

ně poté znovu s výsledky tohoto testování (C). S ohledem na neúplnou penetranci a variabilní expresivitu řady genetických variant by rodokmen měl zahrnovat alespoň 3 generace (B) a kromě ALS, resp. onemocnění motoneuronu v širším smyslu, by měl zahrnovat také výskyt frontotemporální demence, resp. obecně výskyt kognitivních a psychiatrických poruch a extrapyramidových onemocnění (B). Genetické poradenství by mělo být striktně personalizované a zahrnovat informace o typu dědičnosti, penetranci a rizicích postižení pro konkrétního pacienta a jeho potomky, a také o limitech genetického testování (B–C) a skutečnosti, že případný negativní výsledek není vyloučením genetického rizika (D). Souhrn nejdůležitějších aktuálních doporučení ke genetickému testování pacientů s ALS obsahuje tabulka 2.

Doporučení pro terapii a péči o pacienty s ALS

K tématu léčby a managementu ALS bylo recentně publikováno doporučení Evropské neurologické akademie (EAN) vytvořené ve spolupráci s Evropskou referenční sítí pro neuromuskulární onemocnění (ERN NMD) (Van Damme et al., 2024). Guidelines obsahují komplexní recentní informace k možnostem modifikace průběhu onemocnění i symptomatické léčbě kromě kognitivní dysfunkce, které se věnují samostatně publikované přehledy (Pender et al., 2020; Abrahams, 2023).

Léky a postupy modifikující průběh ALS

K otázce modifikace průběhu onemocnění poskytují aktuální guidelines silné doporučení pro léčbu riluzolem (Rilutek, Riluzol), který by měl být pacientům nasazen při stanovení diagnózy a podáván doživotně v dávce 50 mg 2x denně. Kritéria explicitně zmiňují doživotní podávání léku a nepodmiňují pokračování terapie hodnotou funkční vitální kapacity (FVC) nad 60 % predikované hodnoty pro odpovídající věk a výšku ani trváním onemocnění. Tyto podmínky jsou však nadále uvedeny jako součást indikačních omezení úhrady léku na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL, 2024). Souhrn údajů o přípravku (SPC) (SÚKL, 2024) zmiňuje pouze neúčinnost léku v pokročilých stádiích one-

Tab. 2. Doporučení pro genetické testování pacientů s ALS (dle Roggenbuck et al., 2023)

Doporučení	Úroveň doporučení
Všem pacientům nabídnout testování expanze repetice GGGGCC v genu <i>C9orf72</i>	A
Všem pacientům nabídnout sekvenování genů <i>SOD1</i> , <i>FUS</i> a <i>TARDBP</i>	A
Všem pacientům nabídnout testování dalších genů silně a spolehlivě asociovaných s ALS dle databáze ClinGen	D
V budoucnu rozšířit testování na geny, pro které bude schválena cílená genová terapie	D

ALS – amyotrofická laterální skleróza; *C9orf72* – chromosome 9 open reading frame 72; *SOD1* – superoxiddismutáza 1; *FUS* – Fused in Sarcoma; *TARDBP* – TAR DNA-Binding Protein 43

Tab. 3. Souhrn aktuální evidence k použití jednotlivých léků či postupů modifikujících průběh onemocnění ALS dle Van Damme et al., 2024 (se zohledněním výsledků později publikovaných studií)

Lék/postup modifikující průběh onemocnění	Doporučení EAN/ ERN-NMD
Riluzol (Rilutek, Riluzol)	Silné doporučení pro (u všech ALS pacientů)
Tofersen (Qalsody)	Silné doporučení pro (u nosičů mutace v <i>SOD1</i>)
Edaravon (Radicut, Radicava)	Silné doporučení proti (podpořené negativními výsledky studie fáze III s orálním edaravonem)
AMX0035 (Relyvrio)	Slabé doporučení proti (podpořené negativními výsledky studie fáze III)
Buněčná terapie (transplantace kmen. buněk)	Silné doporučení proti

ALS – amyotrofická laterální skleróza; EAN – Evropská neurologická akademie; ERN-NMD – Evropská referenční síť pro neuromuskulární onemocnění; *SOD1* – superoxiddismutáza

mocnění. Vzhledem k přetrvávající platnosti omezení úhrady léku na pacienty do 5 let trvání onemocnění a s hodnotou FVC nad 60 % je v českých podmínkách nutné pro pokračování medikace u pacientů s nízkou FVC a/nebo delším trváním onemocnění požádat v případě zájmu o pokračování léčby o schválení úhrady revizního lékaře. V případě výskytu nežádoucích účinků je vhodné zvážit snížení dávky, a pokud tento krok nepovede ke zlepšení, pak případně i vysazení léku. K dispozici jsou různé formy léku vč. tekutých, které mohou být podávány do perkutánní endoskopické gastrostomie. V České republice (ČR) však tyto formy nejsou běžně dostupné a bylo by nutné požádat zdravotní pojišťovnu o jejich úhradu.

Podobně silné doporučení pro podávání léku platí i pro podávání tofersenu (Qalsody) u pacientů s prokázanou patogenní mutací v genu pro superoxiddismutázu (*SOD1*). Pacienty je však nutné upozornit na intratekální podání léku, které může pro některé z nich představovat významnou zátěž, a také na skutečnost, že podávání léku může být spojeno s potenciálně závažnými nežádoucími účinky. Zejména u pacientů s pomalu progredujícími formami onemocnění je proto důležité důsledně vydiskutovat přínosy a rizika této terapie.

Pro ostatní léky a postupy modifikující průběh ALS poskytují recentní guidelines silné či slabé doporučení proti jejich použití,

i když toto doporučení je ve všech případech označeno jako dočasné, dokud nebudou k dispozici případné nové studie s potenciálem doporučení modifikovat. Silné doporučení proti použití dané terapie platí pro léčbu kmenovými buňkami a také pro edaravon. V případě edaravonu zmiňují Van Damme et al. možnost přehodnocení doporučení na základě studie fáze III s perorální formou přípravku, která nebyla v době přijetí guidelines k publikaci v r. 2023 ještě dokončena. V mezidobí však byly v I/2024 zveřejněny výsledky této studie, které byly negativní (Ferrer, 2024), což dále podporuje negativní doporučení pro užívání tohoto preparátu.

Slabé doporučení proti používání léku pak aktuální guidelines poskytují pro preparát označovaný jako AMX0035 (distribuívaný pod komerčním názvem Relyvrio a obsahující kombinaci fenylbutyrátu sodného a kyseliny tauroursodeoxycholové). I zde guidelines akcentují dočasnost vydaného doporučení do zveřejnění výsledků studie fáze III. Ty firma Amylyx publikovala v III/2024, a to opět s negativním výsledkem (Amylyx, 2024). Také toto doporučení je tak možné hodnotit jako jednoznačně negativní. Lék byl současně stažen z trhu také v USA, kde byl původně na základě výsledků studie fáze II předběžně podmíněčně schválen Food and Drug Administration a komerčně distribuován. Dostupné léky a postupy modifikující průběh onemocnění jsou shrnuty v tabulce 3.