

Bezpečnostní monitorace eskalační léčby roztroušené sklerózy

MUDr. Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z., Teplice

V současné době je pro léčbu relaps remitentní roztroušené sklerózy schváleno deset léčiv s různým mechanismem účinku. Léčba fingolimodem, kladribinem, natalizumabem, alemtuzumabem a ocrelizumabem je velmi účinná, je však spojena s některými závažnějšími nežádoucími účinky, z nichž některé mohou být život ohrožující. Tato farmaka jsou léky druhé volby a jsou zpravidla volena jako eskalační. Pro vysoce aktivní formy onemocnění je možné využít jejich potenciálu jako léčbu indukční. Zvolení optimální léčby vychází ze znalosti mechanismu účinku, ze zvážení poměru přínosu a rizik a musí být přizpůsobeno individuálnímu pacientovi. Je nutné brát ohled na preferenci pacienta, jeho životní styl, plánování rodiny a případné komorbidity. Před nasazením těchto léků je nutné provést řadu vyšetření, která minimalizují možnost manifestace nežádoucích účinků. Během léčby se provádí bezpečnostní monitorace. Při ukončení léčby je nutné zohlednit rizika spojená s reaktivací onemocnění nebo následky předchozí léčby.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, bezpečnost, monitoring, léky ovlivňující průběh onemocnění.

Safety monitoring of escalation treatment of multiple sclerosis

Currently, ten drugs with a different mechanism of action are approved for the treatment of relapsing multiple sclerosis. Fingolimod, cladribine, natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab are very effective but are associated with some more serious side effects, some of which may be life-threatening. These drugs are second choice drugs and are usually chosen as escalation. For highly active forms of the disease, their potential can be exploited as induction therapy. The choice of optimal treatment is based on the knowledge of the mechanism of action, the benefit-risk balance and must be tailored to the individual patient. Patient preference, lifestyle, family planning, and co-morbidity should be taken into account. A number of examinations that minimize the possibility of undesirable effects should be performed before these drugs are used. Safety monitoring is performed during treatment. The risks associated with reactivating the disease or the consequences of previous treatment should be taken into account when discontinuing treatment.

Key words: multiple sclerosis, safety, monitoring, disease modifying drugs.

Úvod

Během posledních let jsme svědky nebývalého rozvoje terapie relaps remitující roztroušené sklerózy (RRRS). V nedávné době byl registrován první lék, ovlivňující průběh primárně progresivní RS – ocrelizumab. Dostupnost účinnější léčby vede k potlačení aktivity onemocnění, snížení progresivity invalidity a zlepšení kvality života. V řadě případů lze dosáhnout stavu NEDA (No Evidence of Disease Activity) a oddálit rozvoj

sekundární progresy. Léčebná strategie je většinou založena na včasném nasazení léčiv první linie, při jejím selhání je eskalována na účinnější, ale méně bezpečnou léčbu druhé linie. U vysoce aktivní RRRS je možné zvolit léčbu indukční, s nasazením efektivnějších léků (Harding et al., 2019).

Zvolení optimální léčby vychází ze znalosti mechanismu účinku, zvážení poměru přínosu indikované terapie a bezpečnostních rizik. Léčba musí být přizpůsobena individuálnímu pacien-

tovi. Je nutné brát ohled na preferenci pacienta, jeho životní styl, plánování rodiny a případné komorbidity. Před nasazením eskalačních léků je nutné provést řadu vyšetření, která minimalizují možnost manifestace nežádoucích účinků. Během léčby je nutné provádět pravidelnou bezpečnostní monitoraci. U některých léků je nutné zohlednit rizika spojená s reaktivací onemocnění nebo přetrvávání nežádoucích účinků i po ukončení léčby.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z.
Duchcovská 53, 415 28 Teplice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(5): 362–367
Článek přijat redakcí: 23. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2019

Tab. 1. Bezpečnostní monitoring léčby fingolimodem (modifikováno podle Sørensen, 2011)

