

# Hodnotenie bezpečnosti a monitoring choroby modifikujúcich liekov roztrúsenej sklerózy

**MUDr. Miriam Fedičová, MUDr. Marianna Vitková, PhD., doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN**

Neurologická klinika UNLP a LF UPJŠ, Košice

Sclerosis multiplex (SM) je autoimunitné ochorenie centrálneho nervového systému. V súčasnosti máme k dispozícii pomerne širokú škálu ochorenie modifikujúcich liečiv (Disease Modifying Therapy – DMT) s rôznym mechanizmom účinku a účinnosťou. Na dosiahnutie čo najlepšieho liečebného ovplyvnenia ochorenia je potrebný individuálny prístup pri výbere liečby. Je potrebné mať na pamäti aj riziká zvolenej liečby pre daného pacienta. Kontinuálne klinické, ako aj laboratórne monitorovanie pacientov je nevyhnutné.

**Kľúčové slová:** sclerosis multiplex, chorobu modifikujúca liečba (DMT).

## Multiple sclerosis (MS) is autoimmune disorder affecting the central nervous system

Currently, we have a fairly wide range of disease – modifying drugs (DMD) with different mechanisms of action and different efficiencies. To obtain the most efficient therapeutic results we need to choose an individual approach for appropriate therapy. It is also very important to keep in mind the risk of this therapy for appropriate patient. The continual clinical and laboratory monitoring of the patients is unavoidable.

**Key words:** multiple sclerosis, disease modifying therapy (DMT).

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalovo-degeneratívne ochorenie s prejavmi postihnutia centrálneho nervového systému, ktoré môže vážne zmeniť zdravotný stav pacienta, s dopadom aj na jeho rodinu. Napriek nepredvídateľnosti ochorenia a multifaktoriálnej etiopatogenéze, v súčasnosti už vieme priebeh ochorenia významne spomaliť. Európskou komisiou pre liekovú politiku (EMA) bolo schválených viacero nových preparátov zo skupiny chorobu modifikujúcich liekov (DMT), ktoré predstavujú významný pokrok v liečbe SM. Výber vhodného lieku u pacienta SM sa stáva náročnejší. Zodpovednosť lekára stojí na správnom rozhodnutí po vyhodnotení aktivity ochorenia, stavu zneschopenia a vlastností konkrétneho preparátu. Pacient je dnes aktívne zapojený do komunikácie s lekárom a prijíma zodpovednosť za priebeh liečby. Systém zdravotnej starostlivosti

na Slovensku poskytuje pacientom s SM všetky najmodernejšie terapeutické možnosti. Použitie jednotlivých DMT liekov podlieha indikačným kritériám a schváleniu zdravotnou poisťovňou. V nasledujúcej časti uvádzame prehľad liekov skupiny DMT a ich charakteristiky z pohľadu hodnotenia bezpečnosti a rizík.

## Glatiramer acetát

Glatiramer acetát (GA) je schválený (EMA, FDA) v 1. línii u pacientov s klinicky izolovaným syndrómom (CIS) a relaps-remitujúcou sclerosis multiplex (RRSM) v dvoch dávkovacích režimoch: 20 mg subkutánne (sc) denne alebo 40 mg sc 3-krát týždenne. Účinnosť a bezpečnosť GA bola potvrdená v niekoľkých randomizovaných kontrolovaných štúdiách. Najčastejším nežiaducim účinkom je reakcia v mieste vpichu (ISR – Injection Site Related), začervenanie a bo-

lestivosť. Kožné nekrózy sú veľmi vzácne. Až polovica pacientov vyvíja počas liečby lokálnu panikulitídu s následnou lipoatrofiