifikaci EGFR a/nebo mutace promotoru TERT, jsou řazeny jako glioblastom a mají WHO grade 4 i bez přítomnosti těchto morfologických znaků (Wick et al., 2020).

Pro glioblastom je významná metylace promotoru genu MGMT, která je nejen pozitivním prognostickým faktorem, ale také predikuje příznivější efekt léčby temozolomidem (Wick et al., 2020; Binabaj et al., 2018). Molekulární a biologická charakteristika řadí glioblastom mezi nejzhoubnější nádory CNS. I přes multimodální terapii (maximální možná chirurgická resekce následovaná Stuppovým režimem kombinované chemoradioterapie (Stupp et al., 2005)) zůstává průměrná doba celkového přežití (overall survival – OS) jen 18 měsíců.

IDH-mutované astrocytomy jsou velkou skupinou gliomů s 2. až 4. stupněm malignity na základě přítomnosti anaplazie, mitotické aktivity, nekrózy, mikrovaskulární proliferace a nově také homozygotní delece CDKN2A/B (faktor který zařazuje tyto nádory do grade 4 i při absenci odpovídajících morfologických kritérií) (Louis et al., 2021; Brat et al., 2020). Mezi IDH mutovanými astrocytomy zaujímá specifické místo astrocytom IDH mutovaný stupně 4 (WHO astrocytom 4 IDH mutant), který může být histologicky prakticky shodný s glioblastomem. V předchozí klasifikaci byl považován za glioblastom s IDH mutací a označen jako tzv. „sekundární glioblastom“, vznikající transformací méně agresivních stupňů

astrocytomů. Jedná se o maligní tumor s výskytem v nižším věku než glioblastom a s přeci jen o něco lepší prognózou. Dříve tedy byl tento nádor diagnostikován jako glioblastom a jako takový standardně léčen. Dnes se ví, že vzhledem k IDH mutaci je také možnost cíleného léčebného ovlivnění, jak bude ještě dále uvedeno, a tedy příznivější prognózy.

Oligodendrogliomy tvoří třetí skupinu difuzních gliomů dospělých, molekulárně-geneticky jsou charakterizovány přítomností kodelece 1p/19q, která je vždy provázena mutacemi IDH1/2 (Yip et al., 2012). Stejně jako u astrocytomů s mutacemi IDH se jedná o relativně méně agresivní nádory, které se vyskytují především u mladších dospělých (medián věku 43 let). Mezi další charakteristiky patří častá přítomnost mutací promotoru TERT a na rozdíl od astrocytomů s mutací IDH mají oligodendrogliomy obvykle zachovanou expresi ATRX (Yip et al., 2012). Také u oligodendrogliomů předpovídá homozygotní delece CDKN2A/B agresivnější chování (Appay et al., 2019). V léčbě oligodendrogliomů se kromě neurochirurgie využívá radioterapie následovaná adjuvantní léčbou prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem (PCV) (Cairncross et al., 2013; Buckner et al., 2016).

Pro rozlišení difuzních gliomů je tedy na prvo klíčová IDH mutace, tedy znalost mutačního stavu genu IDH1/2, stanovitelná imunohistochemicky u nejčastější mutace IDH1 R132H, případně sekvenací u dalších méně častých mutací.

Gliomy s IDH mutací a jejich možné ovlivnění v éře precizní neuroonkologie

Mutace genu pro izocitrát dehydrogenázu 1 a 2 způsobuje neomorfnní aktivitu enzymu IDH1/2, projevující se konverzí alfa-ketoglutarátu na nový onkometabolit D-2-hydroxyglutarát (2-HG). Ten zůstává v buňkách ve vysoké koncentraci a působí mimo jiné jako inhibitor enzymů, které používají alfa-ketoglutarát jako kofaktor, jako některé DNA demetylázy. Výsledkem účinku 2-HG v nádorové buňce je pak hypermetylace genomu v místech CpG ostrůvků a potlačení diferenciací (tzv. glioma CpG island methylator phenotype – G-CIMP) (Unruh et al., 2019; Noushmehr et al., 2010). Standardní léčba gliomů s IDH mutací dosud zahrnuje neurochirurgickou resekci a případně

radioterapii a alkylační chemoterapii. Avšak zkoumány jsou nové možnosti léčby, konkrétně ovlivnění aktivity IDH1/2 mutovaného enzymu, nebo přímo onkogenních efektů 2-HG. Uvádíme následující příklady, které ukazují možné perspektivní léky i pro tuto skupinu nádorů CNS. Výsledky a jejich případné zavedení do praxe přinesou další klinické studie.

Selektivní inhibitory IDH mutovaného enzymu zahrnují léčiva jako ivosidenib, vorasidenib, nebo látky s označením DS-1001b a BAY1436032. Ivosidenib je selektivní inhibitor mutované IDH1. Tento lék je již běžně používán v léčbě refrakterní akutní myeloidní leukemie. Ivosidenib prokázal účinnost ve studii fáze I u 66 dospělých pacientů s recidivujícím gliomem s mutací IDH1 (Mellinghoff et al., 2020). Parciální odpověď na léčbu (PR) a stabilizace onemocnění (SD) byla pozorována u 1, resp. 44 pacientů. Vyšší četnost odpovědí na léčbu, delší celkové přežití (OS) i přežití bez progresu choroby (PFS) bylo pozorováno ve skupině pacientů bez kontrast-enhancujícího onemocnění na MRI. Ivosidenib také zpomaloval dynamiku růstu nádoru.

Vorasidenib je duální inhibitor IDH1 a IDH2, který byl zkoušen u 52 pacientů s IDH mutovaným gliomem, u kterých došlo k recidivě po standardní léčbě. Pacienti byli rozděleni do skupin bez kontrast-enhancementu (N = 22) a s enhancementem (N = 30) na MRI (Mellinghoff et al., 2021). Opět byl pozorován vyšší účinek léčby u skupiny non-enhancujících gliomů s mediánem PFS 36,8 měsíce a četnost SD 72,7 %. Na základě slibných údajů o účinnosti IDH inhibitorů získaných během těchto dvou studií probíhá v současnosti multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III INDIGO (NCT04164901) ověřující léčbu vorasidenibem v dávce 50 mg denně u pacientů s IDH1/2 – mutovaným reziduálním nebo rekurentním gliomem grade 2 po chirurgické léčbě. První výsledky jsou očekávány v roce 2024.

DS-1001 b je další perorální selektivní inhibitor IDH1, u něhož byl zaznamenán dobrý průnik hematoencefalickou bariérou. V preklinickém experimentu byl prokázán efekt DS-1001 b na snížení hladiny 2-HG, podporu diferenciace glíí a zpomalení růstu nádoru (Machida et al., 2020). V současné době probíhá s tímto preparátem studie fáze II, do které jsou zařazováni

pacienti s IDH1-mutovanými gliomy grade 2 (NCT04458272), kteří nebyli léčeni předchozí chemoterapií nebo radioterapií.

Podobně BAY1436032 je pan-IDH1 inhibitor, který prokázal snížení produkce onkometabolitu 2-HG a zpomalení růstu nádorů v preklinickém experimentu a publikovány byly rovněž slibné výsledky u pacientů s low-grade IDH1-mutovanými gliomy (Pusch et al., 2017; Wick et al., 2021).

IDH inhibitory tedy mají značný potenciál stát se prvními účinnými cílenými léčivy, která budou využitelná u IDH-mutovaných difuzních gliomů, vše v souladu s principy precizní onkologie.

PARP inhibitory jsou léky již používané pro některé typy zhoubných nádorů, například karcinom ovaria. Blokuje enzym poly(ADP-ribose)polymerázu, proto název PARP inhibitory. Zabraňují nádorovým buňkám opravovat jejich poškozenou DNA a působí tedy jejich zánik. Zahrnují léčiva jako olaparib, niraparib, nebo pamiparib, která mohou být také přínosná v léčbě IDH-mutovaných gliomů. Nadbytek 2-HG totiž zhoršuje schopnost nádorových buněk s mutací IDH opravovat dvouvláknové zlomy DNA systémem homologní rekombinace (HR), což vede k závislosti na opravě poškození DNA zprostředkované poly(ADP-ribose)polymerázou (PARP). Defekt HR tudíž činí IDH-mutované gliomy citlivé k PARP inhibitorům (Sulkowski et al., 2017). V klinické studii fáze II OLAGLI byl hodnocen olaparib u 35 pacientů s recidivujícím IDH-mutovaným gliomem po předchozí radioterapii a alespoň jedné linii alkylační chemoterapie (Ducray et al., 2021). Šestiměsíčního PFS dosáhlo 31 % pacientů a pozorovány byly 2 PR a 14 SD.

Probíhají klinická hodnocení s dalšími PARP inhibitory u pacientů s IDH-mutovanými gliomy, jako například niraparib (NCT05076513), kombinace pamiparibu s temozolomidem (NCT03914742) nebo kombinace olaparibu s durvalumabem (NCT03991832).

Inhibitory DNA methyltransferázy jsou další skupinou moderních léků schválených již pro některé hematologické malignity. Decitabin a 5-azacytidin mohou být také přínosné v terapii IDH-mutovaných gliomů. 2-HG způsobuje globální hypermetylační fenotyp (G-CIMP), což indukuje epigenetické změny, poruchy regulace a aberantní genovou expre-

si. Inhibitory DNA metyltransferázy umožňují omezit patologickou hypermetylací a reaktivovat tumor-supresorové geny. Obě látky v preklinických experimentech prokázaly účinnost u IDH-mutovaných gliomů, kde zpomalovaly růst nádoru a podporovaly gliální diferenciaci (Turcan et al., 2013; Yamashita et al., 2019). V publikované sérii 12 pacientů s recidivujícími IDH-mutovanými gliomy, kteří byli léčeni 5-azacytidinem, došlo ve dvou případech k dlouhodobé stabilizaci onemocnění (18 a 22 měsíců) (Federici et al., 2020). Výzkum hypometylačních látek v léčbě IDH-mutovaných gliomů dále pokračuje v prospektivních klinických studiích (5-azacytidin – NCT03666559, ASTX727 – NCT03922555).

Imunoterapie představuje vysoce perspektivní součást protinádorové léčby. Využívá princip stimulace vlastního imunitního systému k rozpoznání a zničení „cizí“ nádorové tkáně v organismu. Používá se již například pro nádory prsu, plic, melanom, hematologické malignity aj. V neuroonkologii je imunoterapie využitelná vzhledem k tomu, že IDH1 R132H mutovaný enzym je jako neoantigen exprimován ve všech IDH-mutovaných nádorových buňkách, jeho peptidy jsou prezentovány na hlavním histokompatibilním komplexu (MHC) II. třídy a zároveň není přítomen v normálních tkáních. Výsledky klinické studie fáze I vakcíny IDH1 R132H (IDH1-vac) aplikované u nově diagnostikovaných IDH-mutovaných astrocytomů grade 3 a 4 potvrdily účinnost tohoto přístupu, kdy vakcína byla dobře tolerována a vyvolala imunitní odpověď u 93 % pacientů (Platten et al., 2021). Aktuálně probíhá multicentrická, tříramenná, randomizovaná studie fáze I u pacientů s recidivujícím IDH-mutovaným gliomem, v níž je IDH1-vac porovnávána s avelumabem a kombinací IDH1-vac a avelumabu (NCT03893903).

Využití principů precizní neuroonkologie v terapii IDH wild-type gliomů

Tato skupina nádorů má horší prognózu. Ale i u IDH nemutovaných gliomů a především glioblastomu byla zkoumána řada cílených léčiv zaměřených na některé významné molekulárně-genetické aberace. Jednou z nejčastějších aberací běžně se vyskytující u GBM je amplifikace genu EGFR, nebo při-

tomnost deleční varianty EGFRvIII. Nicméně dosavadní strategie zaměřené na ovlivnění EGFR dosud selhávají, včetně nízkomolekulárních EGFR inhibitorů (van den Bent et al., 2009; Tiessen et al., 2010; Sepúlveda-Sánchez et al., 2017), peptidové vakcíny cílené na EGFRvIII (rindopepimut) (Weller et al., 2017) nebo konjugátu monoklonální protilátky s cytotoxickou molekulou (depatuxizumab mafodotin) (Van den Bent et al., 2020).

Některé další přístupy precizní onkologie však mohou být perspektivnější. Přibližně 2 % GBM obsahují mutaci protoonkogenu BRAF V600E. Výsledky multicentrické, otevřené, jednoramenné studie ROAR zkoumající duální inhibici BRAF/MEK signalizace s využitím dabrafenibu v kombinaci s trametinibem prokázaly významnou aktivitu u gliomů s mutací BRAF V600E. Objektivní odpověď byla dosažena u 33 % vysokostupňových (z nichž 69 % byly glioblastomy) a 69 % nízkostupňových gliomů (Wen et al., 2022). V tomto případě se jedná o perspektivní vysoký přínos léčby, bohužel jen u velmi malého procenta glioblastomů. Ale i tato skutečnost je důkazem potřeby velmi podrobné diagnostiky a z jejího výsledku plynoucí opravdu cílené léčby.

Podobně v otevřené multikohortové studii VE-BASKET s BRAF V600-mutovanými nádory byla zaznamenána objektivní léčebná odpověď u 25 % pacientů s BRAF-mutovanými gliomy, přičemž byly pozorovány i trvalé dlouhodobé odpovědi na léčbu (Kaley et al., 2022).

Dalším perspektivním přístupem může být ovlivnění fúzních onkogenů. U nádorů se vzácně vyskytují fúze jednotlivých onkogenů. U různých typů nádorů prakticky identické fúze. V tom případě lze stejným lékem cíleně ovlivnit více typů nádorů různých orgánů. Lze je využít i u gliomů. Například onkogenní fúze FGFR s kódujícími doménami TACC 1 nebo TACC 3 se vyskytují až u 3 % GBM. Pan-FGFR kinázový inhibitor infigratinib byl zkoumán v klinické studii fáze II u rekurentních nebo progredujících gliomů s FGFR alteracemi (amplifikace, mutace, nebo fúze) (Lassman et al., 2022). Třebaže 6měsíční PFS bylo jen 16 %, dlouhodobá stabilizace onemocnění byla pozorována u několika pacientů s FGFR1 a FGFR 3 mutacemi a také FGFR3-TACC3 fúzí. V otevřené jednoramenné tumor-agnostické studii fáze 2 RAGNAR zkoumající pan-FGFR inhibitor erdafitinib u dospělých i pediatrických

pacientů s pokročilými FGFR-alterovanými nádory byla pozorována objektivní odpověď u 20,7 % vysokostupňových a 16,7 % nízkostupňových gliomů (Loriot et al., 2022).

Dalším méně častým, ale potenciálně ovlivnitelným cílem u gliomů (včetně malé části GBM) jsou onkogenní fúze rodiny genů neurotrofické tyrozinkinázy (NTRK). Larotrectinib získal v roce 2018 schválení FDA a v současné době je také schválen EMA pro léčbu pokročilých solidních nádorů dětí a dospělých s fúzemi genů NTRK. V kontextu primárních nádorů CNS se fúze NTRK nejčastěji vyskytují u pediatrických gliomů, jejich výskyt u GBM dospělých zůstává relativně nízký (asi 1 %) (Torre et al., 2020). Publikované kombinované výsledky dvou klinických studií s larotrectinibem zahrnujících 33 pacientů s primárními nádory CNS pozitivními na NTRK fúze prokázaly benefit této terapie s dosaženou celkovou léčebnou odpovědí 30 % a kontrolou nemoci ve 24 týdnech v 73 % (Doz et al., 2022).

I v případě IDH wild-type gliomů je tedy přístup precizní onkologie využitelný, třebaže v některých případech jen u malé části nemocných. Zde bude pravděpodobně dále nabývat na významu personalizace diagnostických i léčebných strategií.

Klinické studie v éře precizní neuroonkologie

V éře precizní onkologie je už v přípravě klinických hodnocení nutné brát v potaz molekulární cíle, které je možné novými léčivy ovlivnit. Některé z nich (jako např. BRAF mutace, nebo onkogenní fúze) jsou často společné pro různé druhy nádorů. Jedna konkrétní studie pak někdy obsahuje více druhů nádorů se společnou klíčovou mutací (tzv. basket trial). A naopak, může být naplánováno mnohoramenné klinické hodnocení u jednoho typu nádoru, kdy jsou do jednotlivých ramen s cílenou léčbou zařazováni pacienti podle konkrétních mutací (tzv. umbrella trial).

Příkladem takového přístupu je otevřená multicentrická studie fáze I/IIa N2M2 (NCT03158389), která zařazuje pacienty s GBM a nemetylovaným MGMT promotorem do ramen s příslušnými cílenými léčivy na základě odpovídajících molekulárních aberací (ALK inhibitor alectinib, MDM2 inhibitor idasanutlin, CDK4/6 inhibitor palbociclib, SHH inhibitor vismodegib a mTOR inhibitor temsirolimus)

(Wick et al., 2019). Tato studie navíc randomizuje pacienty bez odpovídajících mutací mezi některá další léčebná ramena, aby pomohla při vývoji prediktivních biomarkerů. Mezi další příklady patří dvě rozsáhlé studie s více rameny pro posouzení molekulárních biomarkerů jako potenciálních prediktorů léčebné odpovědi, a to Individualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHt) (NCT02977780) a globální studie GBM Adaptive Global Innovative Learning Environment (GBM AGILE) (NCT03970447).

Závěr

Rychle se rozvíjející možnosti molekulární diagnostiky odkrývají dosud neznámé skutečnosti ve vzniku a rozvoji nádorové choroby. To umožňuje efektivně testovat a následně léčebně využívat cílené léčivé přípravky. Přístupy precizní onkologie se stávají součástí také managementu primárních nádorů CNS, dobrým příkladem mohou být difúzní gliomy dospělých. Rozhodující v jejich rozlišení a určení dalšího postupu jsou některé molekulárně-genetické biomarkery, mezi nejdůležitější patří mutační stav genu IDH1/2. Zatímco gliomy bez IDH mutací mají horší prognózu a dosud omezené možnosti léčby (neurochirurgická resekce a kombinovaná radio-chemoterapie), u IDH mutovaných gliomů se již do pokročilých fází klinického hodnocení dostala řada léků cíleně zaměřených na tyto mutace. Neplatí však, že „jeden lék zmůže vše“. Budoucnost je v kombinaci léčebných postupů tak, aby zasáhly onkogenezi na více úrovních. Klíčové budou výsledky z klinických studií přínášejících použití cílených léčiv podle molekulárních aberací, které jsou v nádoru u konkrétního pacienta přítomné, vše v souladu s principy precizní onkologie. Jedná se o tematiku velmi složitou, ale vysoce perspektivní. Není to tak dávno, co mnohé diagnózy různých nádorů v širokém spektru medicíny znamenaly infaustní prognózu. Onkologie je jednou z nejrychleji se rozvíjejících disciplín a z uvedeného textu, ač místy třeba obtížně pochopitelného a příliš odborného, můžeme mít reálnou naději na pozitivní výsledky i pro neuroonkologické nemocné.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR-FNPI, 00669806 a programem Cooperatio, vědní oblasti MED DIAG, Univerzity Karlovy.

Seznam zkratek

2-HG	D-2-hydroxyglutarát	MRI	Magnetic resonance imaging
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	mTOR	Mammalian target of rapamycin
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked	MYB	Myeloblastosis oncogene
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B	MYBL 1	Myb proto-oncogene like 1
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6	NEC	Not elsewhere classified
CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B	NOS	Not otherwise specified
cIMPACT-Now	Consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy – not official WHO	NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
CNS	Centrální nervový systém	OS	Overall survival
DNA	Deoxyribonukleová kyselina	PARP	Poly(ADP-ribózo)polymeráza
EANO	European association of neuro-oncology	PCV	Prokarbazin, lomustin a vinkristin
EGFR	Epidermal growth factor receptor	PFS	Progression-free survival
FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1	PR	Partial response
GBM	Glioblastoma multiforme	PTEN	Phosphatase and tensin homolog
G-CIMP	Glioma CpG island methylator phenotype	SD	Stable disease
H3F3A	H3 histone family member 3A	SHH	Sonic hedgehog
HR	Homologní rekombinace	TACC1/3	Transforming acidic coiled-coil-containing protein 1/3
IDH1/2	Izocitrát-dehydrogenáza 1/2	TERT	Telomerase reverse transcriptase
MAPK	Mitogen activated protein kinase	TP53	Tumor protein p53
MDM2	Murine double minute 2	WHO	The World health organization
MDM4	Murine double minute 4	WNT	Wingless/integrated
MGMT	O-6-Methylguanin DNA methyltransferáza	YAP1	Yes-associated protein 1
MHC	Major histocompatibility complex	ZFTA	Zinc finger translocation associated

LITERATURA

- Appay R, Dehais C, Maurage C-A, Alentorn A, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2019;21:1519-28.
- Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, et al. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *J Cell Physiol.* 2018;233:378-86.
- Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139:603-8.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374:1344-55.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337-43.
- Doroshov DB, Doroshov JH. Genomics and the History of Precision Oncology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29:35-49.
- Doz F, van Tilburg CM, Georger B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2022;24:997-1007.
- Ducray F, Sanson M, Chinot O, et al. KS02. 4. A Olaparib in Recurrent IDH-mutant High-Grade Glioma (OLAGLI). *Neuro Oncol.* 2021;23:iii4.
- Federici L, Capelle L, Annereau M, et al. 5-Azacitidine in patients with IDH1/2-mutant recurrent glioma. *Neuro Oncol.* 2020;22:1226-8.
- Gonzalez Castro LN, Wesseling P. The cIMPACT-NOW updates and their significance to current neuro-oncology practice. *Neurooncol Pract.* 2021;8:4-10.
- Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF Inhibition in BRAFV-600-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3477-84.
- Lassman AB, Sepúlveda-Sánchez JM, et al. Infigratinib in Patients with Recurrent Gliomas and FGFR Alterations: A Multicenter Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2022;28:2270-7.
- Loriot Y, Schuler MH, Iyer G, et al. Tumor agnostic efficacy and safety of erdafitinib in patients (pts) with advanced solid tumors with prespecified fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt) in RAGNAR: Interim analysis (IA) results. *JCO.* 2022;40:3007-3007.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-51.
- Machida Y, Nakagawa M, Matsunaga H, et al. A Potent Blood-Brain Barrier-Permeable Mutant IDH1 Inhibitor Suppresses the Growth of Glioblastoma with IDH1 Mutation in a Patient-Derived Orthotopic Xenograft Model. *Mol Cancer Ther.* 2020;19:375-83.
- Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol.* 2020;38:3398-406.
- Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res.* 2021;27:4491-9.
- Nabors LB, Ammirati M, Bierman PJ, et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:1114-51.
- Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell.* 2010;17:510-22.
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020;22:iv1-96.
- Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature.* 2021;592:463-8.
- Polívka J, Polívka J jr, Potužník P. Jak léčit nádory mozku v současnosti. *Neurol. praxi.* 2021;22:206-11.
- Pusch S, Krausert S, Fischer V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo. *Acta Neuropathol.* 2017;133:629-44.
- Rachdi A, Hernandez-Tost H, et al. Recent advances in the diagnosis and the treatment of primary CNS lymphoma. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179:481-9.
- Reifenberger G, Wirsching H-G, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:434-52.
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2014;128:551-9.
- Sepúlveda-Sánchez JM, Vaz MÁ, Balaña C, et al. Phase II trial of dacotinib, a pan-human EGFR tyrosine kinase inhibitor, in recurrent glioblastoma patients with EGFR amplification. *Neuro Oncol.* 2017;19:1522-31.
- Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. *Neurotherapeutics.* 2022;19:1691-704.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND, et al. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Sci Transl Med.* 2017;9:eal2463.
- Thiessen B, Stewart C, Tsao M, et al. A phase I/II trial of GW572016 (lapatinib) in recurrent glioblastoma multiforme: clinical outcomes, pharmacokinetics and molecular correlation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65:353-61.
- Torre M, Vasudevaraja V, Serrano J, et al. Molecular and clinicopathologic features of gliomas harboring NTRK fusions. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:107.
- Turcan S, Fabius AWM, Borodovsky A, et al. Efficient induction of differentiation and growth inhibition in IDH1 mutant glioma cells by the DNMT Inhibitor Decitabine. *Oncotarget.* 2013;4:1729-36.
- Unruh D, Zewde M, Buss A, et al. Methylation and transcription patterns are distinct in IDH mutant gliomas compared to other IDH mutant cancers. *Sci Rep.* 2019;9:8946.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Rando-

mized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol.* 2009;27:1268-74.

37. Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020;22:684-93.

38. Wen PY, Stein A, van den Bent M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:53-64.

39. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed,

EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1373-85.

40. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:170-86.

41. Wick A, Bähr O, Schuler M, et al. Phase I Assessment of Safety and Therapeutic Activity of BAY1436032 in Patients with IDH1-Mutant Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27:2723-33.

42. Wick W, Dettmer S, Berberich A, et al. N2M2 (NOA-20) phase I/II trial of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed non-MGMT hypermethylated glioblastoma. *Neuro Oncol.*

2019;21:95-105.

43. Wick A, Kessler T, Platten M, et al. Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT growth in combination with temozolomide. *Neuro Oncol.* 2019;21:189-200.

44. Yamashita AS, da Costa Rosa M, Borodovsky A, et al. Demethylation and epigenetic modification with 5-azacytidine reduces IDH1 mutant glioma promoter methylated malignant astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2020;22:1162-72.

45. Yip S, Butterfield YS, Morozova O, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol.* 2012;226:7-16.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2022

Trendy v léčbě migrény

PŘEDNÁŠKY

- Význam studie PEARL pro klinickou praxi – MUDr. Jolana Marková, FEAN
- Medication overuse headache a role anti-CGRP – MUDr. Petra Migalová
- Lékové interakce migréna a RS – update – PharmDr. Josef Suchopár
- Výhody flexibility podání fremanezumabu u našich pacientů – MUDr. Monika Záhumenská

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze

POČET KREDITŮ **2**

Registrace ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2022
až listopad 2023
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

teva



SOLEN

25 let s vámi

25% SLEVA

Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO
15. 12. 2023

~~1 980 Kč~~

VAŠE CENA

1 485 Kč

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

6 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

**Čtení na tabletech,
PC a telefonech**

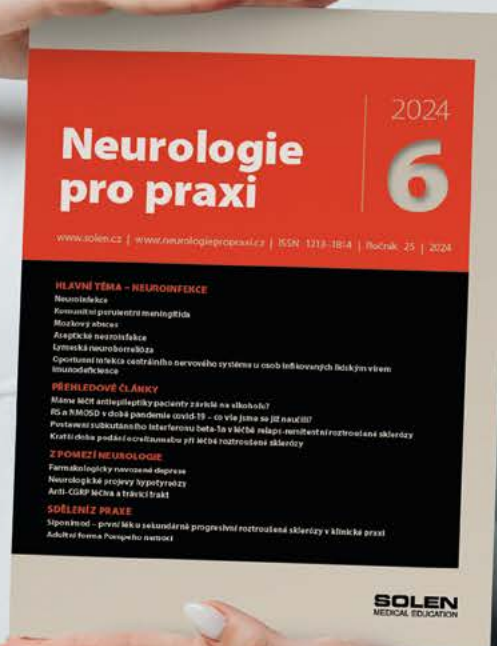
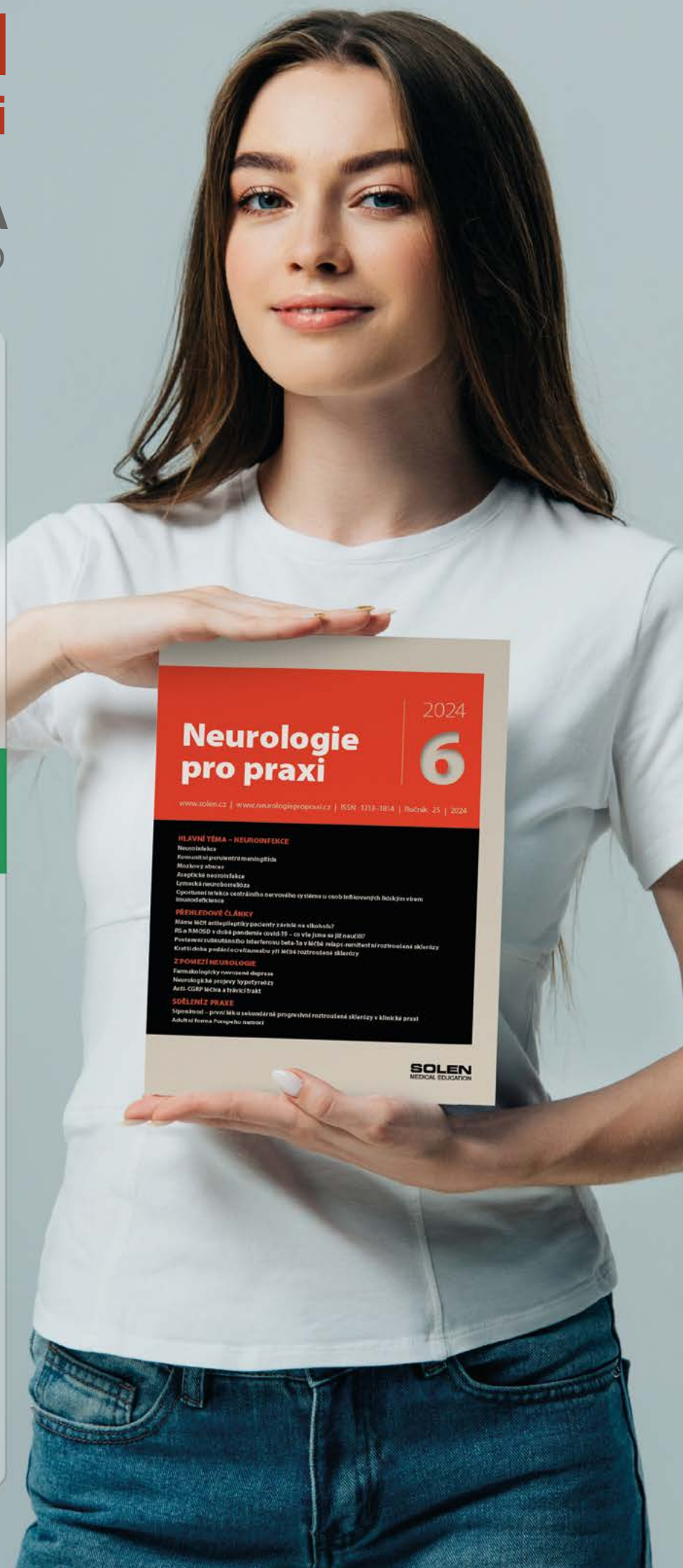
**Přístup do archivu
časopisu on-line**

OBJEDNÁVEJTE

www.neurologiepropraxi.cz

předplatne@solen.cz

585 204 335



Neurologické komplikace nádorové imunoterapie

prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V léčbě nádorových onemocnění se objevují stále účinnější léčebné strategie, které však s sebou přinášejí i nové nežádoucí účinky. Průlomem je použití imuno-onkologické léčby, kam patří léčba inhibitory kontrolních bodů. Bohužel s touto léčbou se pojí řada imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, které také mohou postihnout nervový systém. Nejčastěji se objevuje myasthenie, Guillainův-Barrého syndrom, neuropatie, aseptická meningitida, mononeuritis multiplex, encefalitida a transversální myelitida. Dalšími léčivy, která potenciálně mohou vést k poškození nervového systému, jsou inhibitory BRAF a MEK, jež se například používají v léčbě metastazujícího melanomu.

Znalost těchto imunitně podmíněných nežádoucích účinků je nutná pro rychlou diagnostiku a léčbu. Nutností je okamžité vysazení protinádorové léčby, podání vysokých dávek kortikosteroidů, intravenózních imunoglobulinů nebo výměnné plazmaferézy.

Klíčová slova: inhibitory kontrolních bodů, checkpoint inhibitors, maligní melanom, BRAF a MEK inhibitory, neurotoxicita, polyneuropatie.

Neurological complications of cancer immunotherapy

More effective treatment strategies have been appearing in the treatment of cancer, but they also bring new unpleasant side effects with them. A breakthrough is the use of immuno-oncology therapy, which includes checkpoint inhibitors. Unfortunately, this treatment relates to number of immune-mediated adverse effects, which may affect also the nervous system. Myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, neuropathy, aseptic meningitis, mononeuritis multiplex, encephalitis and transverse myelitis are the most common neurotoxic side effects. Other drugs that can lead to damage to the nervous system are BRAF and MEK inhibitors, for example used in the treatment of metastatic melanoma.

Knowledge of these immune-related side effects is necessary for prompt diagnosis and treatment. Immediate discontinuation of oncology therapy, administration of high doses of corticosteroids, intravenous immunoglobulins or exchange plasmapheresis is recommended.

Key words: checkpoint inhibitors, malignant melanoma, BRAF a MEK inhibitors, neurotoxicity, polyneuropathy.

V České republice jsou nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtnosti. Více než půl milionu osob s nádorovým onemocněním žije. Klasická nádorová léčba spočívá v chirurgickém odstranění nádoru, radioterapii a farmakologické protinádorové terapii. Vývoj nových léků v onkologii pokračuje rychlým tempem, což je dáno například stále se rozšiřujícími znalostmi molekulárně-genetického pozadí nádorů (Polívka et al., 2021). Nové efektivní terapie jsou předmětem dalšího výzkumu a jsou

podávány v rámci klinických studií, ale velmi rychle se dostávají do běžné klinické praxe. Tyto léčebné strategie se zaměřují na inhibici telomeráz, imunoterapii, cílenou léčbu, genovou terapii a nové technologie doručení léků přímo do nádoru.

Imunoterapeutické strategie cílí na vývoj protinádorových vakcín, léčbu onkolytickými viry, adoptivní T buněčnou terapii. Používají se také léčiva, která ovlivňují kontrolní body imunitní reakce (immune checkpoint inhibitors – ICI) (Li et al., 2019; Büchler, 2019; Suchý,

2019), nebo léky, které působí na mutovanou BRAF kinázu a MEK kinázu (Důra, 2021). BRAF je lidský gen, který kóduje protein s názvem B-Raf (serin/threonin proteinkináza B-Raf). MEK je mitogenně aktivovaná proteinová kináza.