Před zahájením léčby	Zahájení léčby	Během léčby	Ukončení léčby
<p>Informace pacientovi:</p> <ul style="list-style-type: none"> plánování gravidity výskyt NÚ <p>Vyšetření během tří měsíců:</p> <ul style="list-style-type: none"> KO + diferenciál, jaterní testy MR EKG oční vyšetření (v anamnéze uveitida, diabetes mellitus) kožní vyšetření (cave basaliom) negativní těhotenský test u žen v reprodukčním věku protilátky proti VZV (očkování u séronegativních, dokončit šest týdnů před zahájením léčby) vysazení antiarytmik, beta blokátorů, blokátorů Ca kanálů, inhibitorů CYP 3A4 zprostředkovaných metabolitů (léky s bradykardizujícím efektem) vylovení těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh třída C) vylovení imunodeficiency vylovení aktivních infekcí a malignit vylovení závažných kardiovaskulárních onemocnění 	<ul style="list-style-type: none"> vstupní TK a P observace šest hodin s EKG monitorací pokud jsou patologické nálezy, observace do jejich normalizace 	<p>Informace od pacienta</p> <ul style="list-style-type: none"> známky infekce nové příznaky onemocnění ověření užívání hormonální antikoncepce nepoužití živých atenuovaných vakcín <p>Monitorace lékařem:</p> <ul style="list-style-type: none"> neurologické vyšetření, TK a P, KO + diferenciál a biochemie vše po prvním, druhém a dále po třech měsících pokud dojde k poklesu lymfocytů pod 200/ul ukončení léčby oční vyšetření 3–4 měsíce po zahájení léčby pokud je léčba přerušena: 1 nebo více dnů během prvních 2 týdnů, více než 7 dnů v týdnech 3 a 4 nebo více než 2 týdny po 1 měsíci léčby musí být provedena nová EKG monitorace jako při zahájení léčby kontroly MR mozku a krční míchy vždy po 12 měsících kožní kontroly se zaměřením na malignity jednou za 6–12 měsíců 	<p>Během dvou měsíců:</p> <ul style="list-style-type: none"> monitorace infekcí antikoncepce riziko „rebound fenoménu“ <p>v případě nasazení nové léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6týdenní „wash-out“ perioda normalizace počtu lymfocytů

Ca – kalcium; CYP 3A4 – cytochrom P450 3A4; EKG – elektrokardiografie; KO – krevní obraz; TK – krevní tlak; P – puls; MR – magnetická rezonance; NÚ – nežádoucí účinky; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie; VZV – varicela zoster virus

Článek není výčtem všech nežádoucích účinků eskalačních léků, ale podává informace o bezpečnostním monitoringu léčby před jejím nasazením, během léčby a po jejím ukončení.

Fingolimod

Fingolimod je analog sfingosin-1-fosfátu, který funguje jako funkční antagonist S1P receptorů. Po podání je fingolimod fosforylován a poté navázan na receptor S1PR, který je stimulován a následně internalizován a degradován. Přítomnost S1P receptorů na buněčném povrchu je předpokladem pro migraci lymfocytů ze sekundární lymfoidní tkáně. Bez přítomnosti S1P receptorů jsou lymfocyty v lymfoidní tkáni zadrženy, což má za následek pokles cirkulujících lymfocytů v periferní krvi. Efektorové T paměťové lymfocyty sekvistrovány nejsou, takže imunitní dozor je zachován (Cohen et Chun, 2011). Redukce CD4+ T buněk a B buněk v periferní krvi je zodpovědná za snížení T buňkami zprostředkovaného zánětu v centrálním nervovém systému. Fingolimod je lipofilní, prochází hematoencefalickou bariérou a váže se na neurony, oligodendrocyty, astrocyty a mikroglie, které exprimují S1P receptory. Jejich přítomnost v mnoha tělesných tkáních vysvětluje nežádoucí účinky léčby fingolimodem, včetně účinků na srdci, makule, plicích a játrech.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou záněty a lymfopenie. Doporučení s cílem maximali-

zovat bezpečnost související s léčbou fingolimodem jsou znázorněny v tabulce 1.

Kladribin

Kladribin je léčivem, jehož mechanismus účinku je založen na selektivní imunorekonstituci. Je nukleosidovým analogem deoxyadenosinu (2-CdA). Po jeho transportu intracelulárně dochází k jeho následné fosforylaci. Tato jeho aktivní trifosfátová forma, 2-chlorodeoxyadenosin trifosfát (Cd-ATP) je zvláště účinně dosažena v lymfocytech v důsledku jejich konstitučně vysoké hladiny deoxycytidinkinázy (DCK) a relativně nízké hladiny 5'-nukleotidázy (5'-NT). Vysoký poměr DCK k 5'-NT preferuje akumulaci Cd-ATP, což zvyšuje náchylnost lymfocytů k buněčné smrti. V důsledku nižšího poměru DCK/5'-NT jsou další buňky odvozené z kostní dřeně méně postižené než lymfocyty. DCK je enzym limitující míru konverze prekursoru kladribinu na jeho aktivní trifosfátovou formu, což vede k selektivní depleci dělících se a nedělících se T a B buněk. Změny hladiny exprese DCK a 5'-NT mezi podtypy imunitních buněk mohou vysvětlit rozdíly v citlivosti imunitních buněk na kladribin. Z těchto důvodů jsou buňky vrozeného imunitního systému méně ovlivněné než buňky adaptivního imunitního systému (Schreiber et Sørensen, 2011).

Kladribin má dlouhotrvající účinky vyvolané preferenčním zacílením na lymfocyty a au-

toimunitní procesy zapojené do patofyziologie RS. V klinických studiích byl největší podíl pacientů s lymfopenií stupně 3 nebo 4 (< 500 až 200 buněk/mm³ nebo < 200 buněk/mm³) pozorován dva měsíce po první dávce kladribinu každý rok, což ukazuje časovou prodlevu mezi plazmatickými koncentracemi kladribinu a maximálním hematologickým účinkem. Ve studiích ukazují údaje s navrženou kumulativní dávkou 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti postupné zlepšení středního počtu lymfocytů zpět na normální rozmezí v týdnu 84 od první dávky kladribinu (přibližně 30 týdnů po poslední dávce kladribinu). Počet lymfocytů u více než 75 % pacientů se vrátil do normálního rozmezí do 144. týdne od podání první dávky kladribinu (přibližně 90 týdnů po poslední dávce kladribinu). Léčba perorálním kladribinem vede k rychlému snížení hladiny cirkulujících CD4+ a CD8+ T buněk. CD8+ T buňky vykazují méně výrazné snížení a rychlejší zotavení než CD4+ T buňky, což vede k dočasnému snížení poměru CD4+ k CD8+ lymfocytům. Kladribin snižuje počet CD19+ B buněk a počet CD16+/CD56+ NK buněk, které se také zotavují rychleji než CD4+ T buňky (Giovannoni, 2017).

Během léčby je možné se setkat s aktivací chronických infekcí a lymfopenií. Doporučení pro bezpečnostní monitoraci jsou uvedena v tabulce 2.

Tab. 2. Bezpečnostní monitoring léčby kladribinem (modifikováno podle Merck Neurology HCP website)

Před zahájením léčby	Zahájení léčby	Během léčby	Ukončení léčby
<p>Informace pacientovi:</p> <ul style="list-style-type: none"> plánování gravidity výskyt NÚ 	<p>Laboratorní kritéria před podáním prvního léčebného cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> vylovení aktivní infekce normální jaterní a renální funkce negativní hepatitidy, HIV, Tbc lymfocyty nad 1 000/ul séropozitivita VZV 	<p>Informace od pacienta:</p> <ul style="list-style-type: none"> známky infekce nové příznaky onemocnění nepoužití živých atenuovaných vakcín ověření užívání hormonální antikoncepce – 1. a 2. měsíc dvoubariérová pak do konce 6. měsíce jednobariérová (hormonální) (otěhotnění možné 6 měsíců po posledním léčebném pulzu), nutnost ochrany platí rovněž pro muže, protože kladribin může ovlivňovat kvalitu spermatu 	<ul style="list-style-type: none"> závažné nežádoucí účinky antikoncepce šest měsíců
<p>Vyšetření během tří měsíců:</p> <ul style="list-style-type: none"> KO + diferenciál, biochemie, moč MR skrining Tbc (quantiferon) panel na hepatitidy HIV protilátky proti VZV (očkování u séronegativních) očkování živou nebo živou atenuovanou vakcínou 4–6 týdnů před podáním léku vylovení imunodeficiency vylovení aktivní malignity vylovení středně závažného poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) nebo poruchy funkce jater (Child-Pugh skóre > 60) vylovení hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (hydroxypropylbetadex, sorbitol, magnézium-stearát) negativní těhotenský test u žen v reprodukčním věku 		<p>Monitorace lékařem:</p> <ul style="list-style-type: none"> neurologické vyšetření, TK a P, KO + diferenciál a biochemie vše 3. a 6. měsíc po podání 1. a 2. cyklu při poklesu lymfocytů pod 500 /ul aktivní sledování, pod 200/ul zvýšení prevence herpetické infekce acyclovirem <p>Laboratorní kritéria pro podání 2. cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> vylovení aktivní infekce lymfocyty nad 800/ul kontroly MR mozku a krční míchy vždy po 12 měsících 	

KO – krevní obraz; TK – krevní tlak; P – pulz; IgG – imunoglobulin G; MR – magnetická rezonance; NÚ – nežádoucí účinky; Tbc – tuberkulóza; HIV – virus lidské imunodeficiency; VZV – virus varicela zoster

Tab. 3. Bezpečnostní monitoring léčby natalizumabem (modifikováno podle Sørensen, 2011)

Před zahájením léčby	Zahájení léčby	Během léčby	Ukončení léčby
<p>Informace pacientovi:</p> <ul style="list-style-type: none"> plánování gravidity informace o NÚ včetně PML 	<ul style="list-style-type: none"> vstupní TK, P observace stran infuzní reakce 	<p>Informace od pacienta:</p> <ul style="list-style-type: none"> známky infekce nové příznaky onemocnění změny chování nebo kognice ověření užívání hormonální antikoncepce 	<ul style="list-style-type: none"> změna terapie v případě nežádoucích účinků u JCV pozitivních pacientů nadále kontroly MR po 3–4 měsících 6–9 měsíců „wash-out“ perioda před nasazením nové léčby 6–8 týdnů vyšetření likvoru před nasazením nové léčby riziko „rebound fenoménu“
<p>Během tří měsíců:</p> <ul style="list-style-type: none"> KO + diferenciál vyšetření likvoru a MR protilátky proti JCV PML stratifikace negativní těhotenský test u žen v reprodukčním věku 		<p>Monitorace lékařem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ukončení léčby v případě hypersenzitivní reakce neutralizační protilátky v případě infuzní reakce JCV protilátky u séronegativních pacientů každých šest měsíců před každou infuzí absolutní počet lymfocytů KO + diferenciál a jaterní testy každé tři měsíce kontroly MR mozku a krční míchy vždy po 12 měsících, MR u JCV pozitivních pacientů každé 3–4 měsíce u JCV pozitivních pacientů prodloužení intervalu infuzí na šest týdnů u pacientů léčených více než dva roky s protilátkovým indexem vyšším než 1,5 zvážít ukončení léčby 	

JCV – John Cunningham virus; KO – krevní obraz; TK – krevní tlak; P – pulz; MR – magnetická rezonance; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie

Natalizumab

Natalizumab je selektivní inhibitor adhezní molekuly a váže se na $\alpha 4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Specificky se natalizumab váže na $\alpha 4 \beta 1$ integrin blokující interakci s jeho analogickým receptorem, vaskulární buněčnou adhezní molekulou–1

(VCAM-1), a ligandy osteopontinu a alternativně spojenou doménou fibronektinu, spojovacího segmentu–1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakci $\alpha 4 \beta 1$ integrinu s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou–1 (MadCAM-1). Narušení těchto molekulárních interakcí brání transigraci mononukleárních leukocytů endoteliem do zanícené parenchymální tkáně. Další

mechanismus působení natalizumabu může spočívat v potlačení probíhajících zánětlivých reakcí v tangovaných tkáních inhibicí interakce leukocytů s expresí $\alpha 4$ s jejich ligandy v extracelulární matrici a na parenchymálních buňkách.

Natalizumab sám o sobě může způsobovat potlačení zánětlivé aktivity přítomné v místě onemocnění a potlačovat další do-

Tab. 4. Bezpečnostní monitoring léčby alemtuzumabem (modifikováno podle Sørensen, 2011)