Inhibitory kontrolních bodů (ICI)

Průlomem v léčbě zejména maligního melanomu se stalo použití nových terapeutických strategií s využitím imuno-onkologické léčby, mezi něž patří léčba



prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA
Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
ivana.stetkarova@fnkv.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):354-358

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2023

inhibitory kontrolních bodů (Li et al., 2019). Kontrolní body jsou molekuly, které se za fyziologických okolností uplatňují v normální imunologické odpovědi v prevenci vzniku autoimunitních onemocnění. V roce 2011 byla registrována protilátka proti CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) ipilimumab pro terapii maligního melanomu. V dalších letech se do centra zájmu dostaly i protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed death 1) a proti jeho ligandu PD-L1 (Haanen et Robert, 2015). Monoklonální protilátky pembrolizumab a nivolumab jsou ICI, které blokují PD-1. Léčiva ze skupiny ICI jsou v současné době používána a schválena pro léčbu pokročilých forem melanomu, nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů plic, karcinomu ledviny, Hodgkinova lymfomu, uroteliálního karcinomu a dalších onemocnění.

Nežádoucí účinky ICI

Při užívání ICI dochází k aktivaci imunitního systému, a tím ke stimulaci protinádorové aktivity. Mohou se však oslabit mechanismy, které brání rozvoji imunitní reakce namířené proti vlastním antigenům (tzv. toxicita ICI). Proto tato léčiva vyvolávají celou řadu imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (Li et al., 2019). Uvažuje se o několika možných mechanismech jejich vzniku (Dalakas, 2018). Může jít například o zvýšenou buněčnou aktivitu T lymfocytů, které jsou zaměřené proti antigenům na nádorových i zdravých buňkách. Další možností je zvýšení hladin autoprotilátek a zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů. Uplatnit se může také vliv komplementu se vznikem zánětu při vazbě CTLA-4 inhibitoru na receptory CTLA-4 exprimované na zdravé tkáni (Postow et al., 2018).

Toxicita se liší při podávání CTLA-4 inhibitorů a PD-1/PD-L1 inhibitorů. Nejvyšší je v případě kombinované léčby (Darnell et al., 2020). Autoimunitní nežádoucí účinky při léčbě anti-CTLA-4 vznikají dříve, jsou častější a závažnější ve srovnání s léčbou anti-PD-1 a anti-PD-L1. Nežádoucí účinky se objevují relativně brzy, nejčastěji během prvních třech měsíců po nasazení léčby. Mohou se objevit i po šesti měsících po skončení terapie

(Johnson et al., 2018). V současnosti je snahou nalézt také vhodné prediktivní biomarkery (Gibney et al., 2016).

Nejčastěji se projeví nežádoucí účinky ICI kožními obtížemi (exantém, pruritus), postižením trávicího traktu (průjem, kolitida) a endokrinního systému (hypofyzitida, hypotyreóza, hypopituitarismus, insuficience nadledvin), hepatotoxicitou (elepace transamináz, hepatitida) a postižením dýchacího traktu (pneumonitida).

Neurotoxická ICI

Neurotoxické projevy léčby ICI jsou naštěstí velmi vzácné (< 1 %). Pojí se s nimi často endokrinní a revmatologické nežádoucí účinky (Haugh et al., 2020). Neurotoxické projevy ICI jsou důvodem k okamžitému ukončení imunoterapie. Lehké nespecifické neurologické klinické příznaky (vertigo, cefalea, parestezie) se vyskytují až v 10 %, závažnější manifestace s poruchou nervového systému ve 2,5–3 %.

K neurologickým nežádoucím účinkům ICI patří myastenien, Guillainův-Barrého syndrom (GBS), neuropatie (anti-GM u GBS/CIDP, anti-HU, anti-CV2/CRMP5, anti-MAG), aseptická meningitida, mononeuritis multiplex, encefalitida (anti-NMDA, anti-HU) a transverzální myelitida (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis), vzácné LEMS (Lambertův-Eatonův myastenický syndrom) a myopatie (dermatomyozitida, nekrotizující autoimunitní myozitida (Dalakas, 2018). Pacienti, kteří jsou léčeni ICI, jsou také ohroženi výskytem oportunních infekcí (tuberkulóza, infekční hepatitidy, herpetické infekce viry HSV1,2, VZV, EBV, CMV, HHV6 aj.).

V současném systematickém přehledu jsou zahrnuty všechny případy, které popisují neurologické imunitní nežádoucí účinky spojené s použitím ICI (celkem 255 případů) (Khan et al., 2022). V tomto souboru byla většina pacientů starších 50 let. Vyskytovaly se u nich poruchy periferního nervového systému (83 %), nejčastěji myastenien a neuropatie. Nejvíce případů vzniklo po podání prvních pěti dávek ICI. Většina pacientů se následně klinicky zlepšila, ale 24 % případů bylo fatálních. Mortalita byla nejvyšší u pacientů s myastenii a myozitidou.

V jedné studii (Mikami et al., 2021) bylo ze souboru 50 406 nemocných léčených ICI nalezeno 3 619 (7,2 %) neurologických komplikací, z toho 1 985 s anti-PD-1, 372 s anti-PD-L1,

366 s anti-CTLA-4 a 896 s kombinací ICI. Vyskytovala se zejména myastenien, encefalitidy/myelitidy, meningitidy, Guillainův-Barrého syndrom, vaskulitidy a neuropatie. Riziko neurologických nežádoucích účinků spojených s kombinovanou terapií ICI bylo vyšší než u monoterapie ICI, často s projevy hypofyzitidy/hypopituitarismu. Pacienti ve vyšším věku, s melanomem nebo nemalobuněčným karcinomem plic a na duální terapii ICI mají vyšší riziko fatálních neurologických nežádoucích účinků.

Z Vigibase, farmakovigilanční databáze Světové zdravotnické organizace, bylo analyzováno hlášení neurologických nežádoucích účinků u pacientů užívajících ICI (Johnson et al., 2019). V celé databázi bylo hlášeno 18 518 994 nežádoucích příhod, včetně 48 653 s ICI. Léčba ICI byla spojena s vyšším výskytem myastenien (0,47 % hlášení ICI vs. 0,04 % v celé databázi), encefalitidy (0,51 vs. 0,01 %), periferní neuropatie (1,16 vs. 0,67 %) a meningitidy (0,15 vs. 0,06 %). Myastenien a encefalitidy byly spojeny s anti-PD-1, další neurologické nežádoucí příhody byly spojeny s léčbou anti-CTLA-4. Myastenien byla charakterizována vysokou úmrtností (~ 20 %), časným nástupem (medián 29 dnů) a častou souběžnou myokarditidou a myozitidou. U dalších neurologických nežádoucích účinků byla zjištěna nižší úmrtnost (6–12 %), pozdější nástup (medián 61–80 dnů) a tyto nežádoucí účinky se nepřekrývaly.

Doporučení a léčba

Vzhledem k závažnosti toxických nežádoucích účinků ICI byla vytvořena podrobná doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků checkpoint inhibitorů PD-1 a PD-L1 (Brahmer et al., 2018). Dělí se podle závažnosti do čtyř stupňů. Každému danému nežádoucímu účinku je přiřazen určitý léčebný postup. U závažných nežádoucích účinků je doporučeno okamžité přerušení léčby ICI, podat vysoké dávky kortikosteroidů, případně intravenózní imunoglobuliny v dávce 2 g/kg nebo zvolit výměnnou plazmaferézu.

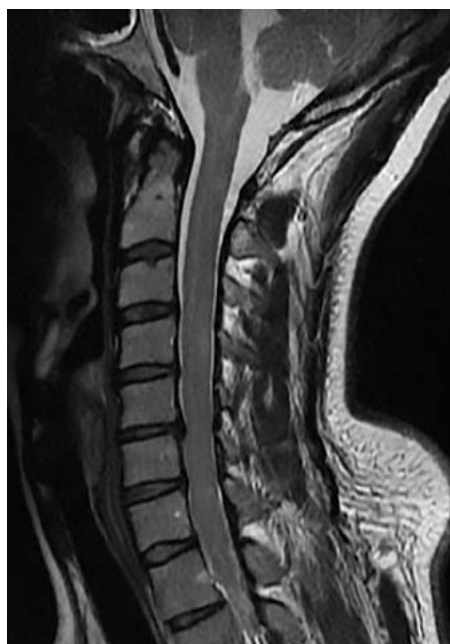
Kazuistika 1

Uvádíme zde případ 42leté pacientky, u které byl prokázán diseminovaný maligní melanom, pro což jí byl podán nivolumab

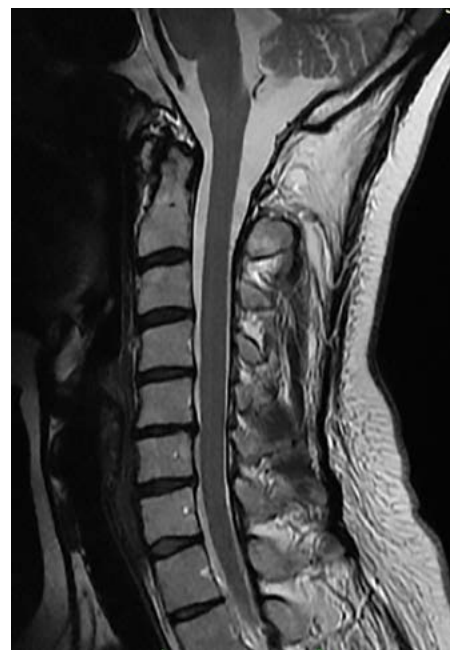
Obr. 1. Vstupní magnetická rezonance krční páteře s rozsáhlou hyperintenzní signálovou změnou na T2 vážených snímcích v celé krční intumescenci, svědčící pro myelitidu (LETM)



Obr. 2. Kontrolní magnetická rezonance krční páteře po 2 týdnech, kde je patrný ústup zánětlivých změn v krční intumescenci (T2 vážené snímky)



Obr. 3. Kontrolní magnetická rezonance krční páteře po 2,5 měsících s normalizací míšních struktur v oblasti krční intumescence (T2 vážené snímky)



(Opdivo, v dávce 1 mg/kg). Po roce léčby jí byl přidán do kombinace ipilimumab (Yervoy, v dávce 3 mg/kg). Po čtyřech kombinovaných dávkách se objevilo rozmazané vidění, únava, pocit „bolestivé obruče“ na hrudi a mírná bolest v šíji s projekcí do malíků. V objektivním neurologickém nálezů jsme vstupně našli pouze blok krční páteře a zvýšené šlachové okosticové reflexy na horních i dolních končetinách. Provedli jsme vyšetření mozku a krční páteře magnetickou rezonancí. Na mozku jsme našli velmi diskrétní postižení bílé hmoty periventrikulárně při frontálním rohu vlevo. Na míše byl překvapivý nález dlouhé myelitidy po Th10, s maximem v oblasti krční intumescence, charakteru LETM (Obr. 1). Kombinovanou léčbu ICI jsme okamžitě vysadili. Klinické obtíže pacientky byly naštěstí velmi malé a byly v diskrepanci s rozsáhlým radiologickým nálezem. Doplnili jsme vyšetření mozkomíšního moku s nálezem cytoproteinové asociace (celková bílkovina – CB 1,45 g/l, elementy – lymfocyty a monocyty 168/μl). Oligoklonální protilátky, protilátky proti AQP4 a anti-MOG byly negativní. Nalezli jsme PCR HHV6 s pozitivitou v signifikantní kvantitě. U pacientky byla negativní integrace DNA HHV6 v genomu (provedeno ze vzorku nehtu). HSV a VZV bylo negativní.

Na základě těchto nálezů jsme stav uzavřeli jako oportunní infekci HHV 6 a imunitně zprostředkovanou meningoencefalomyelitidu u nemocné léčené kombinovanými ICI. Za hospitalizace jsme podali vysoké dávky gancikloviru intravenózně (5 mg/kg po 12 hodinách), s dobrou klinickou i morfoloickou odezvou obtíží (Obr. 2). V kontrolním likvorologickém odběru byl příznivý nález s poklesem CB a buněk, PCR HHV 6 bylo negativní.

Po skončení antivirotické terapie jsme dále podali perorální prednisolon v dávce 1 mg/kg váhy (70 mg) s postupným snižováním na dávku 20 mg denně. Klinický obraz se ještě dále výrazně zlepšil, zcela odezněly parestezie na hrudi a v končetinách. Po 2,5 měsících jsme prokázali výrazný ústup ložiskových změn na magnetické rezonanci (Obr. 3).

BRAF a MEK inhibitory

Další slibnou cílenou léčebnou možností, která v současné době patří k moderní léčbě metastazujícího melanomu, je využití inhibitorů mutované BRAF kinázy (BRAF inhibitory) a inhibitorů MEK kinázy (MEK inhibitory). K BRAF inhibitorům patří vemurafenib, dabrafenib, encorafenib. Skupinu MEK inhibitorů tvoří kobimetinib, trametinib, binimetinib. Zhruba polovina kožních

melanomů má somatickou aktivační mutaci genu pro kinázu BRAF, jejíž blokáda BRAF inhibitory vede k rychlé regresi nádorové masy. Bohužel během několika měsíců se objevuje rezistence a dochází k další progresi nádoru. Proto se k léčbě přidávají MEK inhibitory, a tím je signální kaskáda Ras-Raf-MEK-ERK blokována na dvou místech. Tato léčiva jsou vysoce účinná, mají však řadu nežádoucích účinků. Nejčastěji je popisováno kožní postižení, kdy se během terapie vyskytuje zvýšená fotosenzibilizace, exantémy, suchá kůže, svědění, alopecie, keratodermie apod.

Postižení nervového systému

Z neurologického hlediska bylo zatím hlášeno minimum nežádoucích účinků. V literatuře je pouze jedna práce o neurotoxicitě s postižením periferního nervového systému v rámci léčby BRAF a MEK inhibitory pro BRAF aktivované nádory (Picca et al., 2022). Jde o data z francouzské farmakovigilanční databáze, ve které bylo identifikováno 15 pacientů s neuropatiemi. Šest z nich mělo axonální polyneuropatii v závislosti na délce nervových vláken (length-dependent axonal polyneuropathy), a to s postižením zejména senzitivních vláken dolních končetin. U dvou nemocných byl proveden odběr mozkomíšního moku; u jednoho pacienta

byla nalezena zvýšená CB, u druhého bylo zvýšení počtu lymfocytů (uzavíráno jako aseptická meningitida). Pouze jeden pacient byl léčen kortikosteroidy, ostatní dostávali symptomatickou terapii. U devíti pacientů se rozvinula převážně demyelinizační polyradikuloneuropatie s hypestezií, slabostí a ataxií, u čtyř nemocných bylo také postižení hlavových nervů. Obtíže se objevily s mediánem 5 měsíců od začátku léčby BRAF a MEK inhibitory (rozmezí 1–10 měsíců). Všichni nemocní měli senzitivní obtíže, 7 osob mělo slabost, u 5 osob byla přítomná ataxie. Postižení hlavových nervů měli 4 pacienti (léze lícního nervu, dysfagie, diplopie, hypestezie v oblasti n. trigeminus). U 5 nemocných byl abnormální nálezní v likvoru (zvýšená CB, zvýšení počtu lymfocytů). Pacienti byli léčeni intravenózními imunoglobuliny, vysokodávkovanými kortikosteroidy, výměnnou plazmaferézou a symptomaticky. Následně bylo sledováno 9 nemocných, kdy u dvou nemocných došlo do 4 měsíců k normalizaci klinického stavu, u 3 osob bylo zlepšení částečné a 4 nemocní se nezlepšili.

Diagnostika a léčba

Tyto polyneuropatie, které vznikají v důsledku kauzální léčby BRAF a MEK inhibitory u maligních nádorů, jsou naštěstí vzácné. Důležité je okamžité vysazení protinádorové léčby, stanovení diagnózy s vyloučením jiné etiologie (magnetická rezonance, odběr mozkomíšního moku). Zánětlivý nálezní v likvoru by měl vést k nasazení imunomodulační léčby (kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny, výměnná plazmaferéza), i když zatím není dostatek důkazů o efektivitě této terapie (Picca et al., 2022).

Kazuistika 2

Zde zmiňujeme případ 34letého pacienta s maligním melanomem, který mu byl resekován na levém spánku. O rok později se objevila lymfadenopatie v krční oblasti, kde byl nálezní 3 pozitivních uzlin (BRAF+) ze 49 uzlin. Dermatoonkologem byla hned poté nasazena perorální terapie BRAF inhibitorem – dabrafenib (Tafinlar) a MEK inhibitorem – trametinib (Mekinist). Léčba velmi dobře účinkovala. Po 9 měsících užívání se u pacienta objevilo leh-

Tab. 1. Vybrané hodnoty likvorologického vyšetření v čase

Likvorologické vyšetření	vyšetření	vyšetření (za 12 dní)	vyšetření (za 26 dní)
Celková bílkovina (v g/l)	1,76	2,0	0,80
Elementy/μl (lymfocyty, monocyty)	268	1432	120
CXCL 13 (v pg/ml)	452	146	neprovedeno

čí periferní postižení levého lícního nervu. Za 3 týdny se přidala akrální parestezie a hypestezie na nohách, akrální slabost dolních končetin, hůře se mu chodilo. Anamnesticky nepředcházela žádná viróza. Objektivně neurologicky jsme našli známky senzitivně-motorické neuropatie na dolních končetinách s motorickým deficitem akrálně, areflexií na dolních končetinách, oboustrannou punčochovitou hypestezií. Léčba inhibitory BRAF a MEK byla okamžitě vysazena. Vyšetření EMG prokázalo těžkou senzitivně-motorickou převážně axonální neuropatii, s prodlouženou distální latencí n. peroneus, n. tibialis a n. suralis, zpomalením rychlosti vedení v kmeni, s výrazně nízkými amplitudami motorických a senzitivních odpovědí, bez výrazných bloků vedení, s obtížně diferencovatelnými F vlnami. V jehlové EMG byl v distálních svalech dolních končetin nálezní akutních denervačních změn (pozitivní ostré vlny a fibrilační potenciály). Provedli jsme likvorologické vyšetření (Tab. 1), kde v prvním odběru byl obraz serózního zánětu s CB 1,76 g/l, 268 elementů/μl (lymfocyty), s elevací CXCL13 (452 pg/ml, norma do 20) a pozitivitou PCR EBV a HHV7, což jsme zatím nehodnotili jako herpetickou ani borreliovou infekci. Klinický obraz pacienta se zhoršoval, přidávala se výrazná slabost dolních končetin. Po 12 dnech jsme provedli další odběr mozkomíšního moku, kde došlo ke zvýšení CB na 2 g/l, zvýšil se počet elementů > 400/μl, objevil se ale pokles CXCL13 (146 pg/ml) a výrazný pokles virové nálože HHV7, bylo negativní PCR EBV a nízké hodnoty interleukinů (IL-6 a IL-8). Na základě klinického, laboratorního a EMG nálezu jsme stanovili diagnózu polyneuropatie s aseptickou (lymfocytární) meningitidou v rámci neurotoxického působení léčby melanomu inhibitory BRAF a MEK, nejspíše s imunitně podmíněným podílem. Pacientovi jsme hned podali celkem 5 g methylprednisolonu (1 g po dobu 5 dní). Stav pacienta se stabilizoval, ale nedošlo k výraznému zlepšení. Proto jsme pokračovali v léčbě výměnnými

plazmaferézami (podali jsme je 4x, neboť pak se u pacienta vyvinul hyperkoagulační stav a další podávání nebylo možné). Po terapii plazmaferézami došlo k výraznému zlepšení svalové síly, odezněly parestezie a dysestezie, zmírnilo se postižení lícního nervu (pacient udával až 70% zlepšení po terapii). V dalším kontrolním odběru (za 26 dní od prvního odběru) již došlo k poklesu CB na 0,8 g/l, poklesl i počet elementů na 120 el/μl, nadále byla nízká hodnota IL-6 a IL-8, objevila se lehká elevace IL-10. Pacienta jsme propustili s dávkou 20 mg prednisonu. Do dvou měsíců od začátku potíží došlo zcela k ústupu neurologických obtíží, na kontrolním EMG bylo patrné zlepšení vodivosti motorickými i senzitivními vlákny, ale přetrvávalo lehčí zpomalení distálních latencí vyšetřených motorických a senzitivních nervů na dolních končetinách společně s nízkou amplitudou, v jehlové EMG již nebyla patrná spontánní abnormální aktivita, objevily se regenerační neurogenní motorické jednotky.

Závěr

V současné době se v léčbě nádorových onemocnění objevují stále účinnější léčebné strategie, které však s sebou přinášejí i nové nežádoucí účinky. K nim patří imunitně zprostředkované nežádoucí účinky ICI, které se z velké míry týkají nervového systému. Dalšími léčivými, která potenciálně mohou vést k postižení nervového systému, zřejmě také na imunitním podkladě, jsou inhibitory BRAF a MEK, jež se například používají v léčbě metastazujícího melanomu. Znalost imunitně podmíněných nežádoucí účinků je nutná pro rychlou diagnostiku a léčbu těchto pacientů. Nutností je okamžité vysazení protinádorové léčby. Důležitá je také multioborová spolupráce, zejména s onkologií, dermatologií, internistami, revmatologií a dalšími lékaři.

Podpořeno Výzkumným záměrem UK
Cooperatio 38, Neuroscience.

LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
2. Büchler T. Imunoonkologická léčba inhibitory kontrolních bodů. *Acta medicae*. 2019;1:80-2.
3. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617746640.
4. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): Diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(4):39.
5. Důra M. Kožní toxicita BRAF a MEK inhibitorů. *Onkologie*. 2021;15(4):169-73.
6. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e542-e551.
7. Haanen JB, Robert C. Immune checkpoint inhibitors. *Prog Tumor Res*. 2015;42:55-66.
8. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):479-88.
9. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*. 2018;320(16):1702-3.
10. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134.
11. Khan E, Shrestha AK, Elkhooly M, et al. CNS and PNS manifestation in immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2022;432:120089.
12. Li B, Chan HL, Chen P. Immune checkpoint inhibitors:

- Basics and challenges. *Curr Med Chem*. 2019;26(17):3009-25.
13. Mikami T, Liaw B, Asada M, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. *J Neurooncol*. 2021;152(1):13544.
 14. Polívka J, Polívka J, Potužník P. Jak léčit nádory mozku v současnosti. *Neurol. praxi*. 2021;22(3):206-211.
 15. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
 16. Picca A, Birzu C, Berzero G, et al. Peripheral neuropathies after BRAF and/or MEK inhibitor treatment: a pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(11):4941-9.
 17. Suchý D. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů. *Klin Farmakol Farm*. 2019;33(3):20-4.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 4**



ODBORNÝ PROGRAM

- Klinický obraz nejčastějších závratí v ordinaci PL – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- Algoritmus vyšetření závrativého pacienta – MUDr. Michaela Danková
- Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závrať v ordinaci – doc. PhDr. Ondřej Čákrť, Ph.D.
- Vyšetření pacienta se závratí – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákrť, Ph.D.

Registrace je **ZDARMA**

Po zhlédnutí 80 % odborného programu vám bude certifikát zaslán na e-mail, který jste uvedli při registraci.

Počet kreditů **3**

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

TERMÍN:

březen až prosinec 2023
dostupný na online.solen.cz
nebo www.jaknavertigo.cz

ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neurootologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-1.0-01/2023.

sanofi

Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru v léčbě časně fáze roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka, MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Za poslední dekády se scénář léčby roztroušené sklerózy (RS) radikálně změnil. Rostoucí dostupnost účinné terapie modifikující chorobu (DMT) posunula terapeutické cíle od snížení počtu relapsů a nárůstu invalidity až k absenci známek aktivity onemocnění jak klinických, tak na magnetické rezonanci. Volba terapie je stále složitější a měla by se řídit odpovídajícími znalostmi mechanismu účinku jednotlivých léků, účinností a jejich bezpečnostním profilem. Vzhledem k tomu, že DMT ovlivňují zejména zánětlivou složku nemoci dominující v počátcích RS, časně zahájení léčby je klíčové. Recentní doporučení se kloní k časnému zahájení terapie s vyšší účinností. Využití skupiny modulátorů S1P receptorů jako léků první volby v léčbě RS by tak mohlo vést ke stabilizaci většího počtu pacientů již od počátku nemoci, a tím ke zlepšení jejich dlouhodobé prognózy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, S1P modulátory, fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, léky modifikující průběh onemocnění, včasná léčba.

Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in the treatment of early phase multiple sclerosis

Over the last decades, the scenario of multiple sclerosis (MS) treatment has changed radically. The increasing availability of effective disease-modifying therapies (DMTs) has shifted therapeutic targets from a reduction in relapses and increase in disability to the absence of signs of disease activity both clinically and on MRI. The choice of therapy is increasingly complex and should be guided by adequate knowledge of the mechanism of action of each drug, its efficacy and safety profile. Since DMTs mainly affect the inflammatory component of the disease predominant in early MS, early initiation of treatment is crucial. Recent recommendations lean towards early initiation of therapy with higher efficacy. Thus, the use of the S1P receptor modulator family of drugs as the first choice in the treatment of MS could lead to the stabilization of more patients from the onset of the disease and thus improve their long-term prognosis.

Key words: multiple sclerosis, S1P modulators, fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, disease-modifying drugs, early treatment.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní primárně demyelinizační onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS). Jedná se o chronické onemocnění, na jehož patogenезi se podílí jak zprvu dominující autoimunitní zánět, tak neurodegenerace. V posledních desetiletích byla léčba zaměřena zejména na potlačení zánětlivých procesů v rámci onemocnění.

Recentní výzkumy léčby se věnují také schopnostem nových léků omezit či přímo zamezit axonálním ztrátám a s tím spojenému úbytku mozkové tkáně.

Vývoj nových DMT u relabující-remitentní roztroušené sklerózy (RR RS) dal v posledních letech vzniknout stále většímu počtu léčebných alternativ. Zvýšila se tak možnost dosáhnout personalizovaného rozhodování o léčbě a roste počet doporučení a léčeb-

ných algoritmů, které mají lékaře a pacienty podpořit při výběru DMT (Comi et al., 2017). Ještě donedávna byla nejčastěji používanou léčebnou strategií v České republice tzv. sekvenční léčba. Terapie byla nejčastěji zahájena přípravkem první linie a při známkách průlomové aktivity onemocnění došlo k přechodu na přípravek druhé linie, který je považován za účinnější, často na úkor bezpečnosti a vyšších nákladů. Cílem této

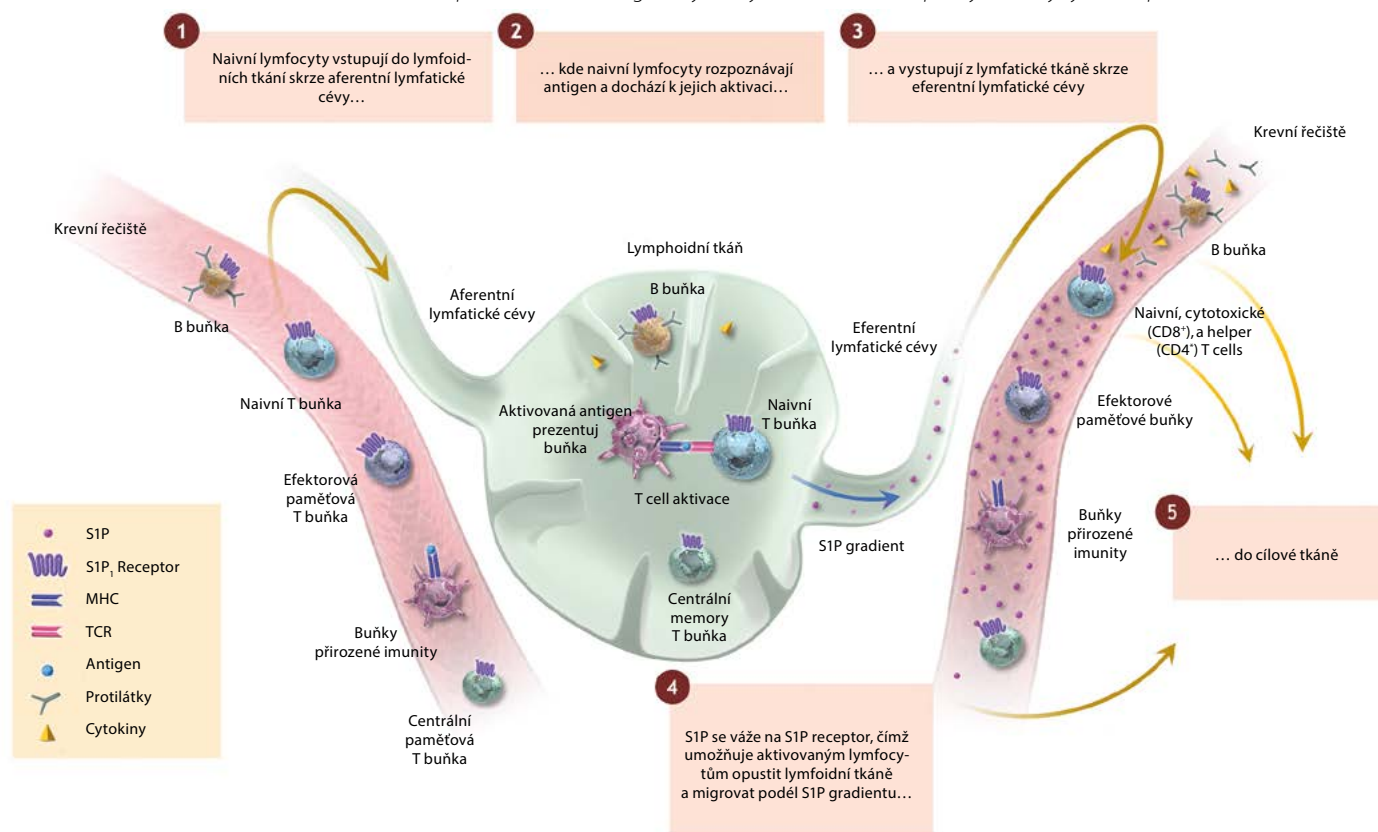


MUDr. Marek Peterka
Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň
peterka@fnplzen.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):360-366

Článek přijat redakcí: 10. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2023

Obr. 1. Mechanismus účinku modulátorů S1P receptorů – omezení migrace lymfocytů v krvi a tkáních přes lymfatický systém (upraveno z Dendrou, 2015)

eskalační strategie bylo najít optimální účinnou léčbu při co nejmenším riziku (Cree et al., 2019). Dnes se u pacientů s klinickými nebo neuroradiologickými známkami vysoké aktivity onemocnění či přítomností negativních prognostických faktorů doporučuje účinnější DMT již od počátku léčby, aby došlo ke snížení poškození nervové tkáně, ke kterému může dojít, pokud se potlačení zánětu opoždí. V České republice můžeme od roku 2022 indikovat léky s vysokou účinností (High Efficacy Therapy, HET) anti CD20 (okrelizumab, ofatumumab) již v časně fázi onemocnění, pokud pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech a zároveň s významným nálezem na MRI (přítomnost T1 gadolinium pozitivní (Gd+) léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Další posun v léčbě RS v České republice nastal na podzim 2022. Od tohoto data je možné nasazení selektivních modulátorů S1P receptorů (ponesimod, ozanimod) již v časných fázích nemoci, a to za předpokladu, že pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky.

Tento článek se bude dále zaměřovat na poslední jmenovanou skupinu léků, tedy modulátory S1P receptorů, pro úplnost článku budou stručně zmíněny všechny léky z této skupiny využívané k léčbě RS. Větší pozornost bude věnována ozanimodu, nejnovějšímu S1P modulátoru v této indikaci.

Modulátory S1P receptorů

Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR) představují skupinu perorálních léčiv s jedinečným mechanismem účinku. Tato léčiva jsou analogy malých molekul sfingosin-1-fosfátu, pleiotropního lipidového mediátoru odvozeného od ceramidu, který se podílí na několika buněčných funkcích, jako je proliferace, migrace, přestavba cytoskeletu, adheze a zánět. Interakcí s S1PR vyvolává analog sfingosin-1-fosfátu (S1P) několik účinků v různých tkáních a orgánech. S1PR je receptor spářený s G proteinem s pěti podtypy (S1PR1-5), které jsou exprimovány v mnoha orgánech a systémech (Chaudhry, 2017). Primární terapeutický účinek modulátorů S1PR je dán inhibicí S1PR podtypu 1, který se nachází na lymfocytech, nervových buňkách, endoteliálních buňkách, buňkách hladkého

svalstva, myocytech síní a atrioventrikulárních (AV) uzlech. Jeho inhibice blokuje výstup lymfocytů z lymfatických uzlin a thymu, což vede ke snížení počtu cirkulujících lymfocytů, a tím i zánětlivé buněčné infiltrace v CNS. Fingolimod (nazývaný také FTY720) vyvolává sekvestraci cirkulujících zralých lymfocytů tím, že urychluje „homing“ (uzavření) lymfocytů (Obr. 1) (Chiba et al., 1998). Modulátory S1PR mohou snadno procházet hematoencefalickou bariérou (HEB), čímž umožňují navázání přímé interakce s receptory CNS; tato interakce může být částečně zodpovědná za terapeutický přínos, který tato třída léčiv vykazuje (Cohan et al., 2020).

Modulace S1PR v neuronech, mikroglích, astrocytech a oligodendrocytech podporuje regeneraci myelinu a zabraňuje vzniku synaptických defektů, což v konečném důsledku zabraňuje poškození neuronů (Kappos, 2006). Předpokládá se, že tyto účinky jsou dány nejen interakcí s receptorem podtypu 1, ale také s receptorem podtypu 5, který je exprimován především na oligodendrocytech v bílé hmotě a na mozkových endoteliálních buňkách. Interakce s S1PR podtypem 5 může zprostředkovávat přežívání oligodendrocytů,

Tab. 1. Srovnání modulátorů S1P receptorů

	Fingolimod	Siponimod	Ponesimod	Ozanimod
Selektivita	S1P1, 3, 4, 5	S1P1, 5	S1P1	S1P1, 5
Titrace	Ne	5 dní	14 dní	7 dní
Wash-out (t 1/2)	6 týdnů (6–9 dní)	10 dní (30 hodin)	7 dní (32 hodin)	2–3 měsíce (21 hodin/11 dní)
Interakce	CYP3A4 inhibitory	CYP2C9 inhibitory; CYP3A4 inhibitory	Žádné klinické interakce týkající se transportérů CYP, UGT nebo P-gp, BRCP	Silný CYP2C8 inhibitor/induktor; BCRP inhibitory; MAO inhibitory
Genotypizace	Ne	CYP2C9 genotypizace	Ne	Ne
Monitoring při zahájení	6 hodin po první dávce	6 hodin po první dávce u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění	4 hodiny po první dávce u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění	6 hodin po první dávce u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění
Reverzibilita hladiny lymfocytů	Návrat k normálnímu rozsahu během 1–2 měsíců po skončení léčby	Návrat k normálnímu rozsahu během 10 dnů po ukončení léčby	Návrat k normálnímu rozsahu během 1 týdne po ukončení léčby	Návrat k normálnímu rozsahu během 3 měsíců po ukončení léčby

které je nezbytné pro remyelinizaci neuronů. S1PR podtyp 5 exprimovaný na endoteliálních buňkách CNS hraje nejspíše také důležitou roli při tvorbě a udržování permeability HEB (Novgorodov et al., 2007).

Fingolimod

Prvním perorálním lékem vyvinutým a schváleným pro léčbu relabující-remitentní RS v roce 2010 byl fingolimod (FTY720), malá lipofilní látka, která je fosforylována sfingosin-kinázou a stává se analogem S1P. Váže se na S1PR a vyvolává jeho internalizaci. Fingolimod je neselektivním modulátorem všech podtypů S1PR s výjimkou podtypu 2. V podstatě je jedním z nejúčinnějších modulátorů S1PR. Klinické studie prokázaly 60% snížení ročního výskytu relapsů (ARR) u pacientů léčených fingolimodem v dávce 1,25 mg denně oproti placebo a snížení počtu nových T2 lézí a Gd+ během 24 měsíců léčby (Kappos, 2006). Klíčem k úspěchu fingolimodu byla dobrá účinnost, snášenlivost a pohodlný způsob podávání. Nicméně jeho neselektivita, vedoucí k interakci s ostatními subtypy S1PR, je pravděpodobně zodpovědná za nežádoucí účinky fingolimodu, včetně prodloužení QT intervalu, arteriální hypertenze, makulárního edému, plicní toxicity a případné hepatotoxicity (Comi et al., 2014). Komerční úspěch fingolimodu podnítl vývoj modulátorů S1PR nové generace s větší selektivitou pro S1PR1, aby se dosáhlo dobré účinnosti a zlepšil se bezpečnostní profil.

Siponimod

Siponimod (BAF312) je vysoce selektivní funkční antagonist receptorů S1PR subtypu 1 a S1PR subtypu 5 s velmi nízkou aktivitou na ostatní receptory. Selektivita pro

receptory S1P subtyp 1 oproti receptorům S1P subtyp 2, S1P subtyp 3 a S1P subtyp 4 je údajně více než 1 000násobná (Gergely et al., 2012). Díky relativně krátkému poločasu 30 hodin je povolen režim dávkování jednou denně perorálně; zotavení absolutního počtu lymfocytů na výchozí hodnoty je u většiny subjektů pozorováno do 10 dnů po ukončení léčby. Byla provedena klinická studie fáze II u RR RS (BOLD) (Selmaj et al., 2013) a následná rozšiřující studie, které prokázaly snížení počtu nových T2 lézí a Gd+ lézí po třech měsících u siponimodu oproti placebo.

Ve studii fáze III u pacientů se sekundárně progresivní RS (SP RS) EXPAND byl splněn primární cílový ukazatel, neboť siponimod snížil tříměsíční potvrzenou disabilitu o 21 % oproti placebo (Kappos, 2018). Výsledky těchto studií naznačují roli siponimodu při snižování aktivity onemocnění s vlivem na postupný nárůst invalidity. Na základě těchto důkazů schválil v březnu 2019 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) siponimod pro léčbu aktivní formy RS, včetně klinicky izolovaného syndromu (CIS), RR RS a aktivní SP RS, zatímco Evropská léková agentura (EMA) schválila siponimod v lednu 2020 jen pro aktivní SP RS.

Ponesimod

Ponesimod (ACT-128800) je další nový modulátor S1PR s vysokou cílovou selektivitou pro S1PR subtyp 1 a krátkým poločasem eliminace (32 hodin). Studie fáze IIb prokázala, že kumulativní počet nových Gd+ lézí byl snížen ve skupině s ponesimodem oproti placebo. Studie fáze III OPTIMUM odhalila 30% snížení ARR u pacientů s relabující RS, kterým byl podán ponesimod, ve srovnání s pacienty, kterým byl podán teriflunomid jako aktivní

komparátor (0,202 vs. 0,290). Ponesimod rovněž vykazoval lepší výsledky než teriflunomid v analýzách zahrnujících aktivitu na MR, úbytek objemu mozku, únavu. U obou léčebných skupin nebyly zaznamenány rozdíly v progresi invalidity. Bezpečnostní profil ponesimodu odpovídal bezpečnostnímu profilu hlášenému v předchozích studiích s S1P modulátory, přičemž 8,7 % závažných nežádoucích účinků vyvolaných léčbou (TEAE) vedlo k přerušení léčby (Kappos et al., 2021).

V březnu 2021 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA vyjádřil pozitivní stanovisko k ponesimodu a doporučil, aby byla udělena registrace ponesimodu pro léčbu aktivních relabujících forem roztroušené sklerózy, která byla udělena 19. 5. 2021.

Ozanimod

Ozanimod je agonista S1PR subtyp 1 a S1PR subtyp 5 s 27násobnou selektivitou pro S1PR subtyp 1 oproti S1PR subtyp 5. Jeho interakce s S1PR vede k internalizaci receptoru a následné degradaci závislé na ubikvitin-proteazomu, což zabraňuje opětovnému usazení receptoru v buněčné membráně. To vede k inhibici vycestování lymfocytů z lymfatických uzlin, což způsobuje snížení absolutního počtu lymfocytů v periferní krvi. Toto snížení je závislé na dávce a vykazuje preferenci pro subtypy lymfocytů CD4+ CCR7+ a CD8+ CCR7+ T-buňky. Tato selektivita k lymfocytárním subsetům byla prokázána i u jiných modulátorů S1P. Dřívější studie ukázaly, že účinek ozanimodu je rychle reverzibilní, přičemž absolutní počet lymfocytů se obnoví během 48–72 hodin po vysazení léku (Tran et al., 2017). Nedávné studie však uvádějí delší dobu do obnovení absolutního počtu

lymfocytů, tj. až 30 dní po vysazení ozanimodu (Cohan et al., 2020). To lze přičíst především dlouhému poločasu rozpadu CC112273, hlavního aktivního metabolitu ozanimodu.

Kromě účinku ozanimodu na cirkulující lymfocyty byl navržen další způsob účinku v použitelnosti léku jako neuroprotektivní látky; toto pozorování bylo založeno na studii, ve které ozanimod vykazoval příznivý účinek na myši s experimentální autoimunitní encefalomyelitidou (EAE), i když absolutní počet lymfocytů v periferní krvi byl normální (Scott et al., 2016). Ozanimod může snadno procházet hematoencefalickou bariérou, a tak potenciálně působí příznivě tím, že přímo navazuje interakce s mozkovými buňkami, pravděpodobně prostřednictvím signalizace S1PR subtypu 5. Studie na myších ukázaly, že ozanimod snižuje axonální poškození, a tím zachovává morfologii tkáně centrálního nervového systému po indukované demyelinizaci (Taylor Meadows, 2021).

Ozanimod je aktivní molekula, která k aktivaci již nevyžaduje fosforylaci. Jeho poločas rozpadu je přibližně 20 hodin, avšak díky jeho hlavnímu aktivnímu metabolitu CC112273 je účinný poločas rozpadu podstatně delší (11 dní). To umožňuje zavedení dávkovacího režimu jednou denně. Ozanimod je metabolizován více cestami, což vede k tvorbě četných cirkulujících metabolitů. Dva z nich, CC112273 a CC1084037, jsou aktivní metabolity s podobnými vlastnostmi jako ozanimod. Renální clearance nehraje při vylučování ozanimodu významnou roli (Tran et al., 2017).

Klinické studie

Studie fáze II

Studie fáze II RADIANCE byla 24týdenní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie u pacientů s RRMS s primárním cílovým ukazatelem kumulativního počtu celkových gadolinium enhancujících lézí na MRI v týdnech 12–24. Prokázala snížení počtu nových/zvětšujících se T2 lézí a Gd+ lézí na snímcích MRI mozku u pacientů léčených ozanimodem 0,5 nebo 1 mg oproti placebu. Obě dávky ozanimodu byly dobře snášeny, přičemž nejčastějšími TEAE byly nasofaryngitida a bolest hlavy (Cohen et al.,

2016). Po ukončení studie byli účastníci zařazeni do dvouleté prodlužovací studie, kde pacienti léčení ozanimodem pokračovali v léčbě a skupina s placebem byla náhodně převedena na ozanimod 0,5 nebo 1 mg. Výsledky účinnosti byly potvrzeny nízkým počtem nových T2 lézí a Gd+ lézí ve všech skupinách během období studie. ARR bylo 0,32 pro skupinu pokračující v léčbě ozanimodem 0,5 mg, 0,30 pro skupinu přecházející z placeba na ozanimod 0,5 mg a 0,18 pro obě skupiny na ozanimodu 1 mg (pokračující a přecházející z placeba). Čtyři pacienti přerušili léčbu, protože se jejich hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) zvýšily pětinašobně ve srovnání s jejich průměrnými hodnotami. Nejčastější hlášené TEAE byly nasofaryngitida a infekce horních cest dýchacích (Cohen et al., 2019).

Studie fáze III

Proběhly dvě velké klinické studie fáze III: studie RADIANCE a SUNBEAM. Použily podobný design studie, který se skládal ze 7denního titračního období při zahájení léčby ozanimodem, po němž následovalo randomizované, dvojité zaslepené, dvojité kontrolované období léčby s aktivním komparátorem. Obě studie se lišily především délkou léčebného období.

RADIANCE

Čtyřidvacetíměsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III, do které bylo zařazeno celkem 1 320 pacientů s RS. Účastníci byli náhodně rozděleni do tří skupin: ozanimod 0,5 mg denně, ozanimod 1 mg denně a intramuskulární interferon beta-1a 30 µg týdně. Doba léčby byla 24 měsíců. Pro snížení možného rizika vzniku bradykardie byla u ozanimodu použita počáteční 7denní titrace

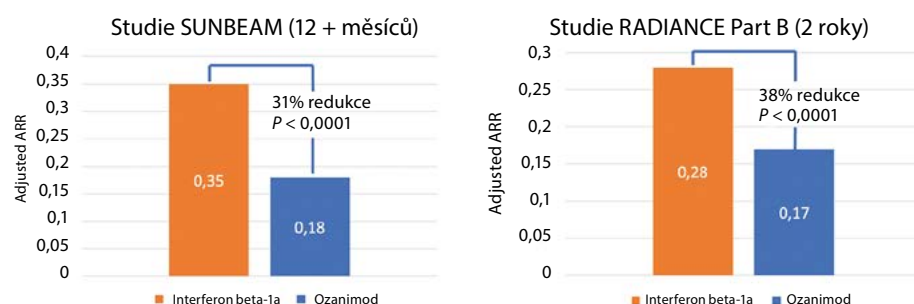
dávky. Studie prokázala nižší ARR po dobu 24 měsíců u pacientů léčených ozanimodem (adjustovaný ARR bylo 0,17 u ozanimodu 1 mg, 0,22 u ozanimodu 0,5 mg a 0,28 u interferonem beta-1a), s poměrem četnosti oproti interferonu beta-1a 0,79 (0,65 až 0,96; $p = 0,0167$) pro ozanimod v dávce 0,5 mg a 0,62 (95% CI 0,51–0,77; $p < 0,0001$) pro ozanimod v dávce 1 mg (Obr. 2). Ve skupinách léčených ozanimodem bylo také zaznamenáno méně nových nebo zvětšujících se T2 lézí v průběhu 24 měsíců (1,84 pro dávku 1 mg, 2,09 pro dávku 0,5 mg a 3,18 pro interferon beta-1a) a méně Gd+ lézí v průběhu 24 měsíců (0,18 pro dávku 1 mg, 0,20 pro dávku 0,5 mg a 0,37 pro interferon beta-1a). Ozanimod vykazoval menší úbytek objemu mozku v průběhu 24 měsíců než interferon beta-1a, zatímco podíl pacientů s progresí disability konfirmované po třech a šesti měsících se mezi léčebnými skupinami významně nelišil. TEAE hlásilo téměř 75 % účastníků, kteří dostávali ozanimod, a 83 % účastníků, kteří dostávali interferon beta-1a.

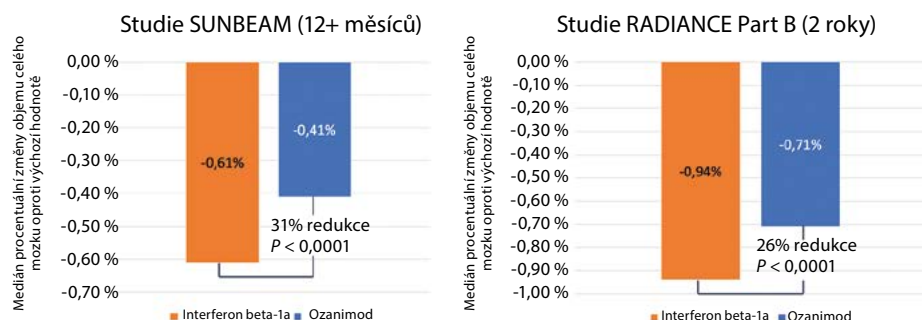
Většina příhod byla mírná nebo středně závažná. TEAE, které se vyskytly u více než 5 % pacientů léčených ozanimodem, byly nasofaryngitida, faryngitida, infekce močových cest a zvýšené hladiny ALT a γ -glutamyltransferázy (GGT). Během zvyšování dávky nebyly hlášeny žádné klinicky významné kardiální příhody (pouze asymptomatická a spontánně odeznělá bradykardie $s < 45$ tepů/min. u čtyř pacientů). Nebyly pozorovány žádné závažné oportunní infekce (Cohen et al., 2019).

SUNBEAM

Dvanáctíměsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III, do které bylo mezi prosincem 2014 a listopadem 2015 zařazeno 1 346 aktivních pacientů s RS. Stejně jako ve studii RADIANCE byli účastníci náhodně zařazeni k ozanimodu v dávce 0,5 mg denně,

Obr. 2. Roční výskyt relapsů (ARR) – studie SUNBEAM a RADIANCE



Obr. 3. Úbytek objemu mozkové tkáně – Studie SUNBEAM a RADIANCE

ozanimodu v dávce 1 mg denně nebo interferonu beta-1a 30 μ g i. m. týdně. Výsledky jsou podobné výsledkům studie RADIANCE. Ozanimod byl účinnější než interferon beta-1a při snižování ARR a snižování počtu nových T2 lézí a Gd+ lézí po dobu 12 měsíců (Comi et al., 2019). Zajímavé je, že výsledky studií RADIANCE i SUNBEAM ukázaly menší úbytek objemu celého mozku (Obr. 3), objemu kortikální šedé hmoty a objemu thalamu u pacientů léčených ozanimodem než u pacientů léčených interferonem beta-1a. Tyto výsledky naznačují možnou roli ozanimodu v ochraně před strukturálními změnami spojenými s progresí onemocnění v čase. Údaje o atrofii mozku je však třeba interpretovat s opatrností vzhledem k určitým omezením ve statistické analýze. Nedávno byly publikovány post hoc analýzy srovnávající účinky ozanimodu a interferonu beta-1a na rychlost zpracování informací v rámci testování kognitivních funkcí u účastníků s relabující RS ve studii SUNBEAM. Ozanimod vykazoval příznivé účinky na tento parametr u účastníků s relabující RS. Zejména došlo ke zlepšení skóre v Symbol Digit Modalities Testu (SDMT) v 6. a 12. měsíci. U významnějšího procenta účastníků léčených ozanimodem došlo ke klinicky významnému zlepšení skóre SDMT oproti interferonu beta-1a: 30,0 % vs. 22,2 % v 6. měsíci a 35,6 % vs. 27,9 % ve 12. měsíci. Zjištění týkající se SDMT byla získána provedením post hoc analýzy, proto je nutné tento závěr potvrdit provedením dalších studií (DeLuca et al., 2020). TEAE hlásilo 59,8 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 1 mg, 57,2 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 0,5 mg a 75,5 % pacientů užívajících interferon beta-1a. TEAE, které se vyskytly u více než 5 % pacientů léčených ozanimodem, byly nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest hlavy. Nebyla pozorována žádná klinicky významná bradykardie nebo atrievtrikulární blokáda druhého či třetího stupně. Dosud nebyly hlášeny žádné závažné oportunní infekce.

chacích a bolest hlavy. Nebyla pozorována žádná klinicky významná bradykardie nebo atrievtrikulární blokáda druhého či třetího stupně. Dosud nebyly hlášeny žádné závažné oportunní infekce.

Ozanimod pro léčbu dalších imunitně podmíněných onemocnění

Ozanimod byl dosud schválen nejen pro léčbu relabující RS, ale také pro léčbu ulcerózní kolitidy a aktuálně probíhá studie fáze 3 u Crohnovy choroby.

Možnost využití ozanimodu v léčbě systémového lupus erythematoses byla studována na myších modelech a přinesla povzbudivé výsledky (Taylor Meadows, 2013). U zánětlivých střevních onemocnění (IBD) jsou k dispozici pokročilejší výzkumné údaje, protože byly dokončeny dvě studie fáze II a jedna fáze III TOUCHSTONE, TRUE NORTH a STEPSTONE (pro ulcerózní kolitidu, resp. Crohnovu chorobu).

Studie TOUCHSTONE prokázala přínos při léčbě ulcerózní kolitidy, přičemž klinické remise po osmi týdnech dosáhlo 16 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 1 mg denně oproti 6 % pacientů ve skupině s placebem. Ozanimod 0,5 mg denně nevykázal statisticky významný rozdíl (Sandborn et al., 2016). Otevřená rozšiřující studie se všemi pacienty léčenými ozanimodem 1 mg denně, ukázala rychlé zlepšení skóre Mayo (endoskopická klasifikace aktivity choroby) u pacientů, kteří přešli z placeba nebo ozanimodu 0,5 mg denně. Dlouhodobý přínos ozanimodu v dávce 1 mg denně se projevil u pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou, a to jak v klinických, tak histologických ukazatelích (Sandborn et al., 2021).

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 s názvem TRUE NORTH zjišťovala efekt

ozanimodu jako indukční a udržovací léčby u pacientů se středně až těžce aktivní ulcerózní kolitidou. V 10týdenním indukčním období byl pacientům v kohortě 1 dvojitě zaslepeným způsobem přidělen perorální ozanimod v dávce 1 mg denně nebo placebo jednou denně a pacienti v kohortě 2 dostávali otevřený ozanimod ve stejné denní dávce. Po 10 týdnech byli pacienti s klinickou odpovědí na ozanimod v obou kohortách opět randomizováni k podávání dvojitě zaslepeného ozanimodu nebo placeba po dobu udržovacího období (do 52. týdne). Primárním výstupem pro obě období bylo procento pacientů s klinickou remisí hodnocenou pomocí tříslůžkového Mayo skóre. Klíčové sekundární klinické, endoskopické a histologické koncové body byly hodnoceny pomocí hierarchického testování. Hodnocena byla také bezpečnost. V indukčním období bylo do první kohorty zařazeno 645 pacientů a do druhé kohorty 367 pacientů; do udržovacího období bylo zařazeno celkem 457 pacientů. Výskyt klinické remise byl významně vyšší u pacientů, kteří užívali ozanimod, než u pacientů, kteří dostávali placebo, a to jak v indukčním období (18,4 % vs. 6,0 %, $p < 0,001$), tak v udržovacím období (37,0 % vs. 18,5 % [mezi pacienty s odpovědí v 10. týdnu], $p < 0,001$). Výskyt klinické odpovědi byl také významně vyšší u ozanimodu než u placeba během indukce (47,8 % vs. 25,9 %, $p < 0,001$) i udržování (60,0 % vs. 41,0 %, $p < 0,001$). Všechny ostatní klíčové sekundární koncové ukazatele byly významně lepší při užívání ozanimodu ve srovnání s placebem v obou obdobích. Výskyt infekcí (jakékoli závažnosti) u ozanimodu byl podobný jako u placeba během indukční fáze a vyšší než u placeba během udržovacího období (Sandborn et al., 2021).

Studie STEPSTONE byla otevřená studie, v níž účastníci dostávali ozanimod v dávce 1 mg denně po dobu 12 týdnů. Prokázala klinicky významné zlepšení aktivity onemocnění u pacientů se středně až těžce aktivní Crohnovou chorobou. Snížení Bestova indexu aktivity Crohnovy choroby (index hodnotí 8 klinických ukazatelů aktivity choroby v posledním týdnu) bylo dosaženo u 66 % pacientů, přičemž remise CDAI bylo dosaženo u 46 % pacientů (Feagan et al., 2020). V současné době probíhá několik studií fáze III srovnávajících ozanimod

PRO VAŠE PACIENTY S RELAPS REMITENTNÍ ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU*

CHRAŇTE HO, NEŽ BUDE PRYČ

**SE ZEPOSII MÁTE SÍLU POMOCI PACIENTŮM
CHRÁNIT TO NEJCENNĚJŠÍ CO MAJÍ[†]**

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

► **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 zvládá[†]**

*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 ehancující 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 JW, 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 JW, 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 JW, 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 hydrochloridem 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 počínaje 8. dnem užívá dávka 0,92 mg jednou denně. Stejný režim eskalace dávky se doporučuje při přerušení léčby po dobu 1 nebo více dnů 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 Guillain-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. selegilin, fenelzin) s ozanimodem se nedoporučuje. V průběhu léčby ozanimodem a až 3 měsíce po léčbě může být očekávání 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 kojenců děti 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 gamaglutamyltransferázy (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 seznáme 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 u indikací 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.

s placebem u pacientů s Crohnovou chorobou (Lamb et al., 2020).

Ozanimod není jediným modulátorem S1PR, jehož použitelnost u IBD je testována; v klinických studiích se intenzivně zkoumají další nové molekuly, jako je amiselimod, etrasimod a mocravimod (Pérez-Jeldres et al., 2019).

Závěr

Ještě donedávna bylo nejčastěji používanou léčebnou strategií v České republice zahájení léčby přípravkem první linie a při známkách aktivity onemocnění přechod na přípravek druhé linie, který je považován za účinnější, často na úkor bezpečnosti a vyšších nákladů. Cílem této eskalační strategie bylo najít optimální účinnou léčbu při co nejmenším riziku. Dnes se u pacientů s klinickými nebo neuroradiologickými známkami vysoké aktivity onemocnění či přítomností negativních prognostických faktorů doporučuje účinnější DMT již od počátku léčby, aby došlo ke snížení poškození nervové tkáně, ke kterému může dojít, pokud

se potlačení zánětu opozdí. K významnému pokroku v léčbě RS došlo v České republice v roce 2022. Od tohoto data je možné indikovat u pacientů ve vyšším riziku léčbu antiCD20.

Dalším posunem v léčbě je příchod selektivních S1P modulátorů (ponesimod, ozanimod) do první léčebné linie. Nová generace selektivních S1P modulátorů byla vyvinuta s cílem dosáhnout dobré účinnosti a zároveň snížit bezpečnostní rizika. Tyto léky můžeme nyní indikovat již v časně fázi onemocnění, pokud pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky.

Ozanimod jako nejnovější S1P modulátor v léčbě RR RS díky své selektivitě přináší lepší bezpečnostní profil (nižší výskyt nežádoucích účinků při zahájení léčby i v jejím průběhu, nižší procento nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby, nižší riziko výskytu těžkých lymfopenií) a dále ukazuje příznivý vliv na potlačení úbytku mozkové tkáně.

Ozanimod také přináší další výhodu pro pacienty s duplicitním autoimunitním onemocně-

ním ze skupiny IBD. Aktuálně je již stanovena úhrada pro pacienty se středně těžkou či těžkou formou kolonoskopicky a biopsicky ověřené ulcerózní kolitidy, u kterých došlo k selhání terapie preparáty mesalazinem a kortikoidy, azathioprinem či merkaptopurinem a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Vzhledem k příznivým výsledkům klinických studií u Crohnovy choroby se předpokládá brzká indikace i u tohoto onemocnění.

Časně použití léků s vyšší účinností zlepšuje dlouhodobou prognózu pacienta s RS, zpomaluje progresi onemocnění a snižuje socio-ekonomické dopady nemoci. Cílem léčby by mělo být dosažení plné remise onemocnění. Ta je dnes definována konceptem „No Evidence of Disease Activity“ (NEDA-3). Jedná se nejen o klinickou stabilizaci choroby, ale také o stabilizaci na MR, kde nejsou přítomny známky zánětlivé aktivity. Možnost využití léků s vyšší účinností jako léků první volby by mohlo vést k dosažení tohoto konceptu u většiny pacientů léčených pro toto onemocnění.

LITERATURA

- Cohan S, Lucassen E, Smoot K, et al. Sphingosine-1-Phosphate: its pharmacological regulation and the treatment of multiple sclerosis: a review article. *Biomedicines*. 2020;8(7):227.
- Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):373-381.
- Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of o mod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-1033.
- Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of o mod 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.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
- Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):365-377.
- DeLuca J, Schippling S, Montalban X, et al. Effect of ozanimod on symbol digit modalities test performance in relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;48:102673.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(9):819-828.
- Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific

- effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-1047.
- Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a Phase 3 b, open-label study. *J Neurol*. 2014;261(2):267-276.
- Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859-873.
- Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y, et al. FTY720, a novel i suppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol*. 1998;160(10):5037-5044.
- Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124-1140.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):12631273.
- Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567.
- Lamb YN. Ozanimod: first Approval. *Drugs*. 2020;80(8):841-848.
- Novgorodov AS, El-Alwani M, Bielawski J, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor S1P5 inhibits oligodendrocyte progenitor migration. *FASEB J*. 2007;21(7):1503-1514.
- Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK Inhibitors and S1PR Agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod

- as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-1291.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1120-1129.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1754-1762.
- Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1778-1792.
- Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, doseranging, randomised, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):846]. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):756-767.
- Taylor Meadows K. Ozanimod (RPC1063) is potentially neuroprotective through direct CNS effects. ECTRIMS online library; 2021. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200838/kristen.r.taylor.meadows.ozanimod.28rpc106329.is.potentially.neuroprotective.html>. Accessed April 23, 2021.
- Taylor Meadows KR, Steinberg MW, Clemons B, et al. Ozanimod (RPC1063), a selective S1PR1 and S1PR5 modulator, reduces chronic inflammation and alleviates kidney pathology in murine systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193236.
- Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, et al. Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-Phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(8):988-996.

Mechanismus účinku efgartigimodu v léčbě generalizované formy myasthenia gravis (gMG)

Role autoprotilátek IgG v patogenezi gMG



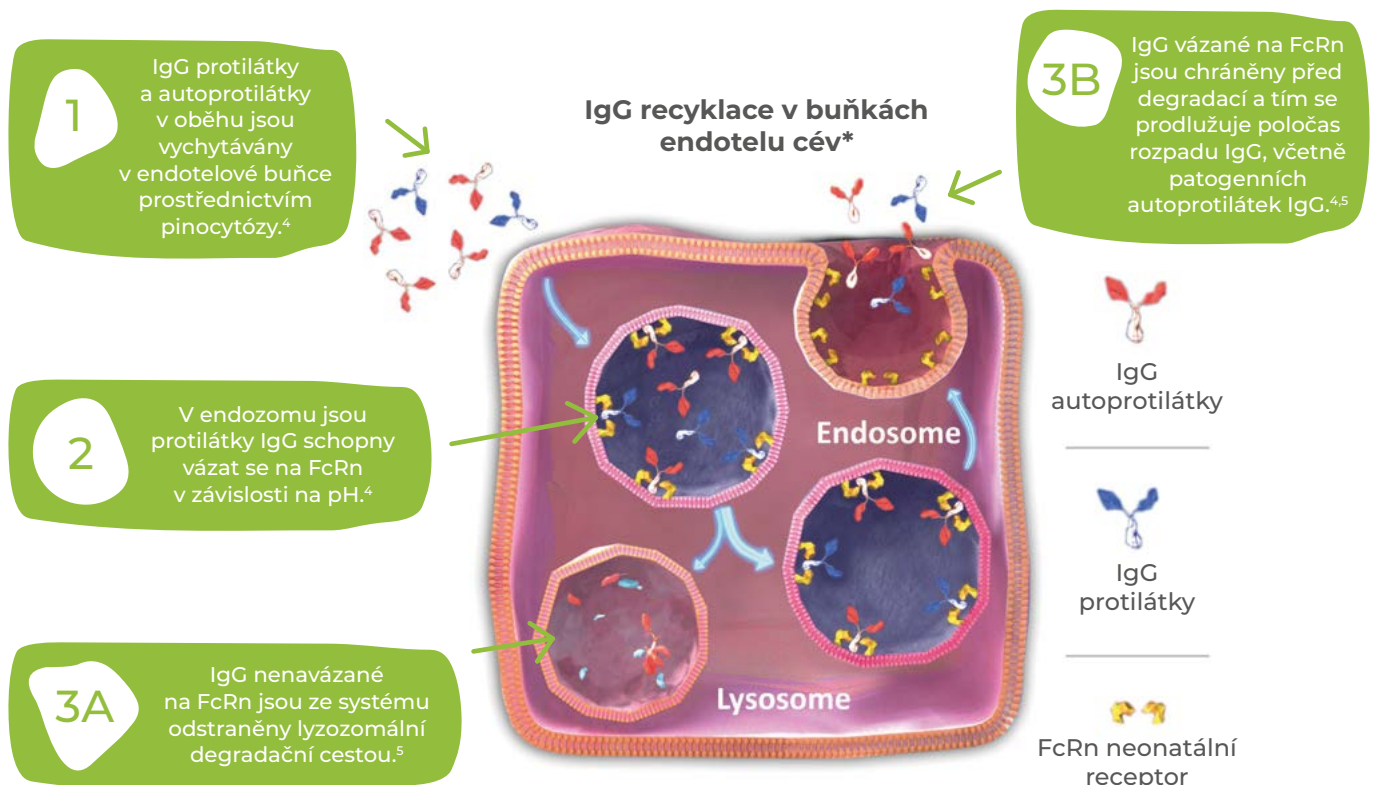
Generalizovaná myasthenia gravis je chronické, vysilující, IgG zprostředkované neuromuskulární autoimunitní onemocnění.¹⁻³

Autoprotilátky IgG snižují počet dostupných acetylcholinových receptorů (AChR) na neuromuskulárním spojení třemi různými mechanismy:^{1,2}

- 1) Blokování vazebného místa pro acetylcholin na AChR
- 2) Zesíťování a rychlá internalizace AChR
- 3) Komplementem řízené nervosvalové poškození

Patogenní IgG protilátky proti AChR jsou detekovatelné v séru ~85 % pacientů s gMG.²

Neonatální Fc receptor (FcRn) je zodpovědný za regulaci IgG⁴



Blokování recyklace IgG zprostředkované FcRn a degradace patogenních autoprotilátek, které poškozují nervosvalové spojení, je racionální strategií pro léčbu gMG⁶

* Recyklace IgG se vyskytuje i v jiných typech buněk (např. monocyty); pouze endotelové buňky jsou znázorněny pro ilustraci.

Vyvgart je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům (AChR).⁷

Zkratky: AChR = acetylcholinový receptor; AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; Fc = fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1); FcRn = Fc neonatální receptor; gMG = generalizovaná myasthenia gravis; IgA = imunoglobulin A; IgG = imunoglobulin G; ITP = imunitní trombocytopenie; SEM = standard error of the mean – směrodatná chyba odhadu průměru.

Reference: 1. National Organization for Rare Disorders (NORD). Myasthenia gravis. 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/myastheniagravis/> (last accessed November 2021); 2. Amato AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill; 2018. pp 3232–3239; 3. Gilhus NE. N Engl J Med 2016;375:2570–2581; 4. Ulrichs P, et al. J Clin Invest 2018;128:4372–4386; 5. Gable KL, Gupitill JT. Front Immunol 2020;10:3052; 6. Nelke C, et al. Neurotherapeutics. 2022 (Jan 7) doi: 10.1007/s13311-021-01175-7. [Epub ahead of print]. 7. Vyvgart EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Zkrácená informace o přípravku Vyvgart ▼

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** Přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:** **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myastenii gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace** – Imunizace během léčby efgartigimodem alfa nebyla studována. Všechny vakcíny mají být podány podle pokynů pro imunizaci a nejméně 4 týdny před zahájením léčby. U pacientů, u kterých probíhá léčba, se očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. **Imunogenita** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se váží na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa neměly žádný patrný vliv na klinickou účinnost nebo bezpečnost ani na farmakokinetiku a farmakodynamické parametry. **Léčba imunosupresiv a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zredukování nebo vysazení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté (≥1/10):** infekce horních cest dýchacích. **Časté (≥1/100 až <1/10):** infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená se záchvatem. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových produktů, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány skrz placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vázání na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převládá nad riziky. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 09/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

*Prosím, všimněte si změny v informacích o 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 na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Medison Pharma s. r. o.

Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

Kód materiálu: CZ-ARG-044-10/2023 | datum přípravy: 10/2023

Úrazy nervového systému elektrickým proudem a bleskem

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN¹, prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA²

¹Neurologická klinika, FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice

²Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FNKV, Praha

Při zásahu elektrickým proudem záleží na napětí, délce průchodu proudu, typu proudu a na tělesné lokalizaci. Zásah bleskem je vždy nebezpečný a je spojen s vysokou mortalitou. Může se jednat o přímý zásah, nepřímý zásah svedený z okolních struktur, či zásah zemními proudy. Ze struktur nervového systému bývají často poškozeny periferní nervy, ale také mozek, mícha, svaly. Poškození elektrickým výbojem jsou často těžšího stupně, jejich léčba je zdlouhavá, výsledná úprava poškozeného nervového systému nebývá dokonalá. Důležitá je proto prevence, a to u úrazů elektrickým proudem i úrazů způsobených bleskem.

Klíčová slova: elektrický výboj, blesk, poškození tkání, encefalopatie, neuropatie.

Electrical injury and lightning injury of the nervous system

When an electric shock occurs, it depends on the voltage, the length of the current, the type of current and where is the localization on the human body. A lightning strike is always very dangerous and connecting with a high mortality. A person can be affected by a direct hit, an indirect hit from surrounding structures, or a hit by ground currents. Nervous system can be damaged at the periphery (peripheral nerves), but also the brain, spinal cord, and muscles. Electric shock injuries are often of a more severe degree. The treatment is usually long-lasting. The final clinical outcome of the damaged nervous system is usually not perfect and may be incomplete. Prevention is therefore important, both for electric shocks and lightning injuries.

Key words: electric shock, lightning, tissue damage, encephalopathy, neuropathy.

Úvod

Úrazy elektrickým proudem či bleskem se naštěstí nevyskytují často a postižení nervového systému (mozku, míchy nebo periferních nervů) je poměrně vzácné.

Úrazy elektrickým proudem

V České republice tvoří elektrotrauma 3,4 % popáleninových údajů. Elektrotrauma je definováno jako poškození organismu při průchodu elektrického proudu. Poranění závisí na typu elektrického proudu (střídavý nebo stejnosměrný), na jeho napětí, intenzitě proudu i na odporu tkáně. Produkce tepla je v tkáni způsobena prů-

chodem elektrického proudu za daného odporu tkáně a za daný čas (Ševčík et al., 2014).