Před zahájením léčby	Zahájení léčby	Během léčby	Ukončení léčby
Informace pacientovi: ■ plánování gravidity ■ výskyt NÚ Vyšetření během tří měsíců: ■ KO + diferenciál, biochemie, moč ■ testy funkce štítné žlázy ■ MR ■ skríníng Tbc (quantiferon), HBV, HIV, protilátky proti VZV (očkování u séronegativních, dokončit šest týdnů před zahájením léčby) ■ negativní těhotenský test u žen v reprodukčním věku	■ antihistaminika, kortikosteroidy a antipyretika před podáním infuze ■ TK a P po infuzi ■ kortikosteroidy tři dny po podání infuze	Informace od pacienta: ■ známky infekce ■ nové příznaky onemocnění ■ výskyt podlitin, krvácení nebo petechií, bolesti hlavy, dušnost, žloutenka, tmavá moč, hemiparéza ■ ověření užívání hormonální antikoncepce (otěhotnění možné čtyři měsíce po ukončení léčby) ■ nepoužití živých atenuovaných vakcín Monitorace lékařem: ■ měsíčně KO + diferenciál, biochemie, moč, koagulace, zánětlivé parametry ■ funkce štítné žlázy každé tři měsíce ■ skríníng HPV ročně u žen ■ kontroly MR mozku a krční míchy vždy po 12 měsících	Čtyři roky od poslední infuze: ■ monitorace infekcí ■ měsíčně KO + diferenciál ■ biochemie každé tři měsíce ■ testy funkce štítné žlázy každé tři měsíce „wash-out“ perioda před nasazením nové léčby ■ 6–12 měsíců po poslední infuzi ■ antikoncepce čtyři měsíce

KO – krevní obraz; TK – krevní tlak; P – puls; MR – magnetická rezonance; NÚ – nežádoucí účinky; Tbc – tuberkulóza; HBV – virus hepatitidy B; HIV – virus lidské imunodeficiency; HPV – lidský papilomavirus; VZV – virus varicela zoster

plňování imunitních buněk do zanícených tkání. U RS se má za to, že léze vznikají, když aktivované T lymfocyty překročí hematoencefalickou bariéru (HEB). Migrace leukocytů přes HEB vyvolává interakci mezi adhezními molekulami na zánětlivých buňkách a endotelových buňkách cévní stěny. Interakce mezi $\alpha 4 \beta 1$ a jeho cíli je důležitou složkou patologického zánětu v mozku a narušení těchto interakcí vede ke snížení zánětu. Za normálních podmínek nevykazuje VCAM-1 expresi v parenchymu mozku. V přítomnosti prozánětlivých cytokinů je však VCAM-1 přeměňován na endotelové buňky a možná na gliální buňky v blízkosti míst zánětu. V rámci zánětu centrálního nervového systému (CNS) při RS je to interakce $\alpha 4 \beta 1$ s VCAM-1, CS-1 a osteopontinem, která zprostředkovává pevnou adhezi a transmigraci leukocytů do mozkového parenchymu a může prodlužovat zánětlivou kaskádu v tkáni CNS. Blokáda molekulárních interakcí $\alpha 4 \beta 1$ s jeho cíli snižuje zánětlivou aktivitu přítomnou v mozku při RS a inhibuje další migraci imunitních buněk do zanícené tkáně, čímž snižuje tvorbu nebo zvětšování lézí (Engelhardt et Kappos, 2008).

Léčba natalizumabem je limitována rizikem rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), na základě infekce virem Johna Cunninghama (JCV), zejména u pacientů léčených déle než dva roky, kteří brali v minulosti imunosupresiva a mají vysoký protilátkový index (nad 1,5) (Clerico et al., 2017). Tabulka 3 uvádí postup při bezpečnostní monitoraci.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže na povrchový antigen CD52. Alemtuzumab opsonizuje buňky exprimující povrchový antigen CD52 a indukuje jejich smrt prostřednictvím komplementem zprostředkované buněčné lýzy (Complement-Mediated Cell Lysis, CMCL) nebo cytotoxické reakce závislé na protilátkách (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC). Výrazně méně než v periferní krvi jsou zasaženy lymfocyty v lymfatických orgánech, což by mohlo vysvětlit pozorovanou relativně nižší četnost infekcí. Není vyloučeno, že díky přechodnému snížení počtu NK buněk, na jejichž povrchu je také (i když v malé míře) antigen CD52 exprimován, hraje hlavní roli v procesu cytotoxicity alemtuzumabu komplement (Bielekova et Becker, 2010).

Přesný mechanismus účinku alemtuzumabu není znám, obecně se však soudí, že účinek na RS je dán přenastavením imunitního systému. Po podání dochází k rychlému snížení počtu T a B lymfocytů v krvi, zatímco počet lymfocytů v lymfoidních orgánech je ovlivněn méně. Buňky nespecifické imunity jsou ovlivněny minimálně. Imunomodulační účinky se u alemtuzumabu uplatňují prostřednictvím deplece a repopulace lymfocytů, včetně alterací v počtu, proporcích a vlastnostech některých podskupin lymfocytů po léčbě, zvýšeného zastoupení podskupin regulačních T buněk, zvýšeného zastoupení paměťových T a B lymfocytů, přechodných účinků na složky vrozené imunity (tj. neutrofily, makrofágy, NK buňky).

V klinických studiích došlo po podání alemtuzumabu (pět infuzí po 12 mg/den v pěti dnech v prvním roce a tři infuze po 12 mg/den v druhém roce) po jednom měsíci od podání k výraznému snížení počtu lymfocytů pod spodní hranici normálu. Ovlivnění neutrofilů, monocytů, eozinofilů a bazofilů bylo přechodné a nevýznamné. Návrat počtu B lymfocytů do normálních hodnot byl pozorován zhruba po šesti měsících, T lymfocyty se obnovovaly výrazně pomaleji a dosáhly spodní hodnoty normálního rozmezí za zhruba jeden rok. Počet B lymfocytů po podání alemtuzumabu prudce klesl, návrat k normálním hodnotám byl provázen relativně větším zastoupením nezralých B lymfocytů po třech měsících od podání léčby. V řadě T lymfocytů došlo ke změně procentuálního zastoupení jednotlivých typů. Prudký pokles počtu T lymfocytů provázel relativní nárůst zastoupení paměťových a regulačních T lymfocytů na úkor progenitorů T lymfocytů, a to jak u pomocných, tak u cytotoxických T lymfocytů. Po 12 měsících od ukončení léčby bylo stále vyšší relativní zastoupení regulačních a paměťových pomocných T lymfocytů (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012).

Infekce a manifestace autoimunit jsou hlavními nežádoucími projevy léčby. Recentní informace Evropské lékové agentury (EMA) upozorňují na zvýšenou opatrnost, týkající se manifestace cévních mozkových příhod, infarktu myokardu, alveolárního krvácení a hemofagocytární lymfohistiocytózy, zejména po zahájení léčby (Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing).

Tab. 5. Bezpečnostní monitoring léčby ocrelizumabem (modifikováno podle SPC, Ocrevus, modifikováno dle Protokolu studie WA21092F(RO4964913))

Před zahájením léčby	Zahájení léčby	Během léčby	Ukončení léčby
<p>Informace pacientovi:</p> <ul style="list-style-type: none"> plánování gravidity výskyt NÚ 	<p>laboratorní kritéria před první infuzí:</p> <ul style="list-style-type: none"> JT max. 2× horní hranice normy negativní hepatitidy, HIV, aktivní Tbc séropozitivita VZV neutrofily nad 1 500/μl trombocyty nad 100 000 μl/l CD4+ více než 300/μl IgG nad 4,6 g/l IgM nad 0,37 g/l antihistaminika, kortikosteroidy a antipyretika před podáním každé infuze 	<p>Informace od pacienta:</p> <ul style="list-style-type: none"> známky infekce nové příznaky onemocnění nepoužití živých atenuovaných vakcín ověření užívání hormonální antikoncepce (otěhotnění možné 12 měsíců po poslední infuzi, nicméně aktuální data poukazují na možnost zkrácení této doby) <p>Monitorace lékařem:</p> <ul style="list-style-type: none"> neurologické vyšetření, TK a P, KO + diferenciál a biochemie vše po 1, 2 a dále po 3 měsících <p>Laboratorní kritéria pro podání dalších cyklů:</p> <ul style="list-style-type: none"> vylovení aktivní infekce neutrofily nad 1 500/μl CD4 + více než 250/μl IgG nad 3,3 g/l kontroly MR mozku a krční míchy vždy po 12 měsících 	<ul style="list-style-type: none"> závažné nežádoucí účinky antikoncepce 12 měsíců
<p>Vyšetření během tří měsíců:</p> <ul style="list-style-type: none"> KO + diferenciál, biochemie, moč MR skrining Tbc (quantiferon) panel na hepatitidy HIV imunologické testy (imunofenotypizace T a B buněk – nutné absolutní počty), hladiny IgG, IgA, IgM) protilátky proti VZV (očkování u séronegativních), event. protilátky TAT (při séro negativitě přeočkovat), očkování dokončit šest týdnů před zahájením léčby vylovení aktivní infekce vylovení imunodeficiency vylovení aktivní malignity negativní těhotenský test u žen v reprodukčním věku 			

KO – krevní obraz; TK – krevní tlak; P – pulz; IgG – imunoglobulin G; IgM – imunoglobulin M; JT – jaterní testy; MR – magnetická rezonance; NÚ – nežádoucí účinky; Tbc – tuberkulóza; HIV – virus lidské imunodeficiency; VZV – virus varicela zoster; TAT – tetanus

Opatření, spojená s bezpečnostní monitorací jsou patrná z tabulky 4.