Poškození elektrickým proudem lze rozdělit do čtyř kategorií (Ševčík et al., 2014):

1. elektrický impuls, který vyvolá membránovou depolarizaci a tetanický stah svaloviny,
2. průchod elektrického proudu o vysokém napětí a intenzitě tkání s produkcí velkého množství tepelné energie s masivní termickou destrukcí tkáně,
3. sekundární traumata způsobená pádem z výšky či zlomeniny vzniklé na podkladě svalové kontrakce,
4. popáleniny.

Vysoké napětí nad 1 000 V vede často ke kardiopulmonální zástavě, převládá termické poškození kůže, měkkých tkání i hlubokých orgánů (crush syndrom).

Nízké napětí pod 1 000 V s převládajícími elektropolarizačními poruchami – poruchy srdečního rytmu, srdeční zástava, vyžadující monitorování nemocných včetně EKG (Horký et al., 2003).

Střídavý proud v domácnosti (50 Hz, 12–220 V) prochází napříč myokardem a může být příčinou fibrilace komor. Tetanická kontrakce svalů ruky vede k prodloužení kontaktu s vodičem, a tedy i časovou expozici elektrickému proudu. Postižený se nemůže



doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice
edvard.ehler@nempk.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):369–372

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2023

pustit předmětu pod proudem. Při intenzitách střídavého proudu do 75 mA je schopen zasažený uvolnit provokovaný stisk ruky – jedná se „uvolňovací proud“ (Ševčík et al., 2014).

Stejnoseměrný vysokonapěťový proud (více než 1 000 V) vyvolává vysokoenergetický náraz, který může zasaženého odmrstit od zdroje. Dochází k výrazným tepelným nekrózám svalů, kostí, orgánů (Ševčík et al., 2014).

Existují konkrétní situace, kdy typicky dochází k úrazu elektrickým proudem – kontakt s vodičem (domácí spotřebiče), zásah trojfázovým proudem (elektrický kotel či sporák), zásah výbojem proudu (elektrické vedení – přeskok výboje přes volný prostor). Při zásahu elektrickým proudem postižený nepříjemně vnímá elektrický výboj, následuje kontrakce svalů, pocit bolesti na kůži v místě zásahu a často i v hlubších strukturách. Charakter i stupeň poškození elektrickým proudem je závislý na kontaktu zasažené osoby s vodičem, ale rovněž na oblečení i obutí. Podomácku vyrobené elektrické přístroje (např. sekačky) jsou pro spotřebitele nebezpečné – nemají nezbytná ochranná zařízení a nesplňují bezpečnostní normy.

Úrazy elektrickým proudem jsou provázeny poraněním různých oblastí těla a různých systémů. K poškození tkání dochází při produkci tepla, při popálení kůže, průchodu elektrického proudu tkáněmi, poškozením buněčných membrán či poruchou elektrické aktivity orgánů (srdečního rytmu či řízení respirace). Elektrický oblouk způsobí popálení (zapálení oděvu), ale vzniká i poškození řady orgánů, např. ucha akustickou explozí („blast“). Vysoký odpor kostní tkáně a koster-ních svalů vede k nekróze kosti a k poškození svalů. Nekróza tkání, poškození arteriálního zásobení a rabdomyolýza často vyžadují amputaci, rozvíjí se kompartmentový syndrom a případně vzniká i selhání ledvin. Kritické je poškození v hloubce uložených tkání, jejich úprava je zdlouhavá a negativně ovlivňuje výsledný klinický stav (Stockly et al., 2020).

Úrazy elektrickým proudem postihují nejčastěji mladé muže. Ve velkých statistikách vedou k amputacím v 15–39 %. Neuropatie se objevují v 11–60 %. Při výskytu popálení je většinou nutné podstoupit několik chirurgických zákroků, aby došlo ke zhojení

popálených tkání (Stockly et al., 2020). Tyto komplikace ovlivňují fyzické i psychické funkce, prodlužují návrat do zaměstnání a snižují kvalitu života. Velmi často se vyvíjí posttraumatická stresová porucha a objevují se i depresivní stavy.

V mnoha kazuistikách i v obsáhlých přehledech se vyskytují přechodné nervové příznaky ihned po zásahu elektrickým proudem. Keraunoparalýza vzniká po zásahu bleskem (keraunos) a je charakterizována plegií dolních končetin (někdy všech 4 končetin), s poruchou citlivosti a přitom bez poruchy vědomí. Jsou přítomné také příznaky trvající delší dobu (míšň, mononeuropatie), ale objevují se choroby, které mohly být vyprovokovány zásahem elektrickým proudem, např. míšň degenerativní procesy. Vznikají akutní i opožděná poškození nervového systému. Při průchodu elektrického proudu mozkem se následně objevují různé intenzivní neuropsychologické syndromy. Závažné jsou také pády, které velmi často provázejí zásah elektrickým proudem (Nielsen et al., 2022).

Typy úrazů elektrickým proudem

Úrazy elektrickým proudem lze rozdělit na poškození výbojem střídavého či stejnosměrného proudu a na poškození bleskem. Jedná se o poškození centrální nervové soustavy a periferních nervů. Poranění mozku a míchy elektrickým výbojem je v literatuře spojováno se zvýšeným rizikem epilepsie, Parkinsonovy nemoci, amyotrofické laterální sklerózy, ale v současných přehledových sděleních nebyl prokázán vztah mezi zásahem elektrickým proudem a zvýšením rizika Parkinsonovy nemoci, ALS (amyotrofická laterální skleróza), roztroušené sklerózy či Alzheimerovy demence. Avšak časový vztah mezi elektrotraumatem a vznikem ALS syndromu není blíže definován (Sidique et al., 2003). Nielsen et al. nezjistili časový vztah mezi zásahem elektrickým proudem a rozvojem ALS a uzavírají, že se nejspíše jedná pouze o náhodnou koincidenci. Bylo však prokázáno zvýšené riziko vzniku migrény, závratí a epileptických záchvatů. V mnoha kazuistikách byl zásah elektrickým proudem dáván do souvislosti s bolestmi hlavy, zvýšenou únavností či s tremorem (Andrews et Reisner, 2017).

Zásah elektrickým proudem

Zásah elektrickým proudem může poškodit struktury periferní nervové soustavy (PNS). Často se vyskytují mononeuropatie i polyneuropatie, které jsou provázeny poruchou citlivosti, neuropatickou bolestí, parézou a atrofiemi svalů, autonomními příznaky. Poškození PNS se vyskytuje zejména u poranění proudem vysokého napětí. Z dalších parametrů je důležitý typ proudu, trvání zásahu proudem, rezistence zasažené tkáně, vlhkost prostředí (Nielsen et al., 2022).

Zásah bleskem

Jedná se o zasažení vysokonapěťovým stejnosměrným výbojem atmosférické elektřiny. Jde o velmi krátké (0,1–0,001 s) působení stejnosměrného proudu o napětí často přesahující 10⁶ voltů.

Riziko zásahu bleskem je malé a zvyšuje se v horách a v divočině (wilderness environment). Podle propočtů každou vteřinu dochází asi k 100 úderům blesku v rámci celé zeměkoule. Zasažení bleskem tvoří pouze 2–4 % všech úrazů proudem s vysokým napětím. Může dojít k přímému zásahu osoby bleskem. Jindy může jít o nepřímý zásah, např. výboj z nedalekého objektu (strom, stožár či drát, přenos z druhé osoby). Je možný i zásah zemními proudy, např. vstup přes jednu končetinu a výstup druhou končetinou. Přitom mohou být poraněny orgány, přes které je výboj přenášen, což je srdce, plíce, nervová soustava. Oběti zásahu bleskem mají vysokou mortalitu (10–30 %). U vážně zasažených osob se trvalé následky vyskytují ve vysokém procentu (76 %). V Německu je ročně poraněno bleskem asi 1 000 lidí. Celosvětově je ročně 24 000 úmrtí a 240 000 poranění po zásahu bleskem. V rozvinutých zemích došlo v průběhu posledních desítek let k podstatnému snížení incidence zásahu bleskem. Snížila se intenzita práce osob na polích a v terénech exponovaných bouřím a bleskům. Došlo sice ke zvýšení rekreační aktivity ve volné přírodě, ale rovněž se podstatně zvýšila informovanost o nebezpečí zásahu bleskem, o racionální prevenci zásahu bleskem a o chování v průběhu bouřky.

Ströhle et al. (2018) uvádějí retrospektivní analýzu poranění bleskem v rakouských Alpách v průběhu 10 let (2005–2015). Za toto

období bylo rakouskou horskou policií evidováno 109 168 ošetřených pacientů. Bleskem byly zasaženy 64 osob, z nich bylo 54 mužů. Čtyři osoby zemřely na místě zásahu. Dva z nich byli lovci, kteří byli zasaženi stejným bleskem. Celkem 63 osob bylo zasaženo bleskem při rekreační aktivitě, a to turisticé a horolezectví (54), při jízdě na horském kole (6), při lovu zvěře (3). Pouze jeden člověk byl zasažen při těžbě dřeva. Všechny 64 osob bylo zasaženo v červnu až srpnu a téměř polovina (46,9 %) v sobotu či v neděli, zejména mezi 12–22 hodinou (95,3 %).

Gasser (2022) uvádí výsledky retrospektivní analýzy zásahu bleskem ve švýcarských Alpách za období 12 let (2009–2020). Data byla získána z různých organizací – horské služby, záchranné letecké služby, z registru švýcarského alpského klubu. Za 12leté období bylo zachráněno horskou službou 4 687 alpinistů, ale také 11 125 horských turistů, 3 044 lyžařů (backcountry skiers). Mezi horskými turisty se vyskytlo 15 poranění bleskem. Mezi lyžaři se nevyskytl žádný zásah bleskem. Téměř všechna poranění bleskem byla v letním období a pouze po jednom případě v září a listopadu. Největší význam v prevenci zásahu bleskem má přesné plánování túry, sledování předpovědi počasí, konzultace počasí s tíží túry na chatě před výstupem. Při zastižení bouří v horském terénu je nutné racionální chování s výběrem míst, kde je zásah bleskem nejméně pravděpodobný. Nacvičená kardiopulmonální resuscitace v horském terénu má velkou šanci na úspěch. V tabulkách 1 a 2 uvádíme klasifikaci poškození elektrickým proudem a bleskem na podkladě rozvoje příznaků (Tab. 1) a na podkladě poškozené anatomické struktury (Tab. 2) (volně dle Andrews et Reisner, 2017).

Postižení bazálních ganglií

Centrální syndromy mohou být spojeny s frakturou lebečních kostí. Bazální ganglia mají značnou dispozici k poškození elektrickým výbojem. Často jsou uváděny poruchy hybnosti jako následek zásahu elektrickým výbojem – parkinsonský syndrom, choreoatetóza, dystonie, myoklonus (Stockly et al., 2020).

Léze míšních motoneuronů

Poškození míšních motoneuronů se uvádí jako následek zásahu elektrickým proudem

Tab. 1. Klasifikace poškození elektrickým proudem a bleskem na podkladě rozvoje příznaků (volně dle Andrew et Reisner, 2017)

Typ potíží a příznaků	Jednotlivé příznaky
Bezprostředně vzniklé a přechodné příznaky	Keraunoparalýza Lichtenbergovy obrazce
Bezprostředně vzniklé a déletrvající příznaky	Hypoxická encefalopatie, intrakraniální krvácení, cerebrální infarkt, cerebelární příznaky, léze periferních nervů
Neurologické syndromy s výskytem po delší latenci (po zásahu proudem s vysokým napětím)	Léze motoneuronu s latencí dnů až roků – avšak podle současných názorů toto míšní poškození nemá charakter amyotrofické laterální sklerózy
Sekundární vzniklé syndromy (např. po „blast“ syndromu)	Intrakraniální hemoragie, barotrauma, ruptura bubínku, katarakta

Tab. 2. Klasifikace poškození elektrickým proudem a bleskem na podkladě poškozené anatomické struktury (volně dle Andrews et Reisner, 2017)

Poškozená tělesná struktura	Jednotlivé syndromy
Centrální syndromy	Mozková hemoragie či mozkový infarkt Encefalopatie (včetně hypoxické) Konvulze Poruchy hybnosti (movement disorders) – parkinsonský syndrom
Cerebelární syndromy	Ataxie trupu, končetin
Léze hlavových nervů	Lícni nerv, okohybné nervy, dysfonie/dysartrie
Léze autonomního systému	Komplexní regionální bolestivý syndrom Posturální hypotenze Cerebral salt wasting syndrom
Míšní syndromy	Transverzální myelopatie Poškození motoneuronů
Paralýzy	Keraunoparalýza Paraplegie, tetraplegie
Poruchy periferních nervů	Mononeuropatie, polyneuropatie, plexopatie
Poruchy senzitivní inervace	Různé lokalizace i rozsahu

(Lakshminarayanan et al., 2009). Vždy se zdůrazňovala dlouhá latence, po které došlo ke vzniku klinického syndromu. Po zásahu elektrickým proudem či bleskem se může vyskytovat postižení periferního motoneuronu nebo kombinace s lézí centrálního motoneuronu, avšak nejedná se o amyotrofickou laterální sklerózu. Toto postižení nesplňuje klinická ani elektrofyziologická kritéria MND/ALS (Awaji-Shima).

Postižení mozečku

Cerebelární syndromy vznikají často bezprostředně po zásahu. Suri a Vijayan (1978) popsali vojáka, který za bouře telefonoval po polním telefonem a byl přitom zasažen přes sluchátko do ucha. Následně se objevila mozečková porucha řeči a ataxie.

Postižení okohybných nervů

Projevují se diplopií, mydriázou, anizokorií, poruchou akomodace. Někdy se vyskytne Hornerův syndrom. Při očním vyšetření se často zjišťuje katarakta, která vzniká termickým poškozením čočky při výboji.

Porucha artikulace, fonace, abnormální pocity na jazyku se vyskytují při postižení dalších hlavových nervů. Kochleo-vestibulární poruchy se manifestují poruchou sluchu, tinnitem i závratěmi.

Autonomní poruchy

Autonomní dysfunkce se může projevit hypertenzí i výraznou hypotenzí až s nemožností vertikalizace a posazení. Poruchy elektrolytové rovnováhy vznikají na podkladě dysfunkce hypotalamu či hypofýzy.

Keraunoparalýza

Jde o přechodný syndrom, trvající většinou několik hodin. Jedná se o plegii končetiny, přes kterou procházel výboj. Předpokládá se lokalizovaný cévní spasmus. Končetina je chladná, bledá, na pohmat je bez pulzu. Může se proto zaměnit s kompartmentovým syndromem. Někdy se jedná o chabou či spastickou kvadruplegii. Zasažený člověk dobře vidí, paralýzu si uvědomuje, ale neslyší. Tento syndrom je však přechodný. Předpokládá se vliv masivního

uvolnění katecholaminů následkem úrazu (Ritenour et al., 2008).

Postižení periferních nervů a svalů

Poškození periferního nervového systému bývá ve formě léze několika nervů – např. *n. medianus*, *n. ulnaris*, *n. radialis* na paži. Na dolních končetinách bývá poškozen *n. femoralis* spolu s *n. ischiadicus*. Nejvýraznější periferní léze bývá v linii průchodu elektrického výboje. Léze nervů postupně regredují, avšak dlouhou dobu přetrvává atrofie svalů i únavnost (Nielsen et al., 2022).

Kognitivní poruchy

Neuropsychologické symptomy jsou velmi časté. V popředí bývají poruchy paměti (71 %), koncentrace (63 %) a ztráta duševní energie (50 %). Postiženo je učení a paměť, zejména na podkladě vnímání sluchových informací. O něco méně je postiženo zrakové vnímání. Neuropsychologickým vyšetřením bývá diagnostikována lehká až střední kognitivní porucha (Andrew et Reisner, 2017).

Závěr

Úrazy nervové soustavy elektrickým proudem se vyskytují zřídka. Vlastní poško-

zení nervové tkáně je závislé na typu proudu, délce expozice, na současném výskytu dalších poranění. Jedná se jak o akutní léze nervového systému (periferních nervů, míchy, mozku), tak o poruchy, které se rozvíjejí s delší latencí. Poranění bleskem se vyskytuje vzácně. Je spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou. Znalost výskytu těchto poranění a zhodnocení meteorologické situace je důležité pro prevenci poranění bleskem.

Práce byla podpořena výzkumným projektem UK Cooperatio 38 Neuroscience.

LITERATURA

1. Andrews CJ, Reisner AD. Neurological and neuropsychological consequences of electrical and lightning shock: review and theories of causation. *Neural Regeneration Research*. 2017;12(5):677-686. doi: 10.4103/1673-5374.206636.
2. Gasser B. Cases of lightning strikes during mountain-sports activities: an analysis of emergencies from the Swiss Alps. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(7):3954; <https://doi.org/10.3390/ijerph19073954>.
3. Horký K, et al. Lékařské repetitorium. Praha: Gallén; 2003:464-465.
4. Lakshminarayanan S, Chokroverty S, Eshkar N, Grewal R. The spinal cord in lightning injury: a report of two cases. *J Neurol Sci*. 2009;276(1-2):199-201.
5. Nielsen KJ, Carstensen O, Kaergaard A, et al. Neurological symptoms and disorders following electrical injury: A register-based matched cohort study. *PLoS ONE*. 2022;17(3): e0264857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264857>.
6. Ritenour AE, Morton MJ, McManus JG, et al. *Lightning injury: a review*. *Burns*. 2008;34(5):585-94.
7. Siddique N, et al. Degenerative motor, sensory, and autonomic disorders. In: Goetz CG: *Textbook of Clinical neurology*. Chicago: Saunders. 2003:759-785
8. Stockly OR, Wolfe AE, Espinoza LF, et al. The impact of

- electrical injuries on long-term outcomes: a burn model system national database study. *Burns*. 2020; 46(2): 352-359. doi: 10.1016/j.burns.2019.07.030.
9. Ströhle M, Wallner B, Lanthaler M, et al. Lightning accidents in the Austrian Alps – a 10-year retrospective nationwide analysis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2018;26:74. doi.org/10.1186/s13049-018-0543-9.
10. Suri ML, Vijayan GP. Neurological sequelae of lightning (A case report). *J Assoc Physicians India*. 1978;26:209-212.
11. Ševčík P, et al. *Intenzivní medicína*, Praha: Gallén. 2014:906-907.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

- **Bezpečnost vysoce účinných DMD v léčbě RS** – doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
- **Postavení selektivní imunorekonstituce v léčbě relabující RS** prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
- **Glymfatický systém CNS aneb lekce z neurobiologie na AAN 2022** MUDr. Jana Lízrová Preiningrová, Ph.D.
- **Poruchy chůze ve stáří** – MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
- **Změny kognice ve stáří: jak poznat, že stárneme normálně, a jak stárnout úspěšně** – doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.
- **Závratě a posturální instabilita ve stáří** – MUDr. Jiří Polívka, CSc., MUDr. Pavel Potužník, Ph.D., Ing. Jiří Polívka, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

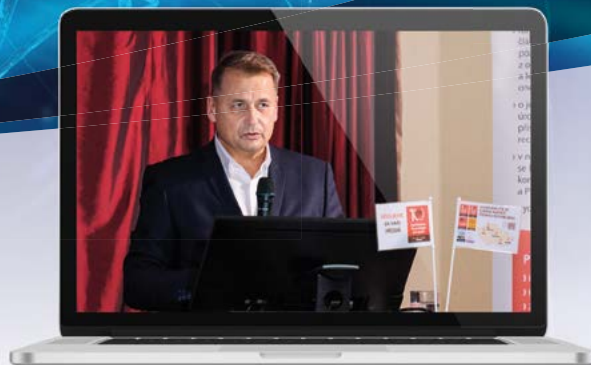
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
Neurologická klinika, FN Olomouc

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
červen 2023
až květen 2024
dostupný na
online.solen.cz





3. dny praktické neurologie

14.–15. 9. 2023
ÚSTÍ NAD LABEM

3. ročník Dnů praktické neurologie navštívilo téměř 100 odborníků



3. ročník Dnů praktické neurologie v Ústí nad Labem zahájili a všechny přítomné přivítali garantky odborného programu (zleva) **MUDr. Marta Vachová** a **MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA**, spolu s prof. **MUDr. Ivanem Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN**.



První čtvrtěční přednáškový blok věnovaný epileptologii byl jedním z těch, který vyvolal velkou diskuzi. Jedna z přednášek **MUDr. Hany Vacovské, Ph.D.**, přiblížila problematiku **SUDEP**, jejich rizikových faktorů a jak je důležité o této možné příčině úmrtí informovat pacienty i jejich blízké.



Přednáška doc. MUDr. Roberta Bartoše, Ph.D., přiblížila přítomným **teorie křížení drah**, zaměřila se na fylogenetické rozdíly ve stavbě mozku chobotnice, některých obratlovců a na to, že lidský mozek se od nich koncepčně vlastně neliší.



Zábavnou formou ukončily obě garantky čtvrtěční program odbornou soutěží **Neurologie letem světem**, v rámci které si zástupci každého týmu (zleva) **MUDr. Tomáš Bauer** a **MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA**, vyzkoušeli devítikolový test, který lékařům pomáhá určit úroveň neurologického postižení u pacientů s roztroušenou sklerózou.



Tradiční součástí námi pořádaných akcí pro praktické neurology je **soutěžní blok kazuistik**, který se svým sdělením o léčbě ataky roztroušené sklerózy **vyhrála MUDr. Pavlína Kuzmová** z Nemocnice v Teplicích. Všem přednášejícím tohoto bloku děkujeme za účast.



Děkujeme **platinovým partnerům** akce společností **Bristol-Myers Squibb, spol. s r. o.**, a **NOVARTIS, s. r. o.**, za podporu.



4. dny praktické neurologie
v Ústí nad Labem, 3.–4. 10. 2024

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Základní informace o akci

Termín: 14.–15. 9. 2023

Místo konání:

Clarion Congress Hotel v Ústí nad Labem

Účastníci: 96

Prezident:

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,
FCMA, FANA, FEAN

Garantky odborného programu:

MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA,
MUDr. Marta Vachová

Odborný program

- » Epileptologie
- » Varia
- » TOS — thoracic outlet syndrom
- » Základní principy uspořádání mozku u zvířat včetně člověka
- » Celoživotní dopad extrémního stresu na lidský mozek
- » Neurologie letem světem
- » Cévní mozkové příhody
- » Neurooftalmologie
- » Soutěžní blok kazuistik

Těšíme se na příští ročník Dnů praktické neurologie v Ústí nad Labem a na zajímavý program, který nám garantky připraví. Už teď se máme na co těšit.

PLATINOVÍ PARTNEŘI

Bristol Myers Squibb™

NOVARTIS

STŘÍBRNÝ PARTNER

MERCK

Děkujeme všem partnerům
za finanční spoluúčast na realizaci této akce.

Problematika řízení motorových vozidel u pacientů s Parkinsonovou nemocí

MUDr. Petr Holý^{1,2}

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

²Ústav soudního lékařství a toxikologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Parkinsonova nemoc (PN) je velmi častým progresivním onemocněním a řízení motorového vozidla je náročná a komplexní činnost, která vyžaduje souhru kognitivních a psychomotorických funkcí, správné plánování, dobrou paměť, pozornost a koordinaci oko-ruka-noha. Rozhodnutí o nezpůsobilosti řídit motorové vozidlo má pro pacienta zásadní význam, mějme ale na paměti i bezpečnost silničního provozu. Pacienti s PN mají vyšší výskyt kognitivních poruch a na řízení se rovněž podílí postižení hybnosti. Dalším problémem je výskyt nadměrné denní spavosti, která může být potencována medikací. Měli bychom se cíleně na denní spavost ptát. V současnosti neexistují jednotná právní kritéria, kterými bychom se mohli řídit.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, nadměrná denní spavost, řízení motorových vozidel.

Fitness to drive in Parkinson's disease: current issues

Parkinson's disease (PD) is a very common progressive disease and driving is a demanding and complex activity that requires the interplay of cognitive and psychomotor functions, good planning, memory, attention and eye-hand-foot coordination. The decision to be unable to drive is of paramount importance to the patient, but we must also keep road safety in mind. Patients with PD have a higher incidence of cognitive impairment and impaired mobility is also involved in driving problems. In addition, the incidence of excessive daytime sleepiness, which can be potentiated by medication, is a problem. Daytime sleepiness should be specifically asked about. At present, there are no uniform legal criteria to follow.

Key words: Parkinson's disease, excessive daytime sleepiness, driving.

Úvod

Řízení motorového vozidla je náročná a komplexní činnost, která vyžaduje souhru smyslového vnímání, motoriky a kognitivních funkcí. Jde o důležitou součást života pro velkou část dospělé populace. Rozhodnutí o schopnosti či neschopnosti řídit dál motorové vozidlo má pro nemocného člověka zásadní význam, protože pro pacienty se zdravotními problémy, zejména hybnými potížemi, může jít o jedinou možnost, jak si udržet nezávislost a soběstačnost. Musíme mít ale

na paměti i bezpečnost silničního provozu, která nesmí být rizikovým řidičem ohrožena.

Parkinsonova nemoc (PN) je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním s prevalencí 35,5/100 000 u žen a 61,2/100 000 u mužů po 40. roce věku (Hirsch et al., 2016).

Vzhledem k tomu, že PN je progresivní onemocnění, které je obvykle spojeno s fyzickým (motorické postižení) a psychickým (kognitivní poruchy, případně i psychotické projevy) postižením, je nasnadě se zaměřit na

otázku způsobilosti k řízení motorových vozidel. V české literatuře je velmi málo zmínek o této problematice a dva přehledové články, které se zabývaly řízením motorových vozidel u pacientů s PN, jsou z roku 2004 (Bareš, 2004) a 2010 (Svátová, 2010).

Klinické projevy

Klinické projevy PN lze rozdělit do dvou základních skupin – motorických a non-motorických, které se objevují již v pre-motorickém období a některé příznaky jako



MUDr. Petr Holý

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
petr.holy@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):374-378

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2023

hyposmie, porucha chování v REM (Rapid Eye Movement) spánku (RBD) či deprese mohou až o více než dekádu předcházet motorické příznaky onemocnění (Chaudhuri et Naidu, 2008). PN významně ovlivňuje kvalitu života jak motorickými, tak zejména non-motorickými příznaky.

Mezi neuropsychiatrické příznaky patří deprese, úzkost, apatie a kognitivní poruchy. Vliv na řízení motorových vozidel mají poruchy kognice, které jsou velmi častým příznakem pozdní fáze onemocnění a postihují až 80 % pacientů s PN (Aarsland et al., 2003). Většinou se jedná o dysexekutivní syndrom (Dubois et Pillon, 1997), visuospaciální či visuoperceptuální deficit (Uc et al., 2005). V simulátorech byla zjištěna prodloužená reakční doba a tím i prodloužení brzdné dráhy u pacientů s PN (Lings et Dupont, 1992).

Dalším okruhem non-motorických projevů jsou poruchy spojené se spánkem jako nespavost, nadměrná denní spavost či porucha chování v REM spánku (RBD). Dvě studie zjistily větší subjektivní ospalost u pacientů s PN a RBD ve srovnání s pacienty bez RBD (Poryazova et al., 2013; Rolinski et al., 2014). Nadměrná denní spavost je u pacientů s PN častá a postihuje 20–60 % pacientů (Chahine et al., 2017). Další rozsáhlá studie prokázala nadměrnou denní spavost u 43 % pacientů s PN ve srovnání s 10 % kontrol, přičemž ospalost byla častější u pacientů s PN a vyšším věkem, vyšší dávkou dopaminového agonisty, závažnějšími projevy onemocnění, autonomní dysfunkcí a psychiatrickými příznaky (Verbaan et al., 2008). Další studie ukázala, že ESS (Epworth Sleepiness Scale; Epworthská škála spavosti) a průměrné denní dávky ekvivalentů levodopy byly prediktory epizod spánku při řízení, zatímco závažnost onemocnění a jednotlivé dopaminergní látky nikoli (Brodsky et al., 2003). Dle jiné studie se denní spavost u pacientů s PN s délkou onemocnění zvyšuje (11,8 % vs. 23,4 % po 5letém sledování) (Tholfsen et al., 2015). S vyšší mírou denní spavosti nejlépe koreluje mužské pohlaví, délka trvání PN a přítomnost úzkosti (Borek et al., 2006). Poruchy nočního spánku mohou přispívat ke zvýšené denní spavosti. Na této poruše se může podílet syndrom spánkové apnoe, který je ze spánkových poruch nejčastější a postihuje 20–60 % pacientů

s PN (da Silva-Junior et al., 2014). Dopady na nadměrnou denní spavost a tím i na schopnost řízení motorových vozidel je zřejmý a je nasnadě při suspekci na poruchu dýchání ve spánku tuto adekvátně řešit.

Pokud existují rozpaky ohledně přetrvávající nadměrné denní spavosti, pak lze provést test udržení bdělosti (MWT – Maintenance of Wakefulness Test, test udržení bdělosti). Toto vyšetření se ale u nás zatím rutinně u pacientů s PN neprovádí a nemá oporu ve studiích.

Dopady na schopnost řízení

Na počátku tisíciletí se otázkou bezpečnosti řízení zabýval Homann, analýza studií publikovaných mezi léty 1966–2002 nenašla dostatek důkazů k tvrzení, že pacienti s PN mají častěji dopravní nehody (Homann et al., 2003). Také se neprokázalo, že by nehodovost zvyšovaly „záchvaty“ spánku vyvolané dopaminergními léky (Homann et al., 2003). V následujících letech se ale začaly objevovat studie, které udávají, že pacienti s PN řídí v průměru méně bezpečně než zdraví jedinci (Meindorfner et al., 2005). Dle průzkumu v Německu 15 % řidičů s PN se v posledních pěti letech účastnilo a 11 % zavinilo aspoň jednu autonehodu (Meindorfner et al., 2005). Řízení se u pacientů s PN postupně zhoršuje, což vede k předčasnému ukončení řízení a případně ke zvýšenému riziku nehod (Ranchet et al., 2020). Retrospektivní studie zjistila, že pacienti ve 2. a 3. stadiu dle Hoehnové a Yahra (H & Y) měli významně vyšší riziko nehody ve srovnání se zdravými kontrolami. Nebyly však zjištěny žádné důkazy o zvýšeném riziku nehody u pacientů ve stadiu H & Y 1 (Dubinsky et al., 1991). Na druhé straně studie, která testovala schopnost navigace, prokázala, že chyby v navigaci a nižší bezpečnost řidičů souvisely u řidičů s PN spíše se zhoršením kognitivních a zrakových funkcí než s motorickou závažností jejich onemocnění (Uc et al., 2007).

V roce 1985 byl publikován model (Michon, 1985), podle kterého existují tři hlavní úrovně chování řidiče: strategická (např. plánování trasy), taktická (např. přizpůsobení rychlosti jízdy provozu a značkám) a operativní (např. udržování jízdního pruhu, dodržování bezpečného odstupu, předcházení kolizím). Z toho vyplývá, že motorické postižení, jako např. hypokineze, rigidita a třes, a dále schopnost kontrolovat

mrtvý úhel apod. mohou ovlivnit kvalitu řízení nebo brzdění. Bradykineze nebo akineze mohou vést k nedostatečně plynulým, nedostatečně silným, příliš pomalým nebo zcela chybějícím pohybům při řízení nebo brzdění. Kolísání stavu hybnosti se také odráží na schopnosti řízení motorového vozidla. Pacienti často tvrdí, že při řízení mají dobrou hybnost, ale jakmile zastaví, projevují se u nich příznaky off stavu a nejsou schopni vystoupit z auta. Studie, která si vzala za cíl vyvinout prediktivní modely pro výsledky řízení motorových vozidel u starších řidičů, poukázala, že významnými prediktory ukončení řízení jsou vyšší věk, horší výsledky v testech zrakové ostroty na blízko, horší citlivosti na kontrast, poruchy zorného pole a snížení složeného indexu celkových kognitivních schopností (Emerson et al., 2012). Větší týdenní počet ujetých kilometrů, vyšší vzdělání a „závažné“ chyby na silnici předpokládaly porušení pravidel silničního provozu (Emerson et al., 2012).

Při studiích v řidičských simulátorech byla u pacientů s PN zjištěna prodloužená reakční doba, větší nepřesnost řízení, pomalejší rychlost pohybu (Madeley et al., 1990; Lings et Dupont, 1992) a více kolizí než ve věkově odpovídajících kontrolních skupinách (Zesiewicz et al., 2002). Nejdůležitější problémy při řízení a prediktory neúspěchu v silničních testech byly obtíže při odbočování vlevo na křižovatkách, udržení jízdního pruhu při nízké rychlosti a přizpůsobení rychlosti při vysoké rychlosti (Devos et al., 2013). Klinické prediktory selhání byly vyšší věk, vyšší motorické postižení, podtyp posturální instability/poruchy chůze, zhoršená zraková ostrost, rychlost zpracování informací a pozornost (Devos et al., 2013). Dále horší výsledek predikovala exekutivní dysfunkce, zejména zhoršená aktualizace a mentální flexibilita (Ranchet et al., 2013).

Studie zkoumající důsledky nadměrné denní spavosti na řízení motorových vozidel u pacientů s PN ukázaly, že subjektivní ospalost predikuje horší výkon při řízení během rozptýlení (Uc et al., 2006) a předvídá pomalejší zpracování dat/reakční dobu i po korekci na ekvivalentní dávku levodopy (Naismith et al., 2011). Mezi 5 210 pacienty s PN s řidičským průkazem uvedlo 8 % pacientů náhlý nástup spánku během řízení a 28 % z nich mělo téměř nebo skutečně nehodu spojenou s tímto

usnutí (Meindorfner et al., 2005). U pacientů s PN je méně pravděpodobné, že budou přispůsobovat své chování na základě ospalosti, např. neupraví rychlost jízdy na základě ospalosti (Crizzle et al., 2013).

Terapie a řízení

Příznaky vyvolané léky, jako je spavost nebo specifické poruchy chování, mohou také ovlivnit schopnost řídit motorové vozidlo.

V příbalové informaci u preparátů s obsahem levodopy je upozornění, že tento léčivý přípravek má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. I při řádném dávkování může způsobovat epizody náhlého nástupu spánku, které mohou dokonce být bez předchozí ospalosti. V příbalové informaci je proto uvedeno, že je zapotřebí poučit pacienty, aby byli opatrní. V případě výskytu těchto epizod je třeba je poučit, aby se zdrželi činností, při kterých zhoršená pozornost může přivodit jim samým nebo ostatním riziko vážného zranění nebo úmrtí (např. řízení dopravních prostředků), dokud se tyto epizody vyskytují.

V roce 1999 byl publikován článek o nežádoucím účinku agonistů dopaminových receptorů pramipexolu a ropinirolu (Frucht et al., 1999). Jde o případy 8 pacientů s PN užívajících pramipexol a jednoho pacienta na terapii ropinirolem. Tito pacienti trpěli náhlými neodolatelnými „záchvaty“ spánku, usnuli při řízení a způsobili nehodu. U většiny z nich nedošlo před usnutím k žádným varovným známkám. Tyto záchvaty ustaly, když jim byly léky vysazeny. Toto zjištění prokázala i další studie (Tholfen et al., 2015). V souhrnu údajů o přípravcích pramipexol, ropinirol a rotigotin je uvedeno, že pacienti, u kterých se somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku vyskytla, se musí řízení vozidel nebo obsluhy strojů vyvarovat. Pro preparáty s pozvolným uvolňováním platí obdobná upozornění.

Zdá se, že hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation, DBS) subthalamického jádra může mít příznivý vliv na schopnost řídit vozidlo u pacientů s PN (Buhmann et al., 2014). Snížení schopnosti řídit u pacientů s PN autoři vysvětlují mimo jiné kvůli poškození implicitního procedurálního učení, plánování a aktualizace informací. Je ale možné, že dopad na zlepšení řízení je na vrub

snížené potřebě dopaminergní medikace. Zkušenosti z praxe ovšem přináší situace, že pacienti po implantaci spíše přestávají řídit motorová vozidla.

V terapii nadměrné denní spavosti byl v minulosti u pacientů s PN zkoušen modafinil s ambivalentními výsledky. Ve dvou studiích byl prokázán pokles spavosti na dávce 100–200 mg/den (Hogl et al., 2002; Adler et al., 2003), ale větší dvojité slepé placebem kontrolovaná studie nezjistila významné zlepšení ve škále ESS nebo v testu MSLT (Multiple Sleep Latency Test; test mnohočetné latence usnutí) (Littner et al., 2005; Ondo et al., 2005). Rovněž terapie oxybátem sodným v našich podmínkách není dostupná navzdory mírnému efektu na nadměrnou denní spavost u pacientů s PN (Ondo et al., 2008). V současné době se doporučuje u pacientů, kteří vyvinou zvýšenou denní spavost nebo dokonce imperativní spavost, snížit dávku agonisty dopaminových receptorů nebo převod na levodopu v ekvivalentní dávce.

Otázka způsobilosti k řízení motorových vozidel

Způsobilost k řízení motorových vozidel řeší Vyhláška č. 277/2004 Sb., ve znění pozdějších předpisů. V příloze 3 (nemoci, vady, nebo stavy, které vylučují nebo podmiňují zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel), v části VI. se hovoří o nemocech, vadách nebo stavech nervové soustavy, které ovlivňují bezpečnost provozu na pozemních komunikacích a u kterých lze žadatele nebo řidiče uznat za zdravotně způsobilé k řízení motorového vozidla pouze na základě závěrů odborného vyšetření. Patří sem stavy spojené s nemocemi, úrazy nebo chirurgickými zákroky, které ovlivňují centrální nebo periferní nervový systém a způsobují psychické, smyslové nebo motorické poruchy. Diagnóza PN mezi onemocněními uvedena není, avšak svým postižením pacienti tyto formulace splňují. Iniciální vyšetření provádí praktický lékař, který si v nejasných případech může vyžádat odborné vyšetření (nejčastěji neurologické, psychologické, oční nebo psychiatrické) nebo doporučit přezkoumání stavu pacienta v kratším časovém intervalu, například po půl roce. Čili na základě těchto informací lze říci, že praktický lékař může poskytnout vyjádření ohledně způsobilosti k řízení motorových vozidel u pacientů s lehčím postižením při PN. V případě těžšího

nálezu je nutné v případě hybného postižení neurologického vyšetření, v případě kognitivního postižení i vyjádření psychiatra. V § 6 vyhlášky Ministerstva zdravotnictví o stanovení zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel (vyhláška 277/2004 Sb.) dává možnost na základě odborného vyšetření omezit způsobilost k řízení určitou jasně definovanou podmínkou. Tato je zapsána v hlášení o způsobilosti k řízení motorových vozidel (např. řízení pouze do určité vzdálenosti od domova, pouze ve dne, pouze s brýlemi/čočkami atd.).

Dne 1. 1. 2012 nabyla účinnosti navíc novela č. 297/2011 Sb. zákona č. 361/2000 Sb., o silničním provozu. V § 89a se píše, že lékař, který zjistí, že pacient není způsobilý k řízení motorových vozidel nebo je způsobilý k řízení s určitou podmínkou, je povinen o této skutečnosti neprodleně informovat obecní úřad s rozšířenou působností příslušný podle obvyklého bydliště. V minulosti byl zmocněn tato rozhodnutí vykonávat pouze praktický lékař, závodní lékař nebo posudkový lékař. Od této novely tato povinnost přísluší jakémukoliv lékaři. Právní oddělení lékařské komory ČR vydalo stanovisko, že tato povinnost se týká lékaře pouze v případě, kdy mu pacient prokazatelně sdělí, že je držitelem řidičského oprávnění. Povinnosti lékaře nicméně není tuto informaci zjišťovat. Je doporučeno, aby pacient, který je posouzen jako zdravotně způsobilý k řízení, podepsal čestné prohlášení, že nezamlčel ošetřujícímu lékaři žádné informace, které by mohly ovlivnit posouzení způsobilosti k řízení. Toto prohlášení by mělo být součástí zdravotní dokumentace. Toto „Prohlášení posuzované osoby ke své zdravotní způsobilosti“ je v Příloze 1 Vyhlášky č. 277/2004 Sb. (Prohlášení posuzované osoby ke své zdravotní způsobilosti).

V současné době však neexistují jednotná právní kritéria, kterými by se mohli řídit osoby s PN a odborníci ohledně posuzování způsobilosti k řízení motorových vozidel. Řidičské schopnosti jsou většinou hodnoceny anamnesticky, někdy jsou použity záznamy z rejstříků řidičů a údaje pojišťoven o dopravních nehodách a pojistných událostech. Mezi klinická vyšetření, která mohou přispět, patří neurologické, psychologické a vyšetření zraku. Spíše výjimečně jsou pacienti testováni na simulátoru řízení, je jim měřena reakční doba nebo prováděny on-road testy na specializovaných pracovištích (Svátová,

2010). Zákon č. 411/2005 Sb., konkrétně § 87a stanovuje, že dopravně psychologické vyšetření (speciální vyšetření psychologem či klinickým psychologem) je povinné u držitele řidičského oprávnění skupin C, C + E a C1 + E, dále u držitele řidičského oprávnění skupin D a D + E a podskupin D1 a D1 + E. Zákon nezmiňuje držitele oprávnění skupiny A a B, se kterými se setkáváme v praxi nejčastěji. Je možné na vyšetření odeslat pacienta s PN, u kterého váháme, zda jeho stav již nedovoluje řízení. Dopravně psychologické vyšetření vychází z Manuálu doporučených psychodiagnostických metod pro vyšetřování a posuzování psychické způsobilosti k řízení motorových vozidel, který vydalo v roce 2010 Ministerstvo dopravy. Tento manuál obsahuje doporučené vyšetřovací metody, které ale nejsou specifické k diagnóze posuzovaného jedince. V rámci vyšetřovací baterie se zde uplatňují především testy na reakční čas, pozornost, periferní vidění, paměť, inteligenci, pozornost a senzomotorickou koordinaci.

Jiné situaci čelí pacienti, kteří jsou profesionálními řidiči (bod 1 odstavce VI). Zde jsou uvedeny nemoci nervové soustavy, které vylučují zdravotní způsobilost k řízení, kde rovněž není uvedena PN, ale pro skupinu řidičů – profesionálů vylučují zdravotní způsobilost k řízení hyperkineze jakýchkoliv příčin čili i v rámci PN.

Náležitosti lékařského posudku jsou obsaženy v § 42 zákona č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách. Není žádný oficiální tiskopis a lékař může sdělit dopisem posudkový závěr, tedy že pacient podle odborného nálezu lékaře není způsobilý k řízení motorových vozidel, popřípadě je způsobilý k řízení motorových vozidel jen s podmínkou, kterou je třeba konkretizovat. V dopise musí být identifikační údaje pacienta. Většina zdravotnických zařízení má pro tento případ svůj tiskopis (využívaný v případech pacientů po epileptickém záchvatu nebo se spánkovou problematikou). Tento dokument je potřeba odeslat na příslušný obecní úřad obce s rozšířenou působností (podle bydliště) držitele řidičského oprávnění. Kopie přípisu pro obecní úřad by měla být založena do zdravotnické dokumentace a je pro lékaře důkazem, že svou povinnost splnil.

Lze se inspirovat z doporučení z jiných zemí. Uvedme si pro představu systém posuzování způsobilosti k řízení v Nizozemí. Tam

je doporučeno diskutovat tuto otázku již na začátku onemocnění, připomenout pacientovi morální povinnost hlásit změny svého zdravotního stavu, nejméně jednou ročně se dotázat na řidičské schopnosti. Stran vyšetření je tam k dispozici vyšetření zraku, motorických dovedností, citlivosti a poznávání, neuropsychologické vyšetření (pečlivě sestavená neuropsychologická testovací baterie, obsahující např. reakční časy a UFOV – Useful Field Of View test, test užitého zorného pole), simulátor jízdy, jízdní zkoušky na silnici s instruktorem. V Nizozemí se problematika centralizuje do Ústředního úřadu pro řidičské průkazy. Ten posuzuje způsobilost k řízení a schopnost řídit na základě lékařských informací poskytnutých ošetřujícími nebo vyšetřujícími lékaři. Zákony obsahují zvláštní oddíl pro progresivní neurologická onemocnění. Osoby s PN jsou způsobilé k řízení (motocykl, automobil a automobil s přívěsem), pokud neexistuje žádné relevantní tělesné nebo duševní postižení, které narušuje způsobilost k řízení motorových vozidel. Pokud existuje relevantní funkční omezení, může osoba s PN podstoupit rozsáhlý protokol včetně jízdní zkoušky.

Závěr

Závěrem lze říci, že ačkoliv schopnost řízení může být u pacientů s PN omezena jak motorickými a non-motorickými příznaky, tak vedlejšími účinky medikace, neexistuje v našich podmínkách žádný oficiální postup hodnocení způsobilosti. V současnosti je třeba pacienty posuzovat individuálně a v mnoha případech i interdisciplinárně (neurolog, psychiatr, psycholog, oftalmolog). Prvotní podezření vedoucí k hodnocení způsobilosti může pocházet od praktických lékařů. Ti si vyžádají zprávu od specialisty – neurologa, který by měl zhodnotit především tíži motorického postižení. Rovněž posouzení kognice alespoň screeningovými testy a v případě hraničního nálezu doplnění podrobnější baterie neuropsychologických testů by měl být standard v případě posuzování způsobilosti k řízení. V ČR není v současné době dostupné rutinní testování schopnosti řízení v simulátorech nebo přímo v provozu. V současné době je možno se obrátit v případě nejistoty na psychologa či klinického psychologa s možností dopravně psychologického vyšetření.

Je třeba se cíleně ptát na imperativní spánky během dne a dopad na řízení motorových vozidel nejen u pacientů, kteří užívají agonisty dopaminových receptorů (zejména pramipexol a ropinirol), ale otázka na spavost by měla být součástí kontrolních vyšetření i u pacientů na terapii levodopou. Otázkou zůstává, zda pacienty s PN již při první návštěvě skórovat rychlým screeningovým dotazníkem ESS a toto skórování opakovat v čase u pacientů užívajících agonisty dopaminových receptorů.

Bylo by žádoucí shodnout se na jednotné metodice posuzování schopnosti řízení u pacientů s PN. Na vzniku doporučeného postupu by se měli podílet neurologové a neuropsychologové se zkušenostmi s pacienty s PN, dále spánkoví specialisté a dopravní odborníci.

Vhodnými tématy k diskuzi nad doporučeními by mohlo být:

- posouzení hybného postižení a jeho dopad na řízení (významná hypokineze či tremor, freesingy...),
- posouzení kognitivního postižení (screeningové testy, spolupráce s neuropsychology...),
- posouzení problematiky náhlé spavosti (testování škálou ESS),
- širší využívání dopravně psychologického vyšetření a tvorba konsenzu vyšetřovacího protokolu pro pacienty s PN,
- využívání možností způsobilosti řízení motorových vozidel s podmínkou (vzdálenost od domova k lékaři/na nákup/za službami, omezení řízení na silnicích vyšší třídy...),
- vytvoření pracovní skupiny složené z neurologů, neuropsychologů a psychiatrů a diskuze nad konkrétními doporučeními.

Velké poděkování patří profesorovi Evženu Růžičkovi a profesorovi Janu Rothovi za podnětné připomínky k této problematice.

Podpořeno projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkumným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience; projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.

LITERATURA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387-392. doi:10.1001/archneur.60.3.387.
2. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, et al. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(3):287-293. doi:10.1002/mds.10390.
3. Bareš M. Zvýšená denní spavost a ataky náhlého usnutí u pacientů s Parkinsonovou nemocí: nadešel čas na všeobecný konsenzus ohledně způsobilosti řízení motorových vozidel? *Neurol. praxi*. 2004;1:36-38.
4. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Mood and sleep in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):958-963. doi:10.4088/jcp.v67n0613.
5. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, et al. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord*. 2003;18(6):668-672. doi:10.1002/mds.10429.
6. Buhmann C, Maintz L, Hierling J, et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on driving in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(1):32-40. doi:10.1212/01.wnl.0000438223.17976.fb.
7. Crizzle AM, Myers AM, Roy EA, et al. Drivers with Parkinson's disease: are the symptoms of PD associated with restricted driving practices? *J Neurol*. 2013;260(10):2562-2568. doi:10.1007/s00415-013-7017-9.
8. da Silva-Junior FP, do Prado GF, Barbosa ER, et al. Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep Med Rev*. 2014;18(2):173-178. doi:10.1016/j.smrv.2013.04.005.
9. Devos H, Vandenbergh W, Tant M, et al. Driving and off-road impairments underlying failure on road testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):1949-1956. doi:10.1002/mds.25701.
10. Dubinsky RM, Gray C, Husted D, et al. Driving in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41(4):517-520. doi:10.1212/wnl.41.4.517.
11. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997;244(1):2-8. doi:10.1007/pl00007725.
12. Emerson JL, Johnson AM, Dawson JD, et al. Predictors of driving outcomes in advancing age. *Psychol Aging*. 2012;27(3):550-559. doi:10.1037/a0026359.
13. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999;52(9):1908-1910. doi:10.1212/wnl.52.9.1908.
14. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, et al. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300. doi:10.1159/000445751.
15. Hogl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. 2002;25(8):905-909. doi:10.1093/sleep/25.8.905.
16. Homann CN, Suppan K, Homann B, et al. Driving in Parkinson's disease – a health hazard? *J Neurol*. 2003;250(12):1439-1446. doi:10.1007/s00415-003-0239-5.
17. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev*. 2017;35:33-50. doi:10.1016/j.smrv.2016.08.001.
18. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 5:33-38. doi:10.1007/s00415-008-5006-1.
19. Lings S, Dupont E. Driving with Parkinson's disease. A controlled laboratory investigation. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(1):33-39. doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb08050.x.
20. Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1):113-121. doi:10.1093/sleep/28.1.113.
21. Madeley P, Hulley JL, Wildgust H, et al. Parkinson's disease and driving ability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(7):580-582. doi:10.1136/jnnp.53.7.580.
22. Meindorfner C, Korner Y, Moller JC, et al. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord*. 2005;20(7):832-842. doi:10.1002/mds.20412.
23. Michon JLE, Schwing RC (Eds.). Human behavior and traffic safety. New York: Plenum Press. 1985;485-520 s. ISBN 0306422255.
24. Naismith SL, Terpening Z, Shine JM, et al. Neuropsychological functioning in Parkinson's disease: differential relationships with self-reported sleep-wake disturbances. *Mov Disord*. 2011;26(8):1537-1541. doi:10.1002/mds.23640.
25. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, et al. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1636-1639. doi:10.1136/jnnp.2005.065870.
26. Ondo WG, Perkins T, Swick T, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1337-1340. doi:10.1001/archneur.65.10.1337.
27. Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(1):55-59 A. doi:10.5664/jcs.m.2340.
28. Prohlášení posuzované osoby ke své zdravotní způsobilosti. [Cit. 1. 3. 2021]. Dostupné na: https://www.zakonyprolidi.cz/disk/cs/file/2004/2004c089z0277_2015c110z0271p001u001.pdf.
29. Ranchet M, Devos H, Uc EY. Driving in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):141-148. doi:10.1016/j.cger.2019.09.007.
30. Ranchet M, Paire-Ficout L, Uc EY, et al. Impact of specific executive functions on driving performance in people with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):1941-1948. doi:10.1002/mds.25660.
31. Rolinski M, Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson PR, et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):560-566. doi:10.1136/jnnp-2013-306104.
32. Svátová J. Vliv Parkinsonovy nemoci na schopnost řídit motorová vozidla. *Interní Med*. 2010;12(4):205-208. doi:10.1007/s00415-010-1417-9.
33. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, et al. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(2):162-168. doi:10.1212/WNL.0000000000001737.
34. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2005;65(12):1907-1913. doi:10.1212/01.wnl.0000191565.11065.11.
35. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Driving with distraction in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(10):1774-1780. doi:10.1212/01.wnl.0000245086.32787.61.
36. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Impaired navigation in drivers with Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 9):2433-2440. doi:10.1093/brain/awm178.
37. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, et al. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):35-41. doi:10.1002/mds.21727.
38. Zesiewicz TA, Cimino CR, Malek AR, et al. Driving safety in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(11):1787-1788. doi:10.1212/01.wnl.0000035636.83680.c6.



5. NEURO- MUSKULÁRNÍ FÓRUM

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS

21.–22. 9. 2023

Hotel Kraskov
Třemošnice-Starý Dvůr

Neuromuskulární specialisté se ke konci září setkali v Hotelu Kraskov



Pro letošní ročník Neuromuskulárního fóra byl již podruhé zvolený osvědčený Hotel Kraskov.



5. ročník Neuromuskulárního fóra slavnostně zahájil a všechny přítomné přivítal prezident této akce **MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA**.



Letošní zářijový termín fóra přilákal **přes sedmdesát neuromuskulárních specialistů**.



Axiální myopatie a dropped head; Myopatie a poruchy dýchání ve spánku – přednášky prezentované předními odborníky na tuto problematiku **MUDr. Stanislavem Vohánkou, CSc., MBA**, a **doc. MUDr. Ivou Příhodovu, Ph.D.** (na fotografii) zahájily odborný program fóra.



Nejaktuálnější novinky v léčbě myasthenia gravis přítomným představil prezident fóra a příklady z praxe dokreslily problematiku, příspěvky přednesly **MUDr. Magda Horáková, MUDr. Jana Junkerová** a **MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.** (na fotografii).



Jednou z přednášek, která vyvolala diskusi nejen po svém skončení, ale i v kuloárech, bylo sdělení **doc. MUDr. Evi Vlčkové, Ph.D.**, „**Symptomatická a paliativní péče o pacienty s neuromuskulárními onemocněními**“.



Interaktivní přednášku o senzitivní ataxii zapojil do odborného programu všechny přítomné **MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.**, z Plzně.



Děkujeme **platinovému partnerovi společnosti sanofi-aventis, s. r. o.**, za podporu 5. ročníku Neuromuskulárního fóra.

Základní informace o akci

Termín: 21.–22. 9. 2023

Místo konání: Hotel Kraskov, Třemošnice

Účastníci: 72

Prezident:

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

Odborný program

- » Myopatie
- » Poruchy dýchání
- » Myasthenia gravis
- » Spinální muskulární atrofie
- » Onemocnění motorického neuronu
- » Paliativní a symptomatická péče
- » Amyotrofická laterální skleróza
- » Hereditární neuropatie
- » Senzitivní ataxie
- » Myotonie

**Těšíme se na vás na 6. ročníku
Neuromuskulárního fóra v roce 2025.**

SOLEN MEDICAL EDUCATION

PLATINOVÝ PARTNER

sanofi

ZLATÍ PARTNEŘI

Biogen

MEDISON

STŘÍBRNÝ PARTNER

Roche

Děkujeme všem partnerům
za finanční spoluúčast na realizaci této akce.

Fyzikální příčiny profesionálních neuropatií

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN¹, doc. MUDr. Pavel Urban, CSc.²

¹Neurologická klinika FZS Univerzita Pardubice a PKN, Pardubice

²Státní zdravotní ústav, Praha

Na podkladě fyzikálních příčin vznikají v pracovní zátěži mononeuropatie (úžinové syndromy i komprese periferních nervů) i polyneuropatie. Nejčastějším fyzikálním vlivem je přetížení, dále následuje expozice vibracím přenášeným na horní končetiny, ale také chlad, vlhko, nepříznivá pracovní poloha, tlak na nerv proti tvrdé podložce. Úžinové syndromy i zevní komprese periferního nervu vedou k ischemii fascikulů i jednotlivých axonů, k rozvoji edému, k poruše venózního odtoku, k vzestupu tlaku v úžině a nakonec i k fokální demyelinizaci či axonální lézi. Nadlimitní vibrace přenášené na horní končetinu vedou ke spasmům arterioli, k ischemii tkáně na akru HK, k poškození senzitivních a pak i motorických vláken a k rozvoji vibrační neuropatie. Důležité je klinické a elektrofyziologické zhodnocení. Následuje léčba a komplexní preventivní opatření.

Klíčová slova: úžinový syndrom, nadlimitní vibrace, fokální demyelinizace, kondukční studie.

Physical causes of occupational neuropathies

Mononeuropathies (entrapment syndromes and compressions of peripheral nerves) and polyneuropathies develop during occupational exposition on the ground of physical reasons. The most common physical impact is overload, followed by exposition to vibrations transmitted to upper extremities, then cold, humidity, unfavorable position in work, and pressure on the nerve against a hard structure. Entrapment syndromes and outer compressions of peripheral nerves lead to the ischemic changes of fascicles and single axons, to development of oedema, to failure of the venous outflow, to the increase of pressure in entrapment and lastly to the focal demyelination or axonal lesion. Over-limit vibration transferred via the upper extremity cause spasms of arterioli, leading to the tissue ischemia at the terminal structures of hand and fingers, to lesion of sensitive and later of motor nerve fibres and to the development of vibration neuropathy. Clinical and electrophysiological evaluation of these disorders is important. Treatment and the complex prophylactic measures follow.

Key words: entrapment syndrome, over-limit vibration, focal demyelination, conduction studies.

Úvod

Periferní neuropatie z fyzikálních příčin vznikají v souvislosti s dlouhodobým přetížením (při zevní kompresi nervů). Úžinové syndromy se vyskytují při vnitřní kompresi nervů anebo na podkladě poškození periferních nervů vibracemi přenášenými na horní končetiny. Tyto neuropatie nejčastěji vznikají při profesionální zátěži, a proto jsou spojeny s pracovní-lekářskou problematikou i soudkovou činností. A to je důvod, proč jsme se

rozhodli publikovat tuto práci zabývající se profesionálními neuropatiemi.

Kompresivní neuropatie horních končetin se vyskytují s vysokou prevalencí v obecné populaci. Například u syndromu karpálního tunelu (SKT) se celoživotní prevalence odhaduje na cca 10 % (u nemocných s diabetem prevalence SKT dosahuje až 84 %) (Schmid et al., 2020). Na jejich vzniku se mohou významně podílet některé fyzikální rizikové pracovní faktory, konkrétně jednostranná dlouhodobá

a nadměrná zátěž a expozice vibracím přenášeným na ruce při práci s vibrujícími nástroji či zařízeními (Bertin et al., 2020). Pokud jsou tyto faktory dominující příčinou vzniku onemocnění, mohou být takové případy uznány a následně odškodněny jako nemoc z povolání. Tuto možnost otevírají dvě položky seznamu nemocí z povolání: položka č. II. 7 („*Nemoci periferních nervů horních končetin charakteru ischemických nebo úžinových neuropatií při práci s vibrujícími nástroji a zařízeními*“) a položka

¹Seznam nemocí z povolání tvoří příloha k nařízení vlády č. 290/1995 Sb., ve znění pozdějších předpisů.



doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice
edvard.ehler@nempk.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):380-384

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2023

č. II.10 („*Nemoci periferních nervů končetin charakteru úžinového syndromu z dlouhodobého nadměrného jednostranného přetěžování s klinickými příznaky a s patologickým nálezem v EMG vyšetření, odpovídajícími nejméně středně těžké poruše*“). Tato onemocnění představují dlouhodobě nejčastější nemoci z povolání. Např. v roce 2019, před epidemií covidu-19, to bylo 33 %.

Hlavním profesionálně podmíněným úžinovým syndromem je syndrom karpálního tunelu (SKT). Na druhém místě je léze loketního nervu v oblasti lokte (UNE – ulnar nerve in elbow) a třetí místo zaujímá léze loketního nervu na zápěstí (UNW – ulnar nerve at wrist). Další profesionální úžinové syndromy se vyskytují vzácně (n. radialis v supinatorovém kanálu, n. tibialis za vnitřním kotníkem, n. fibularis s kompresí za hlavičkou fibuly, vzácně i plexus brachialis) (Jackson et al., 2019; Jepsen et al., 2015).

Patofyziologie profesionálně podmíněných kompresivních neuropatií

Úžinové syndromy jsou způsobeny kompresí periferních nervů při průchodu anatomicky definovanou úžinou. Z pracovních fyzikálních faktorů je pro jejich vznik nejdůležitější lokální přetížení, které má jednostranný, dlouhodobý a nadměrný charakter. Významně se spolupodílí vibrace přenášené na horní končetinu. Z dalších faktorů je důležitá dlouhodobá kontrakce svalů (nedochází k uvolnění a snížení tkáňového tlaku s úpravou cirkulace), nefyziologická poloha končetiny (flexe v lokti pro UNE), expozice chladu (Bertin et al., 2020), event. současné neurotoxické působení chemických látek (Roquelaure et al., 2020). Uplatnit se může rovněž zevní tlak na nerv v exponovaném úseku (UNE – kulič skla se opírá o loket ve flexi a s přímým tlakem na n. ulnaris). Dále se výrazně podílejí změny kostí a kloubů (hypertrofie, degenerativní změny), změny svalů (hypertrofie) a šlach (zvětšení objemu šlach v karpálním tunelu zvýší tlak, sníží klouzání šlach i n. medianus, omezí rozsah pohybu). Všechny tyto změny mohou vést ke vzniku bolesti – jak neuropatické, tak somatické.

Pro úžinové syndromy je typická intraneurální ischemie. V experimentálních

studiích bylo prokázáno, že při vzestupu extraneurálního tlaku již na 20–30 mmHg dochází k poruše intraneurální venózní cirkulace (Kanta et al., 2005). Kolísání tlaku v úžině je spojeno s poruchou prokrvení nervu. Klinicky se nejčastěji projevuje intermitentními paresteziemi (Phalenův test u SKT). Prolongovaná ischemie nervu vede k rozvoji edému, který se prokazuje při vyšetření ultrazvukem (UZ) a zvýšením intenzity signálu na MRI (Roquelaure et al., 2020). Déletrvajícím edém nervu je příčinou intraneurálních a extraneurálních fibrotických změn. Extraneurální fibrotické změny omezují klouzání nervu při pohybech končetiny (typicky pro n. ulnaris v lokti), což vede k omezenému pohybu nervu a mechanickému přetížení postiženého segmentu (Schmidt et al., 2020).

Prolongovaná ischemie nervu i jeho mechanické poškození vedou k lokálním demyelinizačním změnám. Při elektrofyziologickém vyšetření se lokální demyelinizace projeví snížením rychlosti vedení (u SKT – prodloužení DML – distální motorické latence), prodloužením trvání CMAP (sumačního svalového akčního potenciálu na podkladě desynchronizace signálu při různé rychlosti vedení různě postiženými nervovými vlákny), blokem vedení (parciálním). Současně s demyelinizačními změnami se objevují změny axonu, zejména na axonální membráně. Dochází ke snížení či zvýšení počtu iontových kanálů. Tyto změny vedou ke tvorbě ektopických potenciálů, které se projevují spontánní (a často elektrizující) bolestí. Tyto příznaky lze vyprovokovat Tinlovým manévrem. Při dlouhotrvající či opakované kompresi nervu dochází k degeneraci axonů. U úžinových syndromů bývají nejprve postižena silná senzitivní vlákna a později vlákna tenká, která mají vyšší rezistenci vůči kompresi. Nejprve je postižen jemný dotek, následuje pomalý rozvoj atrofií a paréza, nakonec je postiženo termické a algické cití. Podle některých recentních studií však mohou být tenká vlákna postižena dokonce dříve než vlákna silná (Wilder-Smith et al., 2003; Kyilloglu et al., 2007).

Na vzniku bolesti při úžinových syndromech se mohou podílet i zánětlivé změny – neuroinflammation. Tento zánět je charakterizován aktivací imunitních buněk v místech poškození axonu. Imunitní buňky uvolňují

zánětlivé mediátory, které vedou k poruše krevně-nervové bariéry a následně ke vzniku neuropatické bolesti. Kompresi periferního nervu a indukované zánětlivé změny postihují retrogradní i anterogradní axonální transport. Blokáda transportu vede ke zvýšené senzitivitě nervu na mechanické podněty. Zvyšuje se počet iontových kanálů v místě úžiny, změní se struktura nodální oblasti, což přispívá ke vzniku příznaků úžinové neuropatie (Wilder-Smith et al., 2003).

Diagnostika úžinových syndromů

V klinickém obraze je většinou v popředí bolest, kterou nemocný lokalizuje do oblasti úžiny a která se zvětšuje tlakem na úžinu. Bolest vyzařuje do inervační oblasti postiženého nervu (Newington et al., 2015). Může však propagovat i mimo dermatom (u SKT bývá extradermatomová lokalizace bolesti až v 70 % – do lokte, paže). Poklep na nerv v úžině vede k projekci distálně do dermatomu (Tinlovův příznak – při poklepu na karpální tunel se objeví až elektrizující bolest v I.–III. prstu). Při závažnější či déletrvajícím kompresi nervu se objevují další klinické příznaky. Zpočátku to jsou zánikové příznaky senzitivních vláken – hypestezie pro taktilní, algické, termické a vibrační cití, percepce posunlivých podnětů (pro dynamickou allodynii). Mohou se objevit i projevy léze autonomních vláken (u SKT – chladné či naopak teplé prsty, bledost prstů, vzácněji hypohidróza) (Newton et al., 2015). Pokud komprese nervu v úžině trvá, dochází k atrofii a paréze svalů. Ne všechny svaly bývají postiženy najednou. U SKT dojde nejprve k atrofii laterálního thenaru s parézou abdukce a opozice palce. Motorická vlákna pro 1. a 2. lumbrikální sval procházejí karpálním tunelem, avšak jsou umístěna v hloubi kanálu (čili mají větší rezistenci vůči ischemii), a tedy dochází k jejich poruše až podstatně později než u motorické větve pro thenar.

Na významu nabývá UZ vyšetření úžinových syndromů. Jedná se o neinvazivní a nebolestivé vyšetření s dosti vysokou senzitivitou. Stejně i MRI neurografie prokáže kompresi nervu v úžině, reakci nervu na chronickou kompresi (zvětšení průřezu) a doplní informaci o anatomických poměrech v úžině. MRI se používá ke znázornění proximálně ulo-

žených nervových lézí, UZ se častěji využívá pro léze lokalizované distálněji. Výhodou UZ je poměrně nízká cena, rychlost provedení a možnost rychlého srovnání s kontralaterální končetinou.

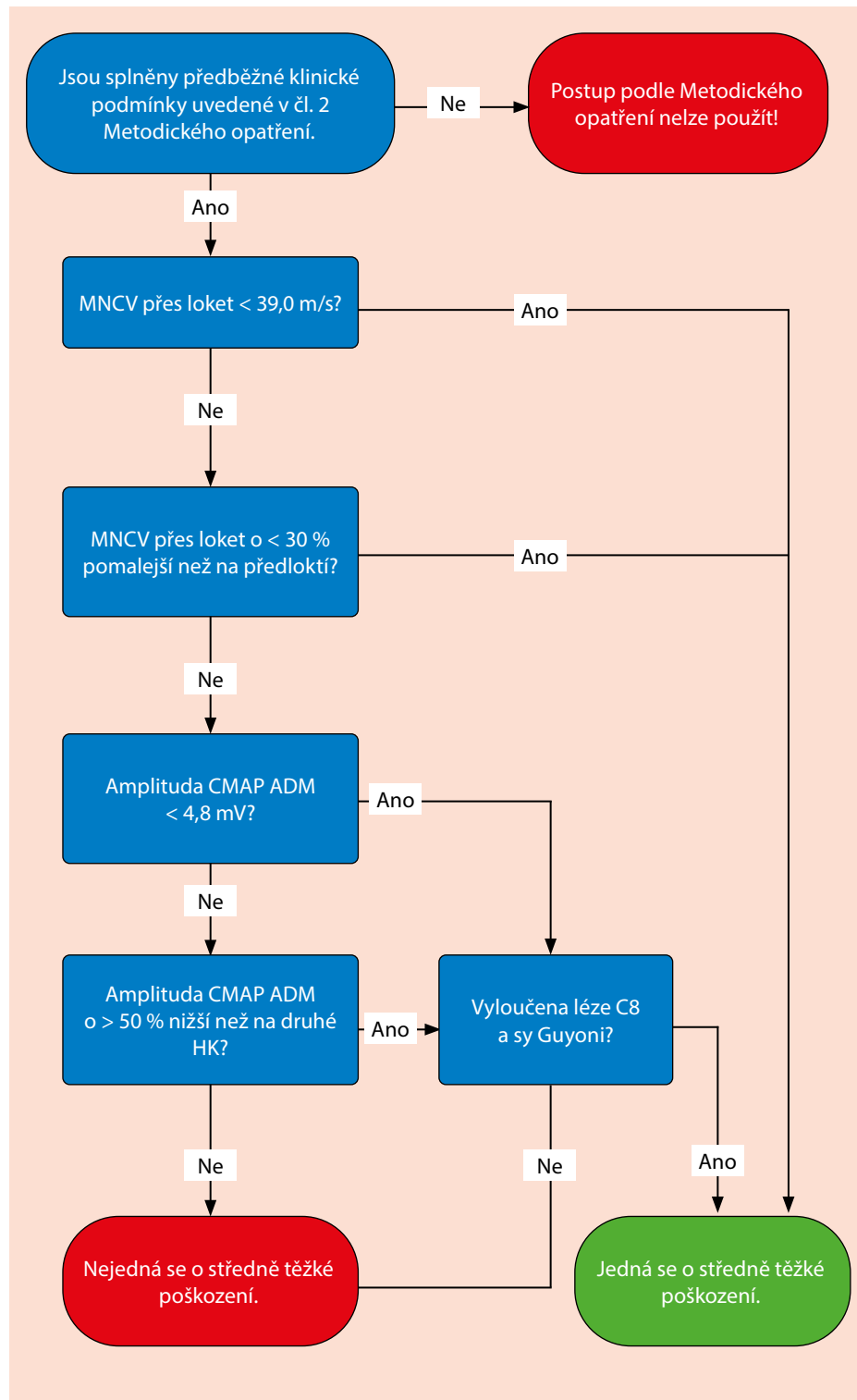
Zlatým diagnostickým standardem je elektrofyziologické vyšetření. Nejcitlivější metodou je kondukční studie senzitivních vláken, u nichž dochází velmi časně ke zpomalení vedení (na podkladě fokálních demyelinizačních změn), k prodloužení trvání a ke snížení amplitudy SNAP (senzitivního nervového akčního potenciálu). Při kondukčních studiích motorických vláken dochází u SKT k prodloužení DML, CMAP je polyfázický, delší a má nižší amplitudu. U těžkých SKT již není výbavný SNAP a ani CMAP pro laterální thenar. Přesto ještě v této fázi je výbavný CMAP pro 2. lumbrikální sval. Metoda 2LIO spočívá v porovnání latencí pro 2. lumbrikální sval a M. interosseus. Využívá se pro stanovení poruchy vedení v distálním úseku obou nervů. U SKT je latence CMAP pro 2. lumbrikální sval delší o 0,5 ms a více. Naopak u UNW je delší latence M. interosseus (Preston et Logigian, 1992).