Ocrelizumab

Molekula CD20 je transmembránový protein. Je exprimován takřka výlučně na většině buněk lidské B buněčné linie, ale ne na kmenových buňkách, pro-B buňkách nebo diferencovaných plazmatických buňkách. Také malá podskupina T buněk exprimuje znak CD20+. Ocrelizumab je rekombinantní humanizovaná anti CD20 monoklonální protilátka, která způsobuje depleci cirkulujících nezralých i zralých B buněk ale nezpůsobuje pokles CD20 negativních plazmatických buněk. Efektorové mechanismy anti CD20 protilátek jsou podobné jako u alemtuzumabu CMCL nebo ADCC. Schopnost rekonstituce B lymfocytů a již existující humorální imunita zůstávají zachovány. Navíc není ovlivněna ani vrozená imunita a celkový počet T lymfocytů. Ocrelizumab zcela potlačuje po-

pulaci CD19+ buněk, které odrážejí efekt léčby antiCD20. Medián doby do normalizace B buněk byl 72 týdnů po poslední infuzi ocrelizumabu ve studii fáze II u pacientů s RRMS (Juanatey et al., 2018). Mimo RRRS je jako jediná léčba schválena i pro primární progresivní RS (PPRS).

V klinických studiích bylo u pacientů s RRRS zjištěno snížení lymfocytů pod dolní limit (DLN) u 20,7% pacientů užívajících přípravky ocrelizumabu ve srovnání s 32,6% pacientů léčených interferonem beta-1a. U PPRS bylo zjištěno snížení lymfocytů < DLN u 26,3% pacientů užívajících ocrelizumab ve srovnání s 11,7% pacientů léčených placebem. Většina případů snížení lymfocytů u pacientů léčených ocrelizumabem měla závažnost 1. stupně (< DLN buněk 800 buněk/μl) a 2. stupně (500 až 800 buněk/μl). Přibližně 1% pacientů ve skupině léčené ocrelizumabem měla lymfopenii 3. stupně (200 až 500 buněk/μl). Žádný z nahlášených pacientů neměl lymfopenii 4. stupně (< 200 buněk/μl) (SPC, Ocrevus).

Jako u předchozích léčiv je možné se během léčby setkat zejména s infekcemi. Léčba je v porovnání s ostatními eskalačními léky velmi bezpečná. V tabulce 5 je uveden přehled monitorace terapie.

Závěr

Spolu se zaváděním nových léků do léčebné praxe stoupají nároky nejen na zvolení správné léčebné strategie, ale i na dodržování zásad farmakovigilance. Mechanismy účinku jednotlivých léčiv se značně liší, a tím jsou rozdílné případné kontraindikace a laboratorní parametry, jejichž znalost je nutná před zahájením terapie. Velmi důležitá je bezpečnostní monitorace v průběhu terapie, která může odhalit rozvoj někdy závažných nežádoucích účinků. Vzhledem k tomu, že je v ČR dlouhodobě koncentrována komplexní péče o pacienty s RS do specializovaných center, lze zajistit mimo jiné i garanci bezproblémové léčby.

LITERATURA

- Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology* 2010; 74(Suppl. 1): S31–40.
- Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, Mercanti SF, Durelli L. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(5): 354–401.
- Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69: 759–777.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C,

- Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
- Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2008; 5(1): 16–22.

7. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14(4): 874–887.
8. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, Tomassini V, Wardle M, Pickersgill T, Robertson N, Tallantyre E. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019 Feb 18. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
9. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018; 66(12): 423–433.
10. Merck Neurology HCP website, navštíveno 15. 4. 2019, dostupné z <https://www.merckneurology.com/en/mavenclad/getting-started/monitoring.html>.
11. Schreiber K, Sørensen PS. Cladribine in the treatment of multiple sclerosis. *Clin. Invest.* 2011; 1(2): 317–326.
12. Sørensen PS. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011; 311(Suppl 1): S29–34.
13. SPC, Ocrevus, navštíveno 15. 4. 2019, dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_cs.pdf
14. Protokol studie WA21092F(RO4964913).
15. Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing, navštíveno 18. 5. 2009, dostupné z <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada-restricted-while-ema-review-ongoing>.