Popsaná metodika elektrofyziologického vyšetření je shodná pro všechny kompresivní neuropatie bez ohledu na to, zda jsou, či nejsou profesionálního původu. U případů podezřelých jako možná nemoc z povolání přistupuje posouzení, zda byla splněna podmínka středního stupně závažnosti, kterou pro uznání nemoci z povolání požaduje legislativa.

Pro **syndrom karpálního tunelu** jsou kritéria středního stupně závažnosti stanovena metodickým opatřením Ministerstva zdravotnictví, které bylo zveřejněno ve Věstníku MZ, částka 10/2003. Podle tohoto opatření elektrofyziologický nále z izolovaného SKT odpovídá nejméně střednímu stupni závažnosti, jestliže z následujících kritérií jsou splněny body 1 a 4 a alespoň jeden z bodů 2 nebo 3:

1. SCV n. medianus od zápěstí k II. nebo III. prstu ≤ 38 m/s nebo nevýbavnost odpovědi,
2. DML n. medianus $\geq 5,3$ ms nebo nevýbavnost odpovědi,
3. nález abnormální spontánní aktivity typu fibrilací nebo pozitivních ostrých vln v jehlové EMG z m. APB nejméně ze dvou

Obr. 1. Algoritmus hodnocení středního stupně závažnosti poškození loketního nervu v lokti pomocí elektrofyziologických kritérií



- míst; současně tato aktivita chybí ve sva-
lech ruky inervovaných z n. ulnaris,
4. normální DML a normální SCV n. ulnaris
k V. prstu.

Pokud je rychlost vedení senzitivními vlákny n. medianus od zápěstí k II. nebo III. prstu 40–38 m/s a distální motorická latence n. medianus 4,9–5,3 ms, může

být případ uznán jako tzv. „ohrožení nemocí z povolání“.

Pro poškození ulnárního nervu v oblasti lokte jsou kritéria středního stupně závažnosti spolu s popisem předepsané standardní metodiky vyšetření uvedena v metodickém opatření Ministerstva zdravotnictví publikovaném ve Věstníku MZ částka 11/2011. Postup při hodnocení shrnuje algoritmus (Obr. 1).

Obr. 2. Protokol pro hodnocení středního stupně závažnosti poškození ulnárního nervu v lokti

Protokol EMG vyšetření provedeného v rámci posouzení poškození loketního nervu v lokti, u kterého vzniklo podezření, že se jedná o nemoc z povolání			
Jméno a příjmení pacienta:			Rodné číslo:
Odesílající oddělení pracovního lékařství:			
Jméno lékaře:			
EMG laboratoř:		Vyšetřující lékař:	
Datum vyšetření:			

Předběžné klinické podmínky	PHK	LHK
Je přítomen klinický obraz odpovídající poškození ulnárního nervu v lokti?		
Byla vyloučena polyneuropatie?		
Byla vyloučena kořenová léze C8?		
Byl vyloučen syndrom Guyonova kanálu?		

Hodnoty parametrů relevantních pro stanovení stupně závažnosti poškození ulnárního nervu v lokti zjištěné EMG vyšetřením, které bylo provedeno podle metodiky doporučené pro tento účel Metodickým opatřením MZ č. 11/2012	PHK	LHK
Koží teplota (°C)		
MNCV loketního nervu přes loket (m/s)		
MNCV loketního nervu na předloktí (m/s)		
Amplituda CMAP ADM (mV)		
V případě potřeby doplnění jehlové EMG – byla vyloučena kořenová léze C8?		

Závěr	PHK	LHK
Jsou splněna kritéria středního stupně závažnosti?		

Datum:

Razítko

Podpis

Pro zajištění standardního postupu hodnocení je k dispozici protokol, který vyplňuje vyšetřující elektromyografista.

Velmi významným podnětem při rozvoji úžinových syndromů jsou vibrace přenášené na ruce. Pro přenos vibrací z pracovního nástroje na horní končetiny je důležitý pevný úchop nástroje, ale také intenzita a frekvence vibrací, počet hodin denní expozice i celková expozice. Závažnost expozice vibracím se hodnotí dávkou vibrace a frekvenčním spektrem. Hranice škodlivosti je 2,8 m/s² po dobu 8 hodin. Nejnebezpečnější jsou frekvence mezi 8 Hz a 1 000 Hz.

Dlouhá a intenzivní expozice v ruce držením vibračním nástrojem je rizikovým faktorem pro rozvoj periferně neurogenních, vaskulárních i muskuloskeletálních poruch (Proud et al., 2003). Tento komplex příznaků se nazývá „hand-arm vibration syndrome“ (HAVS). HAVS se typicky projevuje hypersenzitivitou vůči chladu, který provokuje brnění a tupost. Z vaskulárních symptomů se nejčastěji vyskytuje intermitentní bolestivé zblednutí jednoho nebo více prstů. V anglické literatuře se to označuje jako VWF (vibration white fingers) (Dong et al., 2021), což je jedna z forem sekundárního Raynaudova fenoménu. Z neu-

rologických příznaků bývá přechodné brnění prstů, pocity píchání jehliček, parestzie či hypestzie. Bolesti a poruchy čítí jsou nejčastěji v inervační oblasti n. medianus, méně n. ulnaris. Hlavním patogenetickým mechanismem vibrační neuropatie jsou spazmy digitálních arterií. Na tomto základě se vyvíjí ischemická neuropatie s primárním postižením tenkých vláken a mechanoreceptorů.

Ke stanovení diagnózy vibrační neuropatie je nejdůležitější klinické zhodnocení. Vyšetření začíná strukturovaným pohovorem, kdy pomocí cílených dotazníků lze se značnou spolehlivostí zhodnotit potíže a příznaky pracovníka. Neurologické vyšetření je zaměřeno na testování vibrotaktilního čítí – stanovení prahu percepce vibrací na špičce ukazováku pro frekvence 31,5 Hz a 125 Hz. Taktilní čítí se testuje pomocí Semmes-Weinsteinova neurofilamenta na II. a V. prstu oboustranně.

Pro stanovení vibrační neuropatie je nezbytné neurofyzilogické vyšetření. Při vyšetření digitálních nervů senzitivními kondukčními studiemi se prokáže jak snížení amplitudy SNAP, tak i snížení SCV (rychlosti vedení senzitivními vlákny), a to pro všechny 3 nervy inervující ruku – n. medianus, ulnaris, radialis. Teprve při progredující distální neuropatii dochází k postižení motorických vláken, kdy se při motorických kondukčních studiích prokáže snížení amplitudy CMAP, prodloužené trvání CMAP a později prodloužení DML. U pracovníků, kteří jsou vystaveni nejen vibracím, ale i přetížení, se může prokázat postižení motorických vláken. Již v časném stadiu se nalézá prodloužení DML i snížení amplitudy CMAP, když ještě snížení SCV není tak výrazně vyjádřeno.

V praxi se využívá také chladový test. Horní končetiny se ponoří až po lokty do studené vody (10 °C) na dobu 10 minut. Pak se hodnotí zbarvení kůže, zblednutí a návrat normálního prokrvení. Další široce užívanou metodou je termografie. Při ní se měří teplota kůže na všech prstech před ochlazením a po chladovém stimulu. Pro hodnocení je podstatný časový návrat koží teploty na výchozí hodnotu, rychlost návratu a rozdíly mezi jednotlivými prsty.

Léčba a prevence

Léčba profesionálních kompresivních neuropatií se neliší od léčby případů neprofesionálních. U vibrační neuropatie se v terapii

zdůrazňuje nutnost udržovat dostatečnou teplotu tepelného jádra i za chladného počasí a pokud možno vyhnout se současněmu působení nadměrného chladu a vibrací (Mietinen et al., 1966). Z medikamentózní léčby se doporučují blokátory kalciových kanálů k zábraně vazokonstrikce. Mnozí autoři doporučují i pentoxyphyllin, který zlepšuje flexibilitu erytrocytů, a tím i tokové vlastnosti krve. Důležité jsou léky snižující agregabilitu trombocytů (kyselina acetylsalicylová či clopidogrel).

Mechanickému, jednostrannému a nadměrnému přetížení jsou vystaveni pracovníci v různých profesích – horníci, dělníci na montovacích pásech, kameníci, kuliči (sklární), nástrojáři, montéři a další. K přetěžování však může docházet i při sportovní

zátěži, při domácích pracích a koníčcích. Mezi profese s expozicí vibracím přenášeným na ruce patří zejména lesní dělníci, lamači, kameníci, brusíči, lisaři, zámečníci, nýtaři, vyrovnávači plechů, zubní laboranti, stavební dělníci. V léčbě profesionálních úžinových syndromů se užívají zcela podobné metody jako u neprofesionálních úžinových neuropatií. Na noc se doporučují extenční ortézy, při trvajících bolestech a paresteziích se podávají antirevmatika a případně se aplikuje obstrukce (n. medianus u syndromu karpálního tunelu). K případnému chirurgickému řešení úžinových syndromů se doporučuje vysadit z dané pracovní expozice na delší dobu a pak teprve při dlouhodobém přetrvávání je logické zvážit dekompresi nervu.

Nemoci z povolání jsou v podstatě preventabilní a nemělo by k nim dojít, pokud se expozice rizikovým faktorům udržuje na přípustné úrovni stanovené hygienickými předpisy (Bertin et al., 2020). Přetěžování horních končetin fyzickou prací je často možno odstranit pomocí různých technických opatření. V rámci prevence onemocnění z vibrací je nutno eliminovat intenzivní a dlouhodobé držení vibrujícího nástroje. Pro odpružení vibrujících nástrojů se užívají různé typy speciálních rukavic. Dále je nutno upravit pracovní režim, zkracovat dobu expozice střídáním pracovních činností. Pokud nemoc z povolání vznikne, je základním opatřením vyřazení pacienta z expozice, do níž se většinou nemůže vrátit ani po uzdravení, protože hrozí recidiva onemocnění.

LITERATURA

1. Bertin M, Nguyen THA, Bonvallet N, et al. Occupational co-exposure to biomechanical factors and neurotoxic chemicals in a representative sample of French employees. *J Occup Health*. 2020;62:e12090. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12090>.
2. Dong RG, Wu JZ, Xu Xueyan XS, et al. A review of hand-arm vibration studies conducted by US NIOSH since 2000. *Vibration*. 2021;4(2):482-528. doi:10.3390/vibration4020030.
3. Jackson JA, Olsson D, Burdorf A, et al. Occupational biomechanical risk factors for radial nerve entrapment in a 13-year prospective study among males construction workers. *Occup Environ Med*. 2019;76:326-331. doi:10.1136/oemed-2018-105311.
4. Jepsen JR. Brachial plexopathy: a case-control study of the relation to physical exposures at work. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2015;10:14 doi:10.1186/s12995-015-0054-9.
5. Kanta M, Ehler E, Hosszú T, et al. Měření tlaků v karpálním

- tunelu při operacích syndromu karpálního tunelu. *Rozhl. Chir*. 2005;84(5):253-257.
6. Kiyioglu N. Sympathetic skin response and axon counting in carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24:424; author reply 424.
7. Miettinen L, Ryhänen J, Shiri R, et al. Work-related risk factors for ulnar nerve entrapment in the Northern Finland Birth Cohort of 1966. *Scientific Report*. 2021;11:10010. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89577-7>.
8. Newinton L, Harris EC, Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):440-453. doi:10.1016/j.berh.2015.04.026.
9. Preston DC, Logigian EL. Lumbrical and interosseus recording in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1992;15:1253-1257.
10. Proud G, Burke F, Lawson JJ, et al. Cold provocation tes-

- ting and hand-arm vibration syndrome-an audit of the results of the Department of Trade and Industry scheme for the evaluation of miners. *Brit J Surg*. 2003;90:1976-1079.
11. Roquelaure Y, Garlantézec R, Rousseau V, et al. Carpal tunnel syndrome and exposure to work-related biomechanical stressors and chemicals: Findings from the Constances cohort. *PLOS ONE*. 2020;1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235051>.
12. Schmid AB, Fundaun J, Tampin B. Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *Pain*. 2020;5(4):e829. doi: 10.1097/PR9.0000000000000829.
13. Seznam nemocí z povolání tvoří příloha k nařízení vlády č. 290/1995 Sb., ve znění pozdějších předpisů.
14. Wilder-Smith EP, Fook-Chong S, Chew SE, et al. Vasomotor dysfunction in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2003;28:582-6.



Biologická léčba migrény – dá se pacientům pomoci při neúčinnosti první anti CGRP protilátky změnou terapie?

Kazuistiky z centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy FTN Praha

MUDr. Jolana Marková, FEAN

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

V současné době je dostupná biologická léčba migrény protilátkami proti receptoru CGRP nebo ligandu CGRP pro pacienty, kde selhala profylaktická léčba standardními metodami. Biologická léčba je velmi efektivní a většině pacientů se uleví od bolestí a podstatně zlepší kvalita života. V některých případech se ale zlepšení nedostaví vůbec a/nebo není dostatečné pro další úhradu této léčby a lék není dále poskytován. Pak se často objeví otázka na další postup v léčbě, co dělat v případě, kdy selhala nejmodernější léčba. Teoreticky lze soudit, že pokud se nedostavil efekt blokádou receptoru, mohla by pomoci blokáda ligandu – „switch“ z jednoho preparátu na jiný. Tento postup jsme v centru ve Fakultní Thomayerově nemocnici vyzkoušeli u 15 pacientů. V textu uvádím jako příklad kazuistiky našich tří pacientek. V závěru článku pak i současný názor Ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) na tuto problematiku.

Klíčová slova: migréna, léčba protilátkami proti CGRP (calcitonin gene-related polypeptid), změna léčby – switch, Aimovig, Ajovy, Emgality, Vyepti.

Biological therapy of migraine: can patients who do not respond to the first anti-CGRP antibody be helped by changing treatment?

Case reports from the Headache Center in Thomayer University Hospital, Prague

Currently, biological therapy of migraine with antibodies against the CGRP receptor or CGRP ligand is available for patients in whom prophylactic treatment with standard methods has failed. Biological therapy is very effective, with most patients experiencing pain relief and substantial improvement in the quality of life. In some cases, however, there is either no improvement at all or it is not sufficient for further reimbursement of this treatment, and the drug is no longer provided. Then, the question often arises as to how to proceed with treatment, what to do when the most up-to-date treatment has failed. Theoretically, it could be assumed that if receptor blockade had no effect, blocking the ligand could be of benefit, i.e. switching from one drug to another. This procedure has been tested in 15 patients at our Thomayer University Hospital centre. As an example, case reports of our three female patients are presented. The article is concluded with the current opinion of the Czech State Institute for Drug Control (SUKL) on this issue.

Key words: migraine, treatment with anti-CGRP (calcitonin gene-related polypeptide) antibodies, treatment switch, Aimovig, Ajovy, Emgality, Vyepti.

V centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy se setkáváme často s pacienty, u kterých již byla vyzkoušena téměř všechna dostupná

standardní profylaktická medikace, a přesto efektu v redukci počtu dnů s migrénou za měsíc (MMD) nebylo dosaženo. V těchto případech

je plně indikováno i hrazeno nasazení moderní léčby monoklonálními protilátkami – buď proti receptoru CGRP (calcitonin gene-related po-



MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha
jolana.markova@ftn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):385-388

Článek přijat redakcí: 18. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2023

lypeptid) – erenumab (Aimovig), nebo protilátkou proti ligandu (mediátoru) CGRP – kam patří – v pořadí, jak přicházely na trh v České republice – fremanezumab (Ajovy), galcanezumab (Emgality) a eptinezumab (Vyepti).

CGRP má prokazatelně zásadní úlohu v rozvoji migrenózního děje, který vede k rozvoji intenzivní bolesti. U většiny pacientů je léčba protilátkami proti CGRP (anti CGRP) efektivní a velmi dobře tolerovaná, vede k podstatnému zlepšení kvality života pacientů, atak je méně, jsou méně intenzivní, kratší a daleko lépe zvladatelné nižší dávkou akutní medikace. Často od pacientů slyšíme, že žijí jiný život, nebojí se plánovat rodinné i profesní aktivity bez strachu, že přijde ataka a vše budou muset zrušit. Léčba je zdravotní pojišťovnou nadále hrazena v situaci, kdy dojde alespoň k 50% redukci MMD od třetího měsíce léčby a v dalších měsících efektivita neklesá.

Podle údajů z našeho centra ve Fakultní Thomayerově nemocnici, kde je v tuto dobu léčeno biologickou léčbou více než 300 pacientů, se u asi 10 % pacientů dostatečná efektivita neprokáže a léčbu je nutné pro nesplnění úhradových podmínek ukončit. Někdy efekt není dostatečný již po prvních třech měsících, kdy to pacient celkem pochopí. Někdy je však léčba po dobu půl roku nebo roku uspokojivá, a teprve pak se počet atak opět zvýší a léčba musí být ukončena.

V těchto situacích se všichni pacienti ptají, co tedy bude dále. Někteří se diví nebo se ukončení léčby brání, vždyť ataky jsou prokazatelně kratší, lépe tolerované, s méně intenzivní bolestí, bez zvracení, ale protože frekvence MMD dostatečně nepoklesne, nejsou splněny podmínky pro další úhradu této léčby.

Dovolují si uvést tři klinické případy, kdy u různých pacientek došlo k ukončení léčby z důvodu nedostatečné efektivita a popsát, jak jsme pokračovali dále.

Kazuistika 1 – pacientka 18 let při převzetí do centra v roce 2018

Pacientka s recidivujícími bolestmi hlavy od dětství, přišla poprvé do centra v 18 letech věku. V osobní anamnéze je hypothyreóza na terapii, je sledována a léčena na revmatologii pro eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou. V době předání do centra byla stran

migrény již půl roku na terapii topiramátem 50 mg v dávce 0-0-1, sumatriptan měla jako účinný lék akutní ataky. Dle diáře měla frekvenci atak od 6 do 9 v měsíci (monthly migraine days, MMD). Diagnóza stanovena: **frekventní epizodická migréna bez aury**. Při kontrole za 4 měsíce byla frekvence atak stejná, ale sdělovala, že se jí nedaří ve škole, je zpomalená, informace si nezapamätuje. Proto byl *topiramát* po roce podávání vysazen pro nežádoucí účinek na kognici a byla nasazena léčba *Cinarizinem*. Při další kontrole po třech měsících byl počet MMD beze změny a bylo rozhodnuto o nasazení léčby *Aimovigem*, jedinou protilátkou, která byla v té době v ČR dostupná. Původní počet MMD byl 9, po 3 měsících léčby byla pacientka spokojená, počet atak poklesl na 3-2-2 MMD a v léčbě jsme pokračovali. Dva roky byl efekt terapie *Aimovigem* prokazatelný, pak se stav ale zhoršil, pacientka byla opět opakovaně na pohotovosti s déletrvajícími migrenózními atakami, počet dnů s migrénou byl 6-5-9 MMD za poslední 3 měsíce, proto byla léčba *Aimovigem* ukončena pro nesplnění úhradových podmínek pro nedostatečnou účinnost. Pacientka byla ponechána bez profylaxe. Po 3 měsících byl stav ještě zhoršen, frekvence atak byla 12-10-12 MMD, při každé atace užila sumatriptan – byla tedy splněna kritéria i pro triptanovou medication overuse headache (MOH). Rozhodli jsme se podat jinou protilátku (ZP neměla námitky) a zahájili jsme léčbu *Ajovy*, 1x měsíčně ve stejném režimu jako *Aimovig*. Stav se zlepšil, frekvence zapsaná v diáři byla 5-5-4 MMD. V léčbě *Ajovy* jsme pokračovali, pacientka prodělala i covid, ale covidové bolesti hlavy odezněly uspokojivě a při poslední kontrole v dubnu 2023 byl počet MMD 4-2-4. Pacientka je spokojená, studuje aktuálně medicínu na Lékařské fakultě, s kognicí problémy již nemá.

Kazuistika 2 – pacientka 38 let při převzetí do centra v roce 2012

V osobní anamnéze thyreopatie, užívá Letrox, pracuje jako poštovní doručovatelka. Jako lék akutní ataky užívá Algifen, Ibalgin nebo sumatriptan. Bolesti hlavy měla v té době asi dva roky, charakter ataky splňuje diagnostická kritéria pro migrénu bez aury. Zpočátku

byla ataka tak 2x do měsíce, během dvou let se frekvence zvýšila na skoro 20 dnů v měsíci. Byla vyšetřena na neurologické ambulanci v místě bydliště, nasazen *mirtazapin*, bez efektu. Pro léčbu ataky si brala sumatriptan. Diagnóza tedy stanovena jako **chronická migréna bez aury, triptanová MOH**. Byla nasazena profylaxe *Amitriptylinem* a doporučena redukce užití sumatriptanu, což se částečně zdařilo, na této terapii byla rok. Pak se objevil gynekologický problém, metrorhagie s nutností kyretáže, v období nastupujícího klimaxu. V této době došlo také k akcentaci obtíží. *Amitriptylin* byl vysazen, nasazena léčba *Depakine chrono*. Po 3 měsících stav bez zlepšení, frekvence atak 6-9-8 MMD, navíc si stěžovala na padání vlasů a léčbu dále nechtěla. Proto navržena změna profylaktické terapie na *Cinarizin*, kdy po 4 měsících udávána intolerance, malátnost a otoky DK. Léčba tedy byla opět vysazena. Provedeno kontrolní MRI a MRAG s negativním nálezem. Pak pacientka více než rok na kontrolu nepřišla. V roce 2017 se dostavila s diářem, frekvence atak byla stabilně 7 až 12 MMD za posledního půl roku. Po dohodě byl nasazen *venlafaxin*. V roce 2018 pak byla zařazena do dvojité slepé klinické studie s *fremanezumabem*, určené pro pacienty, kteří v předcházejícím období selhali na 2-4 profylaktických léčbách. Ve studii bylo dvojité slepé období, kdy pacienti v poměru 1 : 1 : 1 dostávali *fremanezumab* v různém dávkovacím schématu nebo placebo, následovala pak otevřená fáze studie, kdy všichni pacienti byli aktivně léčeni. Tuto studii pacientka absolvovala celou, její stav se během aktivní léčby *fremanezumabem* mírně zlepšil, ale po ukončení studie se stav opět zhoršil, proto byl nasazen *venlafaxin*. Po ukončení studie byla ponechána léčba *venlafaxinem*. Při kontrole byla pacientka i přes medikaci *venlafaxinem* depresivní, manžel jí zemřel na onkologické onemocnění, ona dostala covid, vše bylo špatně, frekvence atak za poslední 3 měsíce zaznamenána 11-12-11 MMD. V té době bylo možné již nasadit biologickou léčbu *Aimovigem*, což jsme učinili, ale účinnost nebyla dostatečná a po 3 měsících s frekvencí 7-10-7 MMD byla léčba ukončena. Poté byl nasazen *topiramát*, který po 3 měsících vysazen pro neefektivitu. V roce 2022 pak, po úvaze, že jinou možnost již nemáme, byla nasazena léčba *Emgality*

AJOVY▼
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ
ŽIVOT NEZASTAVÍ**

Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.¹

✓
**Jediný schválený
anti-CGRP lék, který
nabízí flexibilní
čtvrtletní a měsíční
dávkování¹**

✓
**Dlouhodobý
účinek
a nízké riziko
wearing-off
efektu²**

✓
**Léčba AJOVY®
je bezpečná
i u pacientů
s kardiovaskulárním
onemocněním³⁻⁵**

✓
**Pacientský program
a www.migrena-kompas.cz
web pro pacienty**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. **SLOŽENÍ:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křepička čínské (CHO buňky). Pro úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (mésíční dávkování), nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitantní preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přínos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacienti:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda

se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). **Hypersenzitivita a imunogenita:** Ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. **Doba použitelnosti: Inj. pero: 3 roky, inj. stříkačka: 3 roky. Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete užívat přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky. Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/ AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 06/2022. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej na lékařský předpis. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Literatura: 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 06/2022. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020.

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Business park Futurama
Sokolovská 651/ 136A,
180 00 Praha 8
tel.: +420 251 007 111, fax: +420 251 007 110
www.teva.cz AJO-CZ-00245

teva

s úvodní dávkou 2 amp., pak po 1 amp. každý měsíc. Již při první kontrole přišla úplně jiná pacientka, spokojená, šťastná, frekvence dle diáře 2-0-2 MMD. Tento velmi uspokojivý stav drží až do současnosti, počet MMD nepřevýšil během celého období 3 MMD.

Kazuistika 3 – pacientka 42 let při převzetí do centra v roce 2012

Pacientka bez závažnějších onemocnění v osobní anamnéze. Bolesti hlavy má od puberty, zpočátku většinou vázané na menstruační cyklus, od 30 let zhoršené, asi rok po porodu začala mít častější ataky s vyšší intenzitou bolesti, déletrvající, začala brát i více akutní analgetické medikace – indometacin, sumatriptan a po čase hlavně Relpax. Byla sledována na obvodní neurologické ambulanci, kde byla postupně nasazena profylaxe – *topiramát* (intolerance), *gabapentin* (bez efektu), *levetiracetam* (poté zhoršena), zkusila i *injekce botoxu* (bez efektu), *kyselina valproová* (bez efektu a po půl roce gastrointestinální obtíže).

Při převzetí do centra ve FTN měla dle diáře ataky migrény více než polovinu dnů v měsíci, kdy také užila Relpax. Diagnóza byla stanovena: **chronická migréna bez aury a triptanová MOH**. Pacientka absolvovala detoxifikační pobyt na klinice, pak byla nasazena profylaxe *Amitriptylinem*. Na této terapii byl stav relativně kompenzován, počet MMD od 7 do 10, asi dva roky. Měla i problémy s menstruačním cyklem, byla nasazena hormonální léčba. Rozvinuly se však významné projevy anxiety, proto byl *Amitriptylin* změněn na *venlafaxin*, který pacientka tolerovala, a stav se dále nezhoršoval. Jakmile byla dostupná biologická léčba, pacientka splňovala kritéria pro nasazení, byla zahájena terapie *Aimovigem*. Původní počet MMD při zahájení byl 10. Stav se výrazně zlepšil, frekvence atak byla půl roku od 2 do 4 MMD. Pak ale opět nastala akcentace obtíží a frekvence atak byla zvýšena na 6-6-6 MMD v posledním hodnoceném období. Léčba byla pro nesplnění úhradových kritérií ukončena. Pacientka se tázala, jakou

jinou možnost má, byla informována o možné změně terapie z blokátoru receptoru CGRP na blokátor ligandu – ale s nutností schválení zdravotní pojišťovnou (ZP). Pacientka nechtěla čekat a rozhodla se, že si na první 3 měsíce léčbu zaplatí, mezitím byla odeslána žádost její ZP na § 16. V roce 2022 byla nasazena léčba *Ajovy* s aplikací jedenkrát měsíčně, *venlafaxin* v terapii ponechán. Po prvních 3 měsících byla frekvence 2-2-2 MMD, při poslední kontrole 3-2-2. Zdravotní pojišťovna léčbu schválila na 3 měsíce, takže od druhého období má léčbu hrazenou z prostředků zdravotního pojištění, jen je nutné opakovaně zasílat žádosti, což komplikuje život lékaři centra. Pacientka je velmi spokojená, pracuje a žije podstatně lépe „Žiju úplně jiný život, tohle jsem si nedovedla ani představit“.

Na příkladech, které jsem uvedla, a nejsou jediné (změnu protilátky jsme zatím realizovali u 15 pacientů), vidíme, že změna může v některých případech pomoci. Vždy po ukončení léčby anti CGRP jsme však vyčkali ještě 3 měsíce nebo více bez biologické léčby a teprve pak volili jinou. Odborníci v problematice bolestí hlavy u nás i v zahraničí řeší tuto otázku opakovaně, protože by se dalo předpokládat, že pokud nebude mít efekt protilátka proti receptoru (*Aimovig*), mohla by jej mít protilátka proti ligandu (*Ajovy*, *Emgality*, *Vyepti*). Zatím ale není publikovaná rozsáhlejší práce na toto téma s robustními daty, jak konstatoval ve své revizní zprávě Ústav po kontroly léčiv (SÚKL), a proto není takto změna, „switch“ hrazena standardně ze zdravotního pojištění. U problematických pacientů, kteří neuspějí na první protilátce, je však možné o tuto změnu příslušnou zdravotní pojišťovnu požádat.

Pokud jde o pacienty, kde je prokazatelný efekt léčby, ale setkáme se s nežádoucím účinkem látky, je možné dle názoru SÚKLu léčbu zaměřit. V našem centru jsme se setkali s několika závažnějšími nežádoucími účinky biologické léčby (úporná zácpa, rozsáhlá lokální reakce v místě aplikace, artralgie),

pro které jsme léčbu přerušili a posléze po odeznění problému léčbu změnili.

Cituji vyjádření SÚKLu: „V případě **switche při nedostatečné účinnosti CGRP protilátky není v současnosti dostatek klinických dat o přínosu léčby jinou CGRP protilátkou**, jak bylo podrobně uvedeno výše v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“ a ani Ústav v předmětném řízení neshromáždil dostatečná data o terapeutickém přínosu (tj. pokles minimálně o 50 % MMD ve 3. měsíci léčby v porovnání s výchozím stavem) takového léčebného postupu. Ústav proto k rozšíření indikačního omezení u pacientů s nedostatečnou účinností CGRP protilátky nepřistoupil. Ke **switchi v případě NÚ/intolerance Ústav uvádí, že stávající i navrhované indikační omezení předmětných léčivých přípravků umožňuje při výskytu NÚ/intolerance změnu léčby na jinou CGRP protilátku**. Z pohledu Ústavu se jedná o **obecný princip terapeutické zaměnitelnosti** v referenčních skupinách, jak bylo podrobně uvedeno výše v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“ a není nutné jej do podmínek úhrady explicitně uvádět. Ústav proto vyhodnotil **switch při NÚ/intoleranci jako postup v léčbě, který je již hrazen ze zdravotního pojištění**.“

Z pohledu lékaře centra mohu závěrem konstatovat, že se vždy snažíme najít pro spolupracujícího pacienta adekvátní léčbu. S nadějí čekáme na výsledky „switche“ v reálné praxi v podmínkách České republiky. Brzy budeme mít k dispozici i data z vlastního registru pacientů s diagnózou migréna na biologické léčbě – **REMIG**, kde jsou jednotlivými centry zaznamenávána data o léčbě, výsledku léčby při každé kontrole, počtu užitých akutních medikací i komorbiditách. Zde budeme moci vyhledat i efekt změny terapie z jedné protilátky na jinou a po statistickém zhodnocení mít pak k dispozici validní data z reálné praxe, která mohou pak sloužit i jako podklad pro jednání s autoritami.

LITERATURA

1. Finální hodnotící zpráva SÚKL: Správné řízení o změně výše a podmínek úhrady z moci úřední skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem monoklonálních

protilátek – antimigrenik (ATC kód N02CD01, N02CD02, N02CD03). Hluboková revize systému úhrad.

2. Nežádal T, Marková J, Bártková A, Klečka I. CGRP protilát-

ky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N*. 2020; 83/116(4):445-451.

Funkční tiková porucha: hromadná nákaza ze sociálních sítí?

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., doc. MUDr. Eva Malá, CSc., doc. MUDr. Tereza Serranová, Ph.D.

Neurologická klinika a centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Touretteův syndrom (TS) je jednou z nejčastějších neuropsychiatrických poruch dětského věku. Obvyklý věk vzniku příznaků je mezi 5. a 6. rokem věku a naprostá většina případů vznikne do 12 let, až čtyřikrát častěji u chlapců než u dívek. Průběh onemocnění je charakteristicky měnlivý v čase, s exacerbacemi, remisemi a změnami rázu tiků. V dospívání se obvykle tiky zmírňují a výrazné pozdní exacerbace se vyskytují zřídka. Od roku 2020 však prudce vzrostl počet nově vzniklých případů tikové poruchy u adolescentních dívek. Jejich projevy jsou inkongruentní s klasickým obrazem TS a svědčí pro funkční (psychogenní) původ, přičemž vykazují nápadně shodné rysy s videozáznamy šířenými na sociálních sítích. Na případech několika našich pacientek ukazujeme typické projevy onemocnění. Uvádíme koncept masové sociogenní nemoci, popisujeme roli sociálních médií při jejím šíření a uvádíme paralely s historickými hromadnými psychickými jevy.

Klíčová slova: Touretteův syndrom, tiky, funkční tiková porucha, masová sociogenní nemoc, sociální sítě.

Functional tic disorder: a mass social media-induced contagion?

Tourette syndrome (TS) is one of the most common neuropsychiatric disorders of childhood. The usual age of symptom onset is between the ages of 5 and 6 years, and the vast majority of cases emerge by age 12, up to four times more often in boys than in girls. The course of the disease characteristically varies over time, with exacerbations, remissions, and changes in the tic pattern. In adolescence, the tics usually diminish and marked late exacerbations are rare. However, since 2020, the number of new cases of tic disorder has increased sharply in adolescent girls. Their manifestations are incongruent with the classical presentation of TS and are suggestive of a functional (psychogenic) origin. They show strikingly similar features to videos circulated on social media. We present the typical manifestations of the disease in several of our patients. Using the concept of mass sociogenic illness, we describe the role of social media in its spread and draw parallels with historical mass psychiatric phenomena.

Key words: Tourette syndrome, tics, functional tic disorder, mass sociogenic illness, social media.

Úvod

Tiky jsou náhlé, rychlé, opakující se ne-rytmické pohyby nebo vokalizace (zvukové tiky) (Jankovic et Růžička, 1997; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013). Celková prevalence tiků u školních dětí se podle starších studií blíží 20 %, z toho až 4 % splní diagnostická kritéria Touretteova syndromu (TS), ostatní se zařadí do kategorie přechodné tikové poruchy, která se od TS liší jen kratším trváním příznaků než 1 rok

(Tab. 1) (Kurlan et al., 2001). Metaanalýza starších studií snížila odhadovanou prevalenci TS na 0,3–0,9 %, ale i tak TS zůstává jednou z nejčastějších neuropsychiatrických poruch

dětského věku (Scharf et al., 2015). TS je častější u chlapců než u dívek, v poměru až 4 : 1 (Robertson, 2008). Obvyklý věk vzniku příznaků TS je mezi 5. a 6. rokem a až 95 %

Tab. 1. Diagnostická kritéria Touretteova syndromu podle DSM-5

1. přítomnost mnohočetných pohybových a jednoho či více zvukových tiků, a to kdykoliv v průběhu onemocnění, nikoli nutně současně
2. frekvence a intenzita tiků mohou kolísat, ale trvají nejméně jeden rok od vzniku prvního tiků
3. začátek před dosažením 18 let věku
4. porucha není způsobena jiným onemocněním nebo působením léků či jiných chemických látek

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition 2

případů TS vznikne do 12 let. Vznik v adolescenci je velmi vzácný, i když diagnostická kritéria připouštějí začátek příznaků TS do 18 let (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013). Tíže projevů charakteristicky kolísá v čase, s remisemi, exacerbacemi a změnami druhu tiků. V dospívání se obvykle tiky zmírňují a výrazné pozdní exacerbace se vyskytují zřídka (Gunduz et Okun, 2016). V etiopatogenezi TS se předpokládá souvislost se zvýšeným dopaminergním přenosem v bazálních gangliích, s možným vlivem aktivace imunitního systému (Martino et al., 2009).

Jednoduché pohybové tiky u TS mohou zpočátku připomínat normální automatické pohyby a účelné stereotypy (mrkání, odhazování vlasů z čela, podrbání se aj.), ale později dochází i k rozvoji zjevně neúčelných komplexních pohybů. Podobně je tomu se zvukovými tiky jednoduchými (potahování nosem, odkašlávání aj.) a komplexními (hlasité neřetěčové fonace, slabiky, celá slova či slovní spojení) (Gunduz et Okun, 2016; Leckman et al., 2001). Klíčovým rysem, jímž se tiky u TS odlišují od jiných abnormálních pohybů, je nutkání předcházející tiku a úleva po jeho provedení. Nutkání se projevuje tzv. výstražnými pocity v odpovídající lokalizaci – např. bolest šíje nutí pacienta k prudkému předklonu hlavy, dráždění v krku k odkašlání. Pacient si nutkání uvědomuje, bývá schopen tik po přechodnou dobu potlačovat, ale jen za cenu narůstajících nepříjemných pocitů a vnitřního napětí, které nakonec vyústí do tikového pohybu či zvuku, který bývá následován krátkodobou úlevou. Jako rebound fenomén se označuje zmnožení a zesílení tiků v okamžiku, kdy je pacient nemusí potlačovat (v soukromí domova, o přestávce vyučování, na toaletě apod.) (Jankovic et Růžička, 1997). U více než dvou třetin pacientů s TS se kromě tiků vyskytují poruchy chování. Hyperaktivita s poruchou pozornosti (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) bývá často patrna již před vznikem tiků, zatímco obsedantně-kompulzivní porucha (obsessive-compulsive disorder, OCD) se obvykle objeví později, ale často přetrvává do dospělosti i v případech s minimálními tiky (Gunduz et Okun, 2016). Dále bývá TS doprovázen poruchami nálady,

zvýšenou afektivní dráždivostí a poruchami spánku (Fiala et Malá, 2020).

Důležitým klinickým rysem tiků je jejich stereotypní ráz spolu s měnlivostí v čase a v závislosti na zaměření pozornosti. Proto může být obtížné odlišit tiky od funkčních neurologických poruch projevy připomínajícími tiky. Funkční neurologické poruchy, dříve označované jako psychogenní, disociativní apod., se vyznačují inkonzistencí projevů, které se významně mění odvedením pozornosti nebo změnami v přesvědčeních a očekáváních o nemoci (tj. např. sugescí). Jejich příznaky jsou inkongruentní s anatomickými a neurofyzilogickými zákonitostmi fungování nervového systému a s klinickými obrazy organicky podmíněných neurologických onemocnění (Serranová, Růžička et Roth, 2014). Zatímco funkční slabost, poruchy chůze, třes, myoklonus či dystonie patří mezi časté důvody návštěv v ambulancích neurologů, tiky funkčního původu se až donedávna považovaly za vzácné (Ganos, Edwards et Muller-Vahl, 2016). V posledních dvou letech však prudce vzrostl počet případů, které se liší od klasického obrazu TS a naplňují kritéria funkčního původu postižení. Ukazujeme na vybraných případech a v přehledu literatury, jak se poruchy odlišují od obrazu TS, hodnotíme podíl sociálních sítí na jejich vzniku a rázu a uvádíme paralely s historickými hromadnými psychickými jevy.

Kazuistiky

Uvádíme popisy případů pěti pacientek, které byly v naší ambulanci vyšetřeny a dále sledovány mezi prosincem 2020 a lednem 2023. Autentické zápisy vyšetření se závěry odrážejí i vývoj našeho poznání problematiky.

Případ 1.

Sedmnáctiletá studentka byla u nás poprvé vyšetřena v prosinci 2020 na doporučení z dětské psychiatrie pro suspektní tikovou poruchu. Odběr anamnézy je obtížný, pacientka informace sděluje chudě, nevýpravně. Obtíže začaly mrkáním jednoho oka (nevzpomíná si, kterého), náhle jednoho večera v září 2020, při sledování videa na mobilu. Údajně se jednalo o video, na němž byl „jiný člověk, nic závadného“. V dalších dnech se objevily taky náhlé pohyby hlavou

a rukama, zvuky – hvízdání, hlásky i celá slova, většinou v angličtině, někdy společensky nevhodná (např. „whore“). Působí jí to problémy ve škole a na veřejnosti. Neuvědomuje si nutkání, nedokáže projevy potlačit. Dostala různé léky z psychiatrie (clonazepam, fluoxetin, sertralin, tiapridal, aripiprazol), nepocítila zlepšení, po léčbě byla jen ospalá, žádný z nich však neužívala pravidelně po delší dobu.

Osobní anamnéza: Až do svých 16 let se s ničím neléčila, na dotaz výslovně udává, že neměla žádné tikové projevy ani poruchy chování. Pouze byla před rokem vyšetřena pro poruchu příjmu potravy, kterou zpětně vysvětluje stresem z otce.

Rodinná a sociální anamnéza (od pacientky, jejího bratra a matky): Narodila se ve Vietnamu, žila s otcem a bratrem v Praze, matka byla většinou pracovně v zahraničí. Vychodila českou základní školu, studuje soukromé anglické gymnázium, nyní maturitní ročník. Byla pod velkým tlakem rodiny, hlavně otce očekávajícího perfektní školní výsledky. Otec se léčil pro depresi, v říjnu 2020 náhle zemřel (od matky: šlo o suicidium, dcera jej sama našla a pokoušela se resuscitovat).

Objektivní nález: Četné jednoduché a komplexní pohybové tiky (akcentované mrkání střídavě jedním a druhým okem, kývání hlavou, švihavý pohyb pravé HK proti vlastnímu obličejí, obscénní gesto „vztyčený prostředník“) a zvuky (hvízdání sešpulenými rty, neartikulované fonace a anglické vulgarismy „whore“, „fuck you“, aj.). Není patrna spontánní snaha projevy tlumit, ale při rozhovoru pohyby i zvuky mizí. Ostatní neurologický nález je v normě. Později tentýž den při psychiatrickém vyšetření navíc hází předměty, upadla na zem, byla opakovaně neschopna chůze pro třes DK, projevy ustupovaly při rozhovoru.

Závěr: Náhle vzniklá atypická tiková porucha u adolescentní pacientky s poruchou příjmu potravy a rodinnými stresogenními faktory v anamnéze.

Další vývoj: Pacientka se nedostavila na plánovanou kontrolu. Přichází na vlastní žádost až v březnu 2022, protože potřebuje pro školu potvrzení o diagnóze Touretteova syndromu. Sděluje, že v roce 2021 absolvovala maturitu v Praze a studuje nyní vysokou školu

managementu ve Velké Británii. Stará se tam o ni starší bratr. Je bez léčby. Množství a intenzita tiků se podstatně zmírnily. V objektivním nálezu jsou patrné jen ojedinělé jednoduché pohyby a zvuky. Zcela vymizely vulgarismy a obscenní gesta.

Případ 2.

Pacientka (věk 13,5 roku, žákyně 7. třídy ZŠ), březen 2021: o vyšetření sama požádala e-mailem, v němž deklarovala, že má Touretteův syndrom, trápí ji tiky rukou a nohou, nemůže proto chodit, žádá o předpis invalidního vozíku či berlí. Přichází v doprovodu matky, která doplňuje, že tiky vznikly náhle asi před půl rokem, na podzim r. 2020. Pacientka byla opakovaně hospitalizována na dětské psychiatrii s diagnózou chronické vokální tikové poruchy. Bylo též vysloveno podezření na konverzní poruchu.

Osobní anamnéza: Od předškolního věku anxiózní ataky a poruchy spánku (neklidný spánek, občasné noční děsy s křikem a pláčem). Pacientka i její matka výslovně negují jakékoli tikové projevy až do vzniku současných obtíží.

Sociální anamnéza: Rodiče rozvedeni od 9 let věku pacientky, žije s matkou a mladší sestrou.

Objektivní nález: Jednoduché motorické tiky obličeje a šíje – tonické stáčení očí, zdvihání obočí, svírání očních víček, stahování úst a levé poloviny obličeje, tonické záklony, rotace a dukce hlavy. Komplexní motorické tiky – vsedě rytmické podupávání DK, tleskání rukama, plácání do stehů, balistický pohyb PHK s náznakem úderu pěstí do vlastního ramene, obscenní gesto („vztyčený prostředník“), při chůzi opakované předřepávání a již popsané grimasy, hvízdání, pohyby hlavou a elevace flektované PHK. Vokální tiky – rytmické mlaskání, hvízdání sešpulenými rty, fonace (mručení, frkání, hekání, vyrazení slabik) a komplexní fonační tiky (vykřikování a vyrazení indiferentních slov, echolálie, obscenní slova v angličtině – „fuck“). Projevy vymizí při oslovení a odpovídání na dotaz.

Závěr psychiatra: Tiková porucha s disociativními – konverzními projevy.

Kontroly, květen a červen 2021: Tiky jsou minimální, dominuje deprese, úzkosti, změny nálad, insomnie, slyší šumy, objevily se zá-

chvatovité stavy, kdy nevnímá okolí. Terapie aripiprazol, sertralin, tiapridal byla provázena zmírněním tiků, výměna za olanzapin a citalopram zlepšila spánek, vymizely „slyšiny“, přetrvávají suspektní disociativní stavy zastřeného vědomí, bez zárazů, amnézie a jiných typických projevů pro epileptický původ, EEG je normální.

Případ 3.

Patnáctiletá pacientka přichází v březnu 2022 v doprovodu otce k vyšetření pro tikovou poruchu. V 7 letech věku na začátku školní docházky měla po několika měsících nutkavé stáčení hlavy. Vzpomíná si na nutkání i na úlevu po provedení, také na schopnost potlačit projevy ve společnosti a na jejich zintenzivnění, když byla sama. Pak obtíže vymizely na následujících 5–6 let. Ve věku 12 let se opět objevilo nutkavé vydávání zvuků a celých slov, byla schopna dočasně je potlačit, pak se ale musely zvuky „vybít“. Projevy se postupně horšily, objevily se choullostivé výroky. V posledním roce dominují vokalizace, celá slova a věty, v češtině i angličtině, často obscenního nebo jinak překérního obsahu (např. při nástupu do dopravního prostředku hlasitě pronese „Já jsem prostitutka“ nebo „Mám tu bombu“). Navíc opakování slyšených slov a vět, včetně vulgarismů. Projevy jí sociálně vadí, zvláště ve škole i na veřejnosti. Na přímý dotaz pacientka popírá sledování toxických „influencerů“ na sociálních sítích, přiznává však, že používá TikTok a má tam své oblíbené obsahy.

Osobní anamnéza: Od jara 2021 nutkavé sebepoškozování a několik suicidálních pokusů (dle pacientky vážně míněných, nikoli nutkavého rázu). Proto byla opakovaně hospitalizována na dětské psychiatrii, byly jí podávány různé léky ze skupiny antidepresiv a antipsychotik.

Rodinná anamnéza: Matka pacientky užívá antidepresiva, v rodině se vyskytlo suicidální chování u matčina otce a otcova strýce. Bez tikových projevů v rodině.

Sociální anamnéza: Studentka gymnázia. Rodiče vysokoškoláci, rozvedeni od 3 let věku dítěte, pacientka žije s matkou, k otci chodí na víkend 1x za 2 týdny.

Objektivní nález: Dívka vzhledově starší, s výrazným líčením, oblečením a ozdobami „gotického“ stylu. Při příchodu do vyšetřov-

ny pronáší puerilním hlasem se zpěvovou intonací „Dobré ráno, ču*áci“, následuje bohatý repertoár jednoduchých zvuků (pískání) i komplexních vulgárních výroků („I am a bitch“, „fuck you“ aj.), doprovázených tonickou antepozicí hlavy. Dále při doplňování anamnézy od otce promptně opakuje jím uváděné vokalizace se zpěvovou puerilní dikcí, vyzývavou mimikou a obscenními gesty (vztyčený prostředník). Jinak je s pacientkou kvalitní kontakt, odpovídá na úrovni inteligentní dobře vychované dívky. Během rozhovoru vokalizace nejsou a objeví se znovu až po skončení komunikace. Ostatní nález bez pozoruhodností, bez jiných tikových projevů.

Závěr: Touretteův syndrom s typickými projevy v dětství, v posledních dvou letech se však rozvíjí nová symptomatika s rysy funkční tikové poruchy vzniklé pod vlivem sociálních sítí.

Kontrola, červen 2022: Pacientka byla dále sledována na dětské psychiatrii pro poruchu přizpůsobení s opakovanými suicidálními pokusy, pokračovala v nasazené medikaci (fluoxetin, mirtazapin, aripiprazol). Pacientka i otec uvádějí zmírnění vokalizací, které se v ambulanci objevují jen při referování anamnézy otcem jako občasné echolálie. Dle videa zasláního otcem se však na veřejnosti stále vyskytují překérní vokalizace, doprovázené obscenní gestikulací.

Případ 4.

Šestnáctiletá dívka byla poprvé vyšetřena v březnu 2022. V říjnu 2020 jí náhle začalo stáčení hlavy, hvízdání, vykřikování slov („ahoj“, „beans“). Pacientka na cílený dotaz připouští, že projevům předchází nutkání a jsou následované prchavou úlevou, dokáže je přechodně potlačit, pak má ale větší nutkání. Dále se objevily úder rukou do hlavy, do hrudníku, ožene se po otci, po sourozenci. Od ledna 2021 se jí navíc nepředvídatelně zavírají oči, zároveň se stahuje polovina obličeje, oči obrací vzhůru, svírají ruce. Tyto stavy trvají několik minut až několik hodin. Nepředchází jim nutkání, nedokáže je potlačit, nemá úlevu po provedení.

Osobní anamnéza: V dětství normální vývoj, vážněji nestonala. Byla obětí školní šikany, ve 13 letech si v souvislosti s tím pořezala zápěstí, údajně to nebylo bráno jako suicidální pokus.

Rodinná anamnéza: Rodiče jsou rozvedeni od 5 let věku pacientky, matka se léčila pro depresi, pacientka je v péči otce, s matkou se vidá 1x za 2 týdny, dobře vychází s nyníjší otcovou partnerkou.

Objektivní nález: Repetitivní klonické a tonické pohyby hlavy do rotace a retroflexe, mrkání, hvízdání, ztlumený úder pěstí do hrudníku. Pak náhle přerušení komunikace, sevření očí a stažení úst doprava. Je při vědomí, na dotazy adekvátně reaguje pohyby hlavou, po několika minutách se oči i ústa uvolní sugerovanými úlevovými manévry (sešpulit rty a zahvízdat, podívat se na „pavouka na stropě“).

Závěr: Atypická tiková porucha. Koincidentní tonické svalové stahy v obličeji považují za funkční poruchu hybnosti (jsou inkonzistentní, distraktibilní, jsou inkongruentní s projevy TS).

Kontrola, září 2022: Příznaky se během prázdnin zhoršily, nově i sprostá slova v angličtině („fuck you“), více i ostatních projevů. Pacientka byla během návštěvy informována o existenci epidemie funkčních tiků a cíleně tázána na sledování toxických influencerů na sociálních sítích. Popírá, že by cíleně někoho sledovala, ale přiznává vyhledávání informací o TS, sama informuje o „měsíci Touretteova syndromu“ v květnu 2022. Dle matky v posledních dvou letech tráví více času u počítače a na mobilu, denně sdílí odkazy na „posty“ na Instagramu včetně videí.

Závěr 2: Funkční tiková porucha vzniklá pod vlivem sociálních sítí.

Případ 5.

Sedmnáctiletá dívka byla poprvé vyšetřena v dubnu 2022. Od 12. let věku se objevily nutkavé pohyby pravou rukou, později i mrkání, popotahování nosem aj., v poslední době prudké pohyby rameny se stáčením hlavy. Od začátku vnímala nutkání k pohybu a úlevu po provedení. Je schopna přechodně, ale ne na dlouho, pohyby potlačit, bez následného zhoršení. Nutkání k pohybu jí vadí skoro více než pohyby samotné. Neguje hyperaktivitu, poruchy pozornosti, jiné nutkavé jednání, výraznější změny nálady. Jinak vážněji nestonala, užívá jen kontraceptiva.

Rodinná anamnéza, Sociální anamnéza: Rodiče rozvedeni, žije pouze s matkou. Ve škole

přechodně trpěla šikanou, ale to se upravilo, prospěch má průměrný, bez zvláštních problémů či mimořádného nadání.

Objektivní nález: Jsou nápadné časté kroutivé pohyby rameny, výrazněji vlevo, občas se stočením hlavy. Ojediněle popotahuje nosem, jinak bez zvuků. Všechny projevy dokáže na výzvu potlačit.

Závěr 1: Touretteův syndrom, bez komorbidních obsedantně kompulzivních projevů. Vzhledem k míře subjektivně vnímané nepřijemnosti příznaků byla zahájena medikace malou dávkou klonazepamu.

Kontrola, říjen 2022: Psychologické vyšetření v mezidobí prokázalo středně těžkou anxiózní depresi. Po klonazepamu došlo jen k přechodnému zlepšení spánku, tiková produkce se nezměnila, lék ji tlumil i přes den, proto jej vysadila.

Objektivní nález: Kromě již dříve pozorované produkce jsou nápadně patrné nové projevy – intermitentní rytmické mlaskání a klapání jazykem o patro. Pacientka si nové tiky uvědomuje, ale není si jista, zda je předchází nutkání a není schopna potlačovat je. Při zátěži pohybovou nebo mentální úlohou se akcentují tikové pohyby ramen a hlavy, ale mizí mlaskání.

Závěr 2: Na tiky typické pro Touretteův syndrom nasedají distraktibilní projevy nápadně podobné obrazu „tiků“ šířených na sociálních sítích. Na přímý dotaz pacientka připouští sledování sociální sítě TikTok včetně příspěvků týkajících se tikové poruchy. Byl nasazen aripiprazol 2,5 mg na noc a doporučena opatření v životosprávě – omezit sledování sociálních sítí zejména ve večerních hodinách, vyhnout se rizikovým obsahům.

Kontrola, leden 2023: V posledních třech měsících je stav dle pacientky zlepšený, ustoupily tiky, doma je prakticky nemá. Spí lépe, snaží se nejméně půl hodiny před spaním nedívat na obrazovku mobilu, přestala sledovat rizikové příspěvky na TikTok.

Objektivní nález: Jen ojedinělé mírné tiky ramen a hlavy, zcela vymizelo mlaskání a klapání jazykem.

Diskuze

Naše pacientky se odlišují od běžných případů TS. Koincidence ženského pohlaví a netypicky pozdního věku vzniku tikové

poruchy by mohla být náhodná, zarážející však je náhlý vznik a pro TS neobvyklá komplexnost projevů, jež si ve všech případech byly nápadně podobné. Jednalo se o pohyby, gesta a zvuky neutrálního, autoagresivního i obscenního významu (hvízdání, rytmické mlaskání, podupávání, tleskání a plácání se do stehů, údery nebo náznaky úderů do vlastní hlavy či hrudníku, gesto vztyčeného prostředníku aj.) a vokalizace (neartikulovalé kuňkání, vzdechy a nejméně jeden shodný anglický vulgarismus u většiny pacientek). Vyšetření přitom prokazovalo distraktibilitu příznaků, tedy naznačovalo jejich funkční původ. Dalším sjednocujícím prvkem je psychická a sociální stigmatizace pacientek. Všechny žijí v neúplné rodině nebo pouze s jedním z biologických rodičů. U všech se v předchorobí nebo i v současnosti vyskytly depresivní nebo úzkostné projevy, v několika případech i sebepoškození, školní šikana, u jedné pacientky porucha příjmu potravy. Deprese nebo suicidální jednání se vyskytly i v rodinách pacientek.

Zatímco jsme hledali vysvětlení pro atypické a přitom navzájem překvapivě blízké projevy našich pacientek, objevily se časopisecké popisy podobných případů – dospívajících dívek s náhlým začátkem komplexních repetitivních pohybů a zvuků podobajících se tikům (Hull et Parnes, 2021; Heyman, Liang et Hedderly, 2021; Pringsheim et al., 2021). Na videozáznamu doprovázejícím jednu z prvních prací jsou patrné projevy nápadně připomínající naše pacientky č. 1 a 2 (Hull et Parnes, 2021). Z náhlého začátku, atypického rázu a výrazného vlivu pozornosti autoři usuzují na funkční původ projevů, které dávají do souvislosti s obsahem sociálních sítí (Hull et Parnes, 2021; Paulus, et al. 2021). Uvádí se zejména síť TikTok, která slouží pro sdílení krátkých videí na osobních stránkách uživatelů (jejich počet se dnes odhaduje na více než 750 milionů). Nejméně 25 % z nich tvoří dospívající, mezi nimiž během pandemie covidu-19 podle zaznamenávaných počtů shlednutí výrazně vzrostla popularita videí týkajících se tiků a TS (Martindale et Mink, 2022). Odpovídající obsah poskytují i síť Youtube, která po zadání vhodných klíčových slov (např. tourette + tics + tiktok) nabídne množství příspěvků, které se dají rozdělit na dva typy. První typ příspěvků

má formu jednoduchého domácího videa zachycujícího dívku, která zahájí nahrávku sdělením, že má Touretteův syndrom, a dále popisuje své obtíže. Výpověď je doprovázena expresivními gesty a je rušena četnými a mnohotvárnými pohybovými tiky a komplexními vokalizacemi, včetně obscénních slov. Zarážející je shoda obsahu mezi různými příspěvatelkami – takřka identické puerilní chování, pištění, hvízdání, spojené se stáčením nebo záškuby hlavy do antepozice, rychlé rytmické tleskání, náznaky úderů do hlavy aj. Mezi typické vokalizace patří jak neutrální výrazy, tak běžná slova s přeneseným slangovým významem („beans“) a otevřeně vulgární či obscénní výrazy („bitch“, „fuck“ doprovázené gestem zdviženého prostředníku). Druhým typem příspěvků jsou kvalitně natočená a sestříhaná videa zachycující protagonistku s dalšími osobami při společné činnosti, opět s nápadnou shodou mezi příspěvky různých autorek. Často jde o přípravu těsta nebo jiného pokrmu, rušenou výkřiky a bizarními komplexními pohyby protagonistky (otevírání sáčky se surovinami úderem pěstí, sype obsah okolo, roztlouká vejce o vlastní hlavu apod.), čemuž ostatní účastníci přihlížejí s předstíranými úleky nebo s nadšeným povzbuzováním (viz např. nahrávka „Baking with Tourette’s“ na kanálu příspěvatelky vystupující pod jménem Baylen Dupree).

Analýza 28 nejsledovanějších videí na téma tiků a Touretteova syndromu s 36 miliony sledujících a celkem 331 miliony shlédnutí ukázala významné rozdíly oproti klasickým projevům TS (Olvera et al., 2021). Je nápadně vysoká frekvence tiků (průměrně 29 za minutu), tedy zřetelně více, než je běžné u pacientů s TS (0–13 /min). 64 % příspěvatelů v doprovodných komentářích uvádí, že trpí „tikovými záchvaty“ trvajícími minuty až hodiny a 39 % muselo někdy vyhledat akutní ošetření pro neztížitelné tiky. V souborech typických případů TS však tyto tzv. maligní tiky tvoří pouze 5 %. Dalším rozdílem je vysoký záchyt koprolálie nebo kopropraxie (na 93 % videí) a sebepoškozujícího chování (v 86 %) oproti jen 8–14 % v souborech pacientů s TS. Naopak se vůbec neobjevila echolálie a echopraxie, které jsou u TS poměrně časté (Tab. 2). Pozoruhodná byla podobnost vokálních a motorických projevů mezi jed-

Tab. 2. Rozdíly mezi funkčními tiky a Touretteovým syndromem

	Touretteův syndrom	Funkční tikové projevy
vznik projevů	postupný	náhlý až explozivní
průběh	kolísavý	statický nebo progresivní
věk na začátku	dětství (4–12 let)	adolescence (13–19 let)
převažující pohlaví	muži	ženy
spouštěče	stres, vzrušení, únava, pozornost	stres, úzkost, specifický kontext či specifický spouštěč
rodinný výskyt tiků	často	vzácně
počáteční ráz a lokalizace motorických tiků	jednoduché, hlava, obličej, krk	komplexní, trup a končetiny
počáteční ráz vokálních tiků	jednoduché	komplexní
koprolálie, kopropraxie	vzácnější	častá
echolálie, echopraxie	častá	vzácnější
výstražné pocity	časté, ve shodné lokalizaci s tiky	vzácné, bez jasné lokalizace
distraktibilita	částečná	výrazná
supresibilita	typická	žádná
sugestibilita	částečná	výrazná
sebepoškozování a neobscénní sociálně nevhodné chování	u některých pacientů, vzniká později	častý výskyt, obvykle od začátku
časté komorbidity	ADHD, OCD, úzkost	úzkost, deprese, jiné funkční nebo somatizační příznaky
záchvaty tiků, vyhledání urgentní péče	vzácné	časté
efekt anti-tikové medikace	variabilní	slabý až 0

dle Olvera et al., 2021;¹⁷ Martindale et al., 2022¹⁶

notlivými videi. 68 % příspěvatelů udávalo, že převzali nejméně jeden pohyb nebo zvuk z jiného videa na TikToku (Olvera et al., 2021). Recentní multicentrická analýza 294 pacientů s funkčními projevy podobnými tikům potvrdila velmi vysoký výskyt komplexních pohybů a vokalizací, jejichž popisy se shodují s předchozími publikacemi i s námi pozorovanými projevy (Martino et al., 2023). V 66 % případů se navíc zjistila komorbidní anxiózní porucha a ve 28 % komorbidní deprese. V necelé pětina případů byl zaznamenán předchozí výskyt příznaků tikové poruchy. Pokud jde o nejsledovanější tvůrce obsahu sociálních sítí (tzv. influencers), z veřejně dostupných osobních údajů a z jejich videí věnujících se problematice tiků vyplývá, že se od běžných pacientů s TS liší vyšším věkem (v průměru 19 let) a zejména převahou ženského pohlaví, kontrastující s převahou chlapců u TS (Robertson, 2008; Olvera et al., 2021; Martino et al., 2023). Ve většině publikovaných studií v souborech převažují adolescentní dívky až v poměru 9 : 1 (Pringsheim et al., 2021). Kupodivu odlišná situace je v Německu, kde mírně převažují pacienti mužského pohlaví (Paulus et al., 2021; Muller-Vahl et al., 2022). To zřejmě souvisí

s tím, že zatímco v anglickém obsahu sítí výrazně vedou ženské příspěvatelky – např. nejsledovanější kanadská „touretteovská“ influencerka Evie Meg používající alias @this-trippyhippie má na síti TikTok 1 400 videí, přes 14 mil. sledujících a více než 415 mil. shlédnutí, nejsledovanějším influencerem v Německu je mladý muž Jan Zimmermann, jehož kanál „Gewitter im Kopf“ na Youtube obsahuje 336 videí s 2,2 milionu sledujících a více než 315 mil. shlédnutí za rok (Muller-Vahl et al., 2022). To jen podtrhuje význam influencerů sociálních sítí pro vznik popisované poruchy. Kromě osvěty či touhy po popularitě se může jednat i o poměrně výnosnou činnost díky reklamě, kterou provozovatelé sítí navazují na příspěvky podle sledovanosti. Např. příjem výše zmíněné Evie Meg se odhaduje v řádu stovek až tisíců USD měsíčně (Martindale et Mink, 2022; https://socialblade.com/youtube/channel/UC0ibRfFLhmMQUVk_AYB8wUg/monthly [online]). Kanál Jana Zimmermanna navíc doprovází mobilní aplikace obsahující nejoblíbenější údajné vokální tiky a reklamní kampaň na různé produkty jako trička a čepice opatřené „nejvtipnějšími“ vulgarismy. Německé patientské asociace se od kanálu

distancovaly kvůli zjevnému zkreslování a neúčtě k lidem s TS (Muller-Vahl et al., 2022).

Jak je tomu v českém jazykovém prostředí sociálních sítí? I když vynecháme nejpopulárnější síť TikTok a omezíme pátrání na Youtube, po zadání klíčových slov „Touretteův syndrom“ nebo „tiky“ se kromě edukačních videí a starších televizních dokumentů o TS nabízejí i recentní videonahrávky českých příspěvatelek. Jejich obsahy se velmi podobají výše popsaným anglofonním příspěvkům. Zjevně se snaží poučit diváky o závažnosti onemocnění TS, což ilustrují kontinuálním sledem komplexních pohybů a zvuků s četnými obscénními gesty a typickými anglickými vulgarismy, případně i s expresivní demonstrací emočních prožitků. V jedné z pseudonymních příspěvatelek přitom s překvapením rozpoznáváme naši pacientku č. 2. I další naše pacientky, jež to samy měly tendenci popírat, trávily dle sdělení rodičů na sociálních sítích mnoho času a sledovaly, případně i dále šířily příspěvky zaměřené na problematiku tiků.

Z naší zkušenosti a z publikovaných pozorování je tedy zjevné, že v posledních dvou letech se v řadě zemí objevilo množství dospívajících, převážně ženského pohlaví, s téměř identickými projevy podobajícími se tikům, se zřetelnou vazbou na obsah sociálních sítí. Co ale je podkladem těchto projevů, jaký je jejich vztah k TS, jakým mechanismem vznikají, proč tak náhle a proč právě nyní?

Pomiňme neaktivnější tvůrce sociálních sítí, u nichž je důvodné podezření na účelovou motivaci a vědomou produkci atraktivního obsahu s cílem zvyšovat si popularitu i související hmotné příjmy, tedy o simulaci či agravaci příznaků (někteří z nich mohou skutečně mít TS) (Muller-Vahl et al., 2022). Pro ostatní příspěvatele by mohlo platit vysvětlení, že se pod vlivem cizích příspěvků na sociálních sítí „vžili do představy“, že sami také trpí TS a videa tvoří a zveřejňují vedeni upřímnou snahou poučit veřejnost. Kromě toho tím získávají pozornost, již se jim třeba jinak nedostává. Naplňovali by tím definici faktitivní poruchy, u níž pacient předstírá či agravuje příznaky nikoli z vědomě zistných důvodů, nýbrž s primárním cílem získat zájem druhých (Praško et Seifertová, 2008). Takové vysvětlení by však zřejmě bylo přinejmenším pro část nemocných příliš zjed-

nodušující. U našich patientek stejně jako ve většině případů popsaných v publikovaných pracích byly přítomny rysy funkční poruchy, kde platí, že ačkoli se jejich projevy mohou jevit jako záměrné, mají ve skutečnosti porušené vnímání vlastního těla a jeho projevů, takže své pohyby a zvuky nemají pod kontrolou a vnímají je jako mimovolní (Edwards, Fotopoulou et Parees, 2013). To je nejpodstatnější rozdíl proti TS, jehož klíčovými rysy jsou vědomě vnímané výstražné pocity a nutkání následované tikovým pohybem či zvukem. Co však v případech, kde tikům podobné funkční projevy vzniknou u osoby s dřívějšími typickými příznaky TS (naše pacientky č. 3 a 5), nebo v případě, kdy jsou nově vzniklé pohyby a zvuky zčásti předcházeny nutkáním a následovány úlevou, jako to bývá u TS (pacientka 4)? U pacientky č. 3 pro primární diagnózu TS navíc svědčí i přítomnost echolálie, která spolu s echopraxií (včetně přejímání tiků viděných u jiných pacientů) patří mezi typické rysy TS a pacienti tak mohou být náchylnější než ostatní populace i k „nákaze“ funkčními projevy šířenými po sociálních sítích (Mataix-Cols, Ringberg et Fernandez de la Cruz, 2020). Vzhledem k vysoké prevalenci tikové poruchy a k tomu, že řada případů s mírnými tiky zůstává nediagnostikována, je možné, že koincidence TS a funkční tikové poruchy je častější, než jsme dosud tušili. U našich patientek se navíc vyskytly i další projevy suspektního funkčního původu – záchvatovitě poruchy vědomí, náhlá přechodná porucha chůze, obličejové spazmy. Pro spekulace o mechanismech zvýšené susceptibility ke tvorbě funkčních poruch však nemáme dostatek podkladů.

Můžeme se ptát, zda projevy vznikající pod vlivem sociálních sítí lze označit jako funkční tiky, či se jedná o zvláštní kategorii funkčních projevů podobných tikům (Martindale et Monk, 2022; Ganos et al., 2019). Pro klinickou praxi však tento rozdíl není příliš podstatný. Je především potřeba rozlišovat příznaky TS od funkčních tikových projevů, ať už vznikly pod vlivem sociálních sítí, nebo ne (Muller-Vahl et Edwards, 2021). Kromě vyššího věku, převahy ženského pohlaví, náhlého vzniku, četnosti a komplexity tiků jsou tu i další rysy typické pro funkční původ postižení (Tab. 2). Funkční tiky býva-

jí výrazně distraktibilní (mizí nebo se mírní odvedením pozornosti) a sugestibilní (zhorší se zaměřenou pozorností, nefyziologickými podněty). U funkční tikové poruchy se navíc referují protrahované záchvaty tiků, případně s vyžádáním urgentní lékařské péče, což by bylo u TS velmi neobvyklé (Olvera et al., 2021). Pečlivá diferenciální diagnostika včetně odběru anamnézy a cíleného dotazování na průvodní jevy tiků má význam nejen pro správné diagnostické zařazení, ale i pro adekvátní terapeutický přístup.

Zatímco pro symptomatickou léčbu TS je kromě režimových opatření k dispozici i farmakoterapie, tytéž léky u osob s funkčními tiky nebývají účinné (Ganos et al., 2019). U našich patientek se v předchozí medikaci vyskytovala antipsychotika a antidepresiva, jejichž indikace byla v některých případech sporná a efekt na pohybové a zvukové projevy nebyl zřejmý. Je ovšem potřeba léčit úzkost a depresi, pokud jsou přítomny. Stejně jako u jiných funkčních neurologických poruch je tu ale také na místě cílená psychoedukace pacientů a jejich rodin s cílem zlepšit přijetí a pochopení diagnózy. Nejméně ve dvou z našich případů se po sdělení diagnózy a poučení o mechanismech vzniku poruchy její projevy skutečně zmírnily, zřejmě i díky zájmu rodin a snaze patientek omezit sledování sociálních sítí a vyhýbat se rizikovému obsahu. Recentní práce ukazují dobrou účinnost behaviorální terapie, zejména tzv. komplexní behaviorální intervence pro tiky, která se zaměřuje na identifikaci a řešení vnitřních a vnějších příčin a následků funkčních tikových projevů (McGuire et al., 2014).

Poslední otázkou je, jakým mechanismem a proč právě v posledních letech došlo k tak masovému výskytu funkčních projevů podobných tikům. Jedná se nepochybně o projevy hromadného (masového, davového) chování, jež se definuje jako specifický typ sociálního chování, rozvíjejícího a šířícího se pod situačním tlakem, zpravidla se zřetelným emocionálním kontextem (LeBon, 1905). Předpokladem takové spontánní hromadné „nákazy“ je primární existence obdobného psychického naladění jedinců, kteří se dostávají do vzájemného vztahu v čase a prostoru.

Podle současných definic jde o skupinové chování, které vzniká relativně spontánně, vyvíjí se neplánovitě, je neorganizované a nepředvídatelné a závisí na vzájemné stimulaci účastníků. Je vyvoláno působením neobvyklých životních okolností na soubor jedinců, kteří se ocitli v podmínkách hromadné psychické zátěže, takže dochází k jejich homogenizaci a rozvoji spontánních schémat interakčního chování (Mikšík, 2005). Příkladem tu mohou být historické případy tzv. davové psychózy či davové hysterie, tanečních epidemií a jiných hromadných výskytů abnormálních pohybů a poruch chování. Ovšem historické taneční epidemie vznikaly v oddělených komunitách, mezi

jedinci, kteří byli v přímém osobním kontaktu, a víme dnes o nich jen díky ojedinělým záznamům v kronikách, soudních spisech a ve výtvarných dílech (Obr. 1) (Waller, 2009). I ve 20. a na počátku 21. století se občas objevují zprávy o hromadném vzniku abnormálních pohybů, chování nebo jiných obtíží v ohraničených kolektivech. Výsledná panika a horečné pátrání po příčinách již ale mají díky televiznímu zpravodajství daleko širší odezvu (Bartholomew, Wessely et Rubin, 2012; Mink, 2013). Dnešní epidemie funkčních projevů podobných tikům pak má již prakticky celosvětový rozměr, protože takový je dosah – a nakažlivost – sociálních sítí (Hodas et Lerman, 2014). Proto už se

nehovoří o davové psychóze, ale o masové sociogenní nemoci (Muller-Vahl et al., 2022; Bartholomew et Wessely, 2012; Weir, 2005). Masová sociogenní nemoc se definuje jako rychlé šíření chorobných příznaků postihujících členy soudržné skupiny (jimiž zjevně jsou i členové internetové sociální sítě); má původ v poruše nervového systému zahrnující excitaci, ztrátu nebo změnu funkce, přičemž tělesné potíže, které se projevují nevědomě, nemají odpovídající organickou etiologii (Bartholomew et Wessely, 2002). Nápadně podobné pohyby a vokalizace postihující uživatele sociálních sítí ze všech kontinentů lze tedy nepochybně brát jako pandemii masové sociogenní nemoci.

Proč této nemoci tak snadno podlehnou právě adolescenti, není jen otázkou pro lékaře, ale i pro psychology a sociology. Podle publikovaných pozorování i podle naší zkušenosti jsou u postižených častější než v běžné populaci neuspořádané rodinné vztahy, sociální frustrace, úzkost a deprese, poruchy příjmu potravy, sebepoškozování, nejistota v hledání vlastní identity jak individuální, tak sexuální, tedy vesměs rizikové faktory a indikátory zvýšené citlivosti k nakažlivému vlivu sociálních médií (Hodas et Lerman, 2014; Pringsheim et Martino, 2021). Dalším faktorem je nepochybně sociální izolace v době pandemie covidu-19, ztráta přímých kontaktů s přáteli a spolužáky a současně nárůst času stráveného na sociálních sítích (Hodas et Lerman, 2014; Pringsheim et Martino, 2021). Vliv pandemie se přitom netýká jen funkčních projevů připomínajících tiky. Specializované praxe zaznamenaly v roce 2020 oproti roku 2019 přírůstek nových případů funkčních poruch hybnosti o 50 % u dospělých a až o 90 % u dětských pacientů (Heymann, Liang et Hedderly, 2021; Hull, Parnes et Jankovic, 2021). V tomto období dochází i k nárůstu suicidality a násilného jednání dospívajících, přičemž sociální sítě při tom hrají významnou roli (Liu, Dong et Qui, 2022). Zdrojem nedávné hromadné psychické zátěže bylo šíření nákazy covidu-19 a její intenzivní prezentace v oficiálních médiích i na sociálních sítích přispívající k akcentovanému emočnímu prožívání pocitů zdravotního ohrožení. Pandemie ale není jediným potenciálním zdrojem hromadné nákazy senzitivních populací. Podobně se vlivem obsahu

Obr. 1. *Dancing Mania*, Hendrick Hondius (1642) podle Pietera Brueghela st. Taneční epidemie ve Štrasburku v r. 1518 vypukla poté, co na ulici začala jedna žena vášnivě tančit a přidávaly se další desítky až stovky lidí, převážně mladých žen. Hromadný tanec trval po mnoho týdnů, dokud na příkaz štrasburského magistrátu a biskupa nebyly postižené ženy pochytnuty a umístěny do špitálu (29)



sociálních sítí mohou stát zdrojem davové psychózy environmentální hrozby, hrozící válečný konflikt nebo obavy z hmotného nedostatku. Ovšem v době, kdy popularita sociální sítě TikTok mezi dospívajícími roste každým dnem a „ten, kdo na ní není, jako by neexistoval“ (<https://www.evisions.cz/blog-2021-11-29-jak-ziskat-na-tiktoku-followery-a-vse-co-o-tomto-fenomenu-potrebuje-znat/> [online]), není snadné odpovídat na otázky, jak těmto hromadným jevům zabránit a jak se chránit před nebezpečími pramenícími z užívání sociálních sítí. V době

celosvětové pandemie koronaviru se TikTok stal nejrychleji rostoucí sociální sítí všech dob a jen během prvního čtvrtletí roku 2020 si jej stáhlo přes 300 milionů lidí. Toto číslo navíc neobsahuje domovskou Čínu a konečné počty tak mohou být ještě vyšší (<https://smartmania.cz/vse-co-potrebuje-vedet-o-tiktoku-socialni-sit-se-spatnou-povesti-i-obrovskym-potencialem/> [online]).

Závěr

Mohutný celosvětový nárůst počtu nemocných s identickými projevy podobajícími se

tikům v posledních dvou letech odpovídá charakteristikám masové sociogenní nemoci navazující na pandemii covidu-19. Porucha se prokazatelně šíří po sociálních sítích. Charakterizuje ji náhlý vznik u dospívajících, převaha ženského pohlaví a projevy netypické pro TS (stereotypní ráz, komplexní koprolalie a kopropraxie, distraktibilita a sugestibilita, absence nutkání, potlačitelnosti a úlevy po provedení tiků). Projevy jsou tedy inkonzistentní a inkongruentní s obrazem TS a z neurologického hlediska splňují kritéria funkční poruchy hybnosti.

LITERATURA

1. Bartholomew RE, Wessely S. Protean nature of mass sociogenic illness: from possessed nuns to chemical and biological terrorism fears. *Br J Psychiatry*. 2002;180:300-306.
2. Bartholomew RE, Wessely S, Rubin GJ. Mass psychogenic illness and the social network: is it changing the pattern of outbreaks? *J R Soc Med*. 2012;105:509-512.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
4. Edwards MJ, Fotopoulou A, Parees I. Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:442-447.
5. Fiala O, Malá E. Tiky a Touretteův syndrom. In: Uhrová T, Roth J, eds. *Neuropsychiatrie*. Praha: Maxdorf, 2020: 656-664.
6. Ganos C, Edwards MJ, Muller-Vahl K. „I swear it is Tourette's!“. On functional coprolalia and other tic-like vocalizations. *Psychiatry Res*. 2016;246:821-826.
7. Ganos C, Martino D, Espay AJ, et al. Tics and functional tic-like movements: Can we tell them apart? *Neurology*. 2019;93:750-758.
8. Gunduz A, Okun MS. A Review and Update on Tourette Syndrome: Where Is the Field Headed? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:37.
9. Heyman I, Liang H, Hedderly T. COVID-19 related increase in childhood tics and tic-like attacks. *Arch Dis Child*. 2021.
10. Hodas NO, Lerman K. The simple rules of social contagion. *Sci Rep*. 2014;4:4343.
11. <https://www.evisions.cz/blog-2021-11-29-jak-ziskat-na-tiktoku-followery-a-vse-co-o-tomto-fenomenu-potrebuje-znat/> [online].
12. <https://smartmania.cz/vse-co-potrebuje-vedet-o-tiktoku-socialni-sit-se-spatnou-povesti-i-obrovskym-potencialem/> [online].
13. https://socialblade.com/youtube/channel/UC0ibRf-FLhmMQUVk_AYB8wUg/monthly [online].
14. Hull M, Parnes M. Tics and TikTok: Functional Tics Spread Through Social Media. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8:1248-1252.
15. Hull M, Parnes M, Jankovic J. Increased Incidence of Functional (Psychogenic) Movement Disorders in Children and Adults Amid the COVID-19 Pandemic: A Cross-sectional Study. *Neurol Clin Pract*. 2021;11:e686-e690.
16. Jankovic J, Růžicka E. Tiky a Touretteův syndrom. *Čas Lék Čes*. 1997;136:399-404.
17. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology*. 2001;57:1383-1388.
18. LeBon G. Psychologie des foules, 9e édition ed: Édition Félix Alcan, 1905.
19. Leckman JF, Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J. Tourette syndrome: pieces of the puzzle. *Advances in neurology*. 2001;85:369-390.
20. Liu D, Dong ZS, Qiu G. Exploring the contagion effect of social media on mass shootings. *Computers & Industrial Engineering*. 2022;172:108565.
21. Martindale JM, Mink JW. The Rise of Functional Tic-Like Behaviors: What Do the COVID-19 Pandemic and Social Media Have to Do With It? A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2022;10:863919.
22. Martino D, Dale RC, Gilbert DL, et al. Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: A critical review. *Mov Disord*. 2009;24:1267-1279.
23. Martino D, Hedderly T, Murphy T, et al. The spectrum of functional tic-like behaviours: Data from an international registry. *Eur J Neurol*. 2023;30:334-343.
24. Mataix-Cols D, Ringberg H, Fernandez de la Cruz L. Perceived Worsening of Tics in Adult Patients with Tourette Syndrome after the COVID-19 Outbreak. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7:725-726.
25. McGuire JF, Piacentini J, Brennan EA, et al. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res*. 2014;50:106-112.
26. Mikšík O. Hromadné psychické jevy: Psychologie hromadného chování. Praha: Karolinum, 2005.
27. Mink JW. Conversion disorder and mass psychogenic illness in child neurology. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1304:40-44.
28. Muller-Vahl KR, Edwards MJ. Mind the Difference Between Primary Tics and Functional Tic-like Behaviors. *Mov Disord*. 2021;36:2716-2718.
29. Muller-Vahl KR, Pisarenko A, Jakubovski E, Fremer C. Stop that! It's not Tourette's but a new type of mass sociogenic illness. *Brain*. 2022;145:476-480.
30. Olvera C, Stebbins GT, Goetz CG, Kompolti K. TikTok Tics: A Pandemic Within a Pandemic. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8:1200-1205.
31. Paulus T, Baumer T, Verrel J, et al. Pandemic Tic-like Behaviors Following Social Media Consumption. *Mov Disord*. 2021;36:2932-2935.
32. Praško J, Seifertová G. Předstírané poruchy a simulace. *Med. Praxi*. 2008;5:128-132.
33. Pringsheim T, Ganos C, McGuire JF, et al. Rapid Onset Functional Tic-Like Behaviors in Young Females During the COVID-19 Pandemic. *Mov Disord*. 2021;36:2707-2713.
34. Pringsheim T, Martino D. Rapid onset of functional tic-like behaviours in young adults during the COVID-19 pandemic. *Eur J Neurol*. 2021;28:3805-3808.
35. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *Journal of psychosomatic research*. 2008;65:473-486.
36. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, et al. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2015;30:221-228.
37. Serranová T, Růžicka E, Roth J. Funkční poruchy hybnosti. *Čes Slov Neurol Neurochir*. 2014;77/100:270-286.
38. Waller J. A forgotten plague: making sense of dancing mania. *Lancet*. 2009;373:624-625.
39. Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ*. 2005;172:36.

35. český a slovenský epileptologický sjezd

69. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie

9.–10. 11. 2023 | Courtyard by Marriott Brno

PŘEDSEDA SJEZDŮ

■ prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

ODBORNÁ GARANCE

- Česká liga proti epilepsii
- Slovenská liga proti epilepsii
- Česká společnost pro klinickou neurofyzologii ČLS JEP

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 9. 2023: 3 500 Kč
- při registraci na místě: 3 500 Kč

POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s I. neurologickou klinikou FN u sv. Anny, Brno

AKREDITACE

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.

- Registraci a nejaktuálnější informace naleznete na www.sjezdbрно.cz



Milé kolegyně a milí kolegové!

V hotelu Courtyard by Marriott v Brně se ve dnech 9. a 10. listopadu 2023 bude konat 35. ročník Českého a slovenského epileptologického sjezdu a paralelně s ním 69. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie.

Jménem České ligy proti epilepsii a České společnosti pro klinickou neurofyzologii ČLS JEP si Vás srdečně dovoluujeme pozvat k účasti.

Připravujeme pro Vás zajímavý program v rámci čtyř hlavních dynamických a recentních epileptologických témat, kterými jsou:

- Epileptochirurgie
- Epileptogenetika
- Protizáchvatová medikace
- Co nového přinesl výzkum v epileptologii?

Již tradičně proběhne v rámci epileptologického sjezdu oblíbený Klub epileptických záchvatů, sekce věnovaná využití umělé inteligence v epileptologii, pracovní workshop, v němž se pod vedením doc. Paila společně se členy výboru ČLPE pokusíme nalézt konsensus stran informování o riziku SUDEP a v neposlední řadě plánujeme i sympozia zaměřená na nové protizáchvatové léky či speciální sympozium Centra pro epilepsie Brno ke 30. výročí od jeho založení. Jak je z uvedeného patrné, maximálně se vynasnažíme vytvořit program vysoce atraktivní pro všechny. Pro ty, kteří se s pacienty s epilepsií setkávají v běžných nebo specializovaných ambulancích, ale rovněž pro ty, pro které je epilepsie oblastí výzkumu. Máme v úmyslu i ty nejnovější poznatky a vědecké výsledky ve světě i v naší republice prezentovat tak, aby to bylo v kontextu praxe a zajímavé i přínosné pro všechny účastníky. Z výše uvedeného je zřejmé, že vytvoříme vyvážený doškolovací i vědecký program, kde si každý najde v rámci oblastí svého zájmu to právě.

Paralelní přiřazení Neurofyzilogického sjezdu a zorganizování brněnského „dvojsjezdu“ má svoje racionální opodstatnění, přičemž i v této části plánované akce již teď činíme vše pro sestavení atraktivního programu se zařazením bloků přednášek z tradičních elektrofyziologických oblastí (jako jsou EEG a evokované potenciály, či EMG), ale i dvou bloků sekce funkčního mapování mozku (HUBRAM) a další. A jak se již stalo v posledních letech dobrým zvykem, proběhnou i v Brně čistě edukační Neurofyzilogické školy (vždy v ranních hodinách po oba kongresové dny).

Je zvykem, že v průběhu kongresů probíhá řada přátelských i pracovních setkání a diskuzí. Jsme si jisti, že příjemné a funkční prostředí hotelu Courtyard by Marriott v Brně Vám k tomu poskytne dostatek vhodných míst i zákoutí. Konečně další výbornou příležitostí pro relaxaci, ale i „networking“, bude společenský večer organizovaný společně pro obě akce.

Doufáme, že získáte zcela nové poznatky, utřídíte si ty předchozí a prožijete příjemné chvíle během doprovodného společenského programu. Věříme pevně, že osvěžení a nové znalosti Vám poskytnou jistotu a komfort pro Vaši další práci.

Tak tedy v listopadu v Brně!

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Předsedka České ligy proti epilepsii

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP
Předseda ČSKN ČLS JEP a předseda sjezdů

GENERÁLNÍ PARTNEŘI:



Angeline
Pharma



Inspired by patients.
Driven by science.

Neurologové se ptají



Kdy může být člověk s nově diagnostikovanou epilepsií posouzen jako zdravotně způsobilý řídit motorová vozidla?

Při posouzení zdravotní způsobilosti řídit motorová vozidla u lidí s nově diagnostikovanou epilepsií je nejdůležitější, zda byla diagnóza stanovena správně. Bylo vyloučeno, že se nejednálo o akutní symptomatický a/nebo neepileptický/é záchvat/y.

Epilepsie jsou definovány jako onemocnění charakterizované trvalou dispozicí mozku generovat epileptické záchvaty, s neurobiologickými, kognitivními, psychosociálními a sociálními konsekvencemi (Zárubová, 2022). Diagnóza je jistá pokud:

1. u pacienta proběhly dva neprovokované záchvaty v odstupu delším než 24 hodin,
2. u pacienta proběhl jeden neprovokovaný (nebo reflexní) záchvat s vysokou (> 60 %) pravděpodobností jeho opakování, např. u pacienta po CMP,
3. jedná se o definovaný epileptický syndrom, např. juvenilní myoklonickou epilepsii s prvním generalizovaným tonicko-klonickým záchvatem, ale myokloniemi v anamnéze a patognomickou EEG abnormitou charakteru výbojů epileptiformní aktivity typu hrot/y a pomalá vlna komplexu (spike-and-wave complex/SWC a polyspike-and-wave complex/PSWC).

Epilepsie jsou heterogenní skupinou neurologických jednotek, které začínají v různém věku, z různých příčin a projevují se různými typy neprovokovaných a/nebo reflexních epi-

leptických záchvatů v různé frekvenci. Mají variabilní průběh a na léčbu reagují odlišně. Jsou to chronická onemocnění (Marusič et Zárubová, 2018).

U většiny pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií doporučujeme zahájit farmakologickou léčbu protizáchvatovou medikací (antiseizure medication/ASM). Výjimečně zůstává pacient bez ní:

1. Riziko opakování spontánního a/nebo reflexního epileptického záchvatu je při úpravě životního stylu nízké a pacient si přeje zůstat bez ASM. Byl srozumitelným způsobem informován o tom, že podávání ASM riziko relapsu záchvatu/ů snižuje a jaké pro něj opakování záchvatu bude představovat důsledky a rizika, včetně oddálení posouzení zdravotní způsobilosti řídit motorová vozidla. Takové vysvětlení je zaznamenáno do zdravotní dokumentace.
2. Riziko opakování spontánního a/nebo reflexního epileptického záchvatu je i při úpravě životního stylu vysoké, přesto si pacient léčbu ASM nepřeje. V takovém případě nezbývá než přání pacienta respektovat, ale je nutné písemné prohlášení o odmítnutí navrhované péče/léčby po opakovaném poučení lékařem o možných negativních dopadech jeho rozhodnutí. Pokud pacient odmítne podepsat revers či mu zdravotní stav nedovoluje vyslovit nesouhlas požadovaným způsobem, je proveden záznam lékaře za přítomnosti svědka. Právo pacienta (dospělého a způsobilého k právnímu jednání) nebýt léčen je silnější, nežli povinnost léčit (nález ÚS ze dne 31. 5. 2001, sp. zn. IV. ÚS 639/2000) (Zárubová et al., 2016).

Základní pravidla pro posuzování zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel u pacientů s epilepsií byla publikována v Neurologii pro praxi (Doležalová et al., 2021).

Ve skupině oprávnění 1 lze povolit řízení po 12měsíční bezzáchvatovosti, pokud pacient užívá ASM, nebo po 6měsíční bezzáchvatovosti, pokud se jednalo o izolovaný záchvat bez zahájení léčby ASM, které neurolog posoudil jako možný léčený postup, a nejsou jiné objektivizovatelné důvody, které by povolení řízení v této skupině posuzujícímu neurologovi nedovolovaly (např. v EEG jsou zachyceny, současně získaným video záznamem objektivizovány, epileptické záchvaty nebo epileptiformní aktivita narušující kognitivní funkce, prodlužující reakční čas, ale pacient uvádí, že záchvaty nemá). Ve skupině oprávnění 2 můžeme povolit řízení 10 let po úplném vysazení ASM, pokud je splněna podmínka přetrvávající bezzáchvatovosti. Po izolovaném spontánním a/nebo reflexním epileptickým záchvatu, po kterém nebyla zahájena léčba ASM, můžeme povolit řízení za 5 let.

Dle § 84 Zákona č. 361/2000 Sb (ZÁKON O SILNIČNÍM PROVOZU – v aktuálním znění) zdravotní způsobilost posuzuje a posudek o zdravotní způsobilosti vydává posuzující lékař na základě vyhodnocení prohlášení žadatele o řidičské oprávnění nebo držitele řidičského oprávnění, výsledku lékařské prohlídky a dalších potřebných odborných vyšetření. Posuzujícím lékařem se pro účely tohoto zákona rozumí (zejména):

- a. lékař se způsobilostí v oboru všeobecné praktické lékařství nebo v oboru praktický lékař pro děti a dorost registrujícího



MUDr. Jana Zárubová
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
Neurologie, Medicon, a. s., Praha
jana.zarubova161@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):398
Článek přijat redakcí: 11. 6. 2023

MÉNĚ ZÁCHVATŮ, VÍČ ČASU NA HRANÍ.

FINTEPLA – NOVÝ STANDARD KONTROLY ZÁCHVATŮ PŘI SYNDROMU DRAVETOVÉ

Fintepla[®] ▼
(fenfluramin)
2,2 mg/ml perorální roztok

Mnohé rodiny žijící se Syndromem Dravetové mohou zapomenout na koncept „normálního“ života. Frekvence a závažnost záchvatů znamená, že vztahy se těžko udržují, což vede k sociální izolaci dítěte i jeho rodičů.¹

Fintepla ▼ nabízí naději na svobodu od záchvatů, která by mohla potenciálně otevřít úplně nový svět těm, kteří žijí se Syndromem Dravetové.

▼ 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 Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení: Jeden ml obsahuje fenfluraminum 2,2 mg (ve formě fenfluramini hydrochloridum). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gaustautovým syndromem jako přídatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie.

Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (dítě od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu: počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gaustautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně. Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminoxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze. Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaných k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obezických pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevážedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevážedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotoninergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotoninergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotoninergní neurotransmiterové systémy. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepřijatelný. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a

může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek induktorů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžné podávání se silnými induktory CYP1A2 nebo CYP2B6 sníží plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému. Více informací viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** bronchitida, infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, letargie, somnolence, status epilepticus, tremor, zácpa, průjem, zvracení, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram (stopová regurgitace), snížení tělesné hmotnosti, pád; **časté:** ušní infekce, abnormální chování, podrážděnost. **Lennoxův-Gaustautův syndrom: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, **časté:** bronchitida, chřipka, otitis media, pneumonie, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pád. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie **Registrační čísla:** EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 28. 8. 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.

Reference

1. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;65:72-79.



Inspired by patients.
Driven by science.

- poskytovatele ambulantní zdravotní péče,
b. lékař poskytovatele pracovně-lékařských služeb.

Podle Vyhlášky MZ 277/2004 Sb. (v aktuálním znění) je nezbytným rozsahem lékařské prohlídky u osob s epilepsií nebo v případě podezření na epilepsii neurologické vyšetření vyžádané posuzujícím lékařem.

Při neurologickém vyšetření je hodnocen stav epilepsie, klinická forma a postup nemoci, dosavadní léčba a její výsledky, včetně rizika opakování epileptického záchvatu. V závěru neurologického vyšetření musí být vymezena zdravotní způsobilost posuzované osoby k řízení motorových vozidel z neurologického hlediska a navržena podmínka umožňující řízení motorového vozidla, pokud byla zjištěna potřeba jejího stanovení. Podmínkou

může být i podrobení se dalšímu odbornému vyšetření – pak musí být v závěru odborného vyšetření rovněž uveden termín, do kterého se má posuzovaná osoba podrobit dalšímu odbornému vyšetření. K vyjádření si může neurolog vyžádat další nezbytná pomocná vyšetření (zobrazovací, psychologické, psychiatrické, video-EEG monitorování aj.). Ve sporných případech si může vyžádat stanovisko epileptologa (Kolektiv autorů, 2021).

LITERATURA

1. Doležalová I, Špeciánová Š, Hovorka J, et al. Řízení motorových vozidel u pacientů s epilepsií. *Neurol. praxi*. 2021; 22(6):481–486.
2. Kolektiv autorů. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel. Kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických

- a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha. Epi-Stop: 2021; str. 48–50. ISBN 978-80-906982-1-5.
3. Marusič P, Zárubová J. Antiepileptika in Švihovec J. *Farmakologie Praha*. Grada Publishing. 2018;228–242. ISBN 978-80-247-5558-8.

4. Zárubová J. Pacient s epilepsií u praktického lékaře I. *Practicus*. 2022;9:7–9.
5. Zárubová J, Těšínová J, Veberová M, et al. Epileptologie a právo. Praha. *EpiStop*. 2016;14 s. ISBN 978-80-903979-9-6.

NEUROLOGIE PRO PRAXI VYHLAŠUJE SOUTĚŽ NA ROK 2023



CENA ARNOLDA PICKA za nejlepší sdělení z praxe publikované v časopise **Neurologie pro praxi**

Redakční rada časopisu *Neurologie pro praxi* vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2023 na stránkách časopisu *Neurologie pro praxi*.

Všechny práce publikované v časopise *Neurologie pro praxi* v roce 2023 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

Práce vyhodnotí redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné publikaci.

15. valašsko-lašské neurologické sympozium



3.–4. 11. 2023
Hotel Soláň, Karolinka

PROGRAM PÁTEK 3. 11. 2023

17.00 Slavnostní zahájení

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

Blok I – odborní garanti MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Pumpové systémy v terapii Parkinsonovy nemoci – doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
- Hematologie pro neurology aneb když krev teče příliš hodně nebo příliš málo – MUDr. Jaromír Gumulec

PROGRAM SOBOTA 4. 11. 2023

Blok II – odborní garanti MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Ořadaciální rehabilitace – doc. MUDr. Petr Konečný, Ph.D., MUDr. Gabriela Krejstová
- Spontánní intrakraniální hypotenze – MUDr. Hynek Lachmann, Ph.D.
- Nitrolební hypertenze – MUDr. Štefan Reguli, Ph.D., doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D.
- Metastázy do mozku – nové paradigma z pohledu neurochirurga – MUDr. Štefan Reguli, Ph.D., doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D.

Blok III – odborní garanti MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Křest knihy „Migréna – moderní diagnostika a léčba“
- Umělá inteligence v medicíně – prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D.
- Co vše může nukleární medicína nabídnout neurologovi a ten se bojí zeptat – MUDr. Zuzana Balážová, Ph.D.
- Polyneuropatie kritického stavu – MUDr. Tomáš Gescheidt, Ph.D.
- Lymeská neuroborélioza – doc. MUDr. Lenka Krbková, Ph.D.

Workshop Migréna

- Aktivní účastníci – MUDr. Petra Migalová, MUDr. Andrea Bártková, Ph.D., MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

15.00 Závěr programu

HLAVNÍ PARTNEŘI:



SOLEN MEDICAL EDUCATION

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka



ODBORNÍ GARANTI AKCE

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.

MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.



POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci

s 1. neurologickou klinikou LF MU a FN u sv. Anny, Brno

REGISTRAČNÍ POPLATEK 2000 Kč

Doprovodný program 950 Kč

Poplatek zahrnuje: účast na odborném programu, doklad o absolvování vzdělávací akce, elektronickou verzi sborníku abstrakt, veškeré tiskové materiály, vstup na doprovodnou výstavu firem, občerstvení v době přestávek.

Doprovodný program není financován z prostředků farmaceutických společností, které jsou partnery sympozia.



Více informací na www.vlms.cz →

Účast je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena 9 kredity pro lékaře.

Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi

Vzdělávací akce



- **15. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 3.–4. 11. 2023, www.vlns.cz
- **35. český a slovenský epileptologický sjezd, Brno**
 - 9.–10. 11. 2023, www.sjezdbрно.cz
- **69. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie, Brno**
 - 9.–10. 11. 2023, www.sjezdbрно.cz
- **11. dny praktické neurologie, Plzeň**
 - 31. 1.–1. 2. 2024, www.neuplzeň.cz
- **21. sympozium praktické neurologie, Brno**
 - 6.–7. 6. 2024, www.neubрно.cz
- **16. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 13.–14. 9. 2024
- **4. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
 - 3.–4. 10. 2024

On-line kurzy na www.online.solen.cz



- **Léčba pacienta s RS v průběhu dekád života**
 - odborná garantka prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
 - aktivní do: 30. 11. 2023
 - počet kreditů: 2
- **Trendy v léčbě migrény**
 - odborná garantka MUDr. Jolana Marková, FEAN
 - aktivní do: 30. 11. 2023
 - počet kreditů: 2
- **Roztroušená skleróza**
 - odborný garant prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
 - aktivní do: 30. 11. 2023
 - počet kreditů: 2
- **Závratě**
 - odborný garant: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
 - aktivní do: 31. 12. 2023
 - počet kreditů: 3

Podcasty



- **Jak být oporou onkologicky nemocnému člověku –**
PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.
- **Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením –** Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Závratě z pohledu psychiatra –** MUDr. Kristýna Vrbová, Ph.D.
- **Závratě z pohledu fyzioterapeuta –**
doc. MUDr. Ondřej Čákr, Ph. D.
- **Léčba závratí –** doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Co jsou závratě? –** doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví –**
JUDr. Šárka Špeciánová, Ph.D.
- **Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy –**
doc. MUDr. Kateřina Rusinová, Ph.D.

Nabídka e-shopu



- **Rehabilitace při léčbě roztroušené sklerózy –**
kolektiv autorů
 - Cena: 90 Kč
- **Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou – kolektiv autorů**
 - Cena: 180 Kč
- **Symptomy u roztroušené sklerózy a možnosti jejich řešení –**
doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., a kol.
 - Cena: 100 Kč
- **Vzácná onemocnění 2 –** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
 - Cena: 110 Kč

Knihy ke stažení ZDARMA



- **Akutní stavy v dětské neurologii –**
doc. MUDr. Štefania Aulická, Ph.D., a kol.
- **Vzácná onemocnění –** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., a kol.
- **Zdravotnické potvrzení pro potřeby celního prohlášení**
(pro pacienty s RS)

Sledujte www.solen.cz a získejte nejaktuálnější informace o možnostech vzdělávání.

SOLEN MEDICAL EDUCATION



MAVENCLAD®

cladribine tablets

Pro Vaše pacienty¹ s relabující roztroušenou sklerózou

OD ZÁŘÍ 2023

také

v 1. linii léčby¹ roztroušené sklerózy

MAVENCLAD® je nyní hrazen¹:

- **u nově diagnostikovaných pacientů**
- **při eskalaci z DMD 1. linie při MR nebo klinické aktivitě**
- **při pokračování v léčbě po 4. roce od jejího zahájení**

¹MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod².

¹ www.sukl.cz, Sp. zn.: SUKLS24549/2023, rozhodnutí ze dne 3. 7. 2023

² MAVENCLAD EU SmPC

DMD - léky ovlivňující průběh onemocnění, MR - magnetická rezonance



CZ-MAV-00107

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinum)

Název přípravku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinum 10 mg. Indikace: Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labilní herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávaná jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Je-li to z lékařského pohledu nutné (např. než se hladina lymfocytů upraví), může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba cladribinem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby cladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době

imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se cladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Velikost balení: Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. Velikost balení: 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační číslo:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 04/2022. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Předpředepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o. | Na Hřebečech II 1718/10, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz

ZESÍLENÁ OCHRANA

PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM¹

• BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl
pacientů s nekontrolovanými
fokálními záchvaty léčených
ONTOZRY® dosahuje
bezzáchvatovosti.^{2,3,4}

ONTOZRY®
cenobamát

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

S: Cenobamatum 12,5 mg v jedné tableti, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tableti. **I:** Příkladná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsi bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s poškozením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislé na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NU:** Velmi časté ($\geq 1/10$): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitálu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání cenobamátu může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykazoval na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávku léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávku léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávku léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 spojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmito léčivými přípravky. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg.č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 27. 6. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY.
2. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339.
3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix).
4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107.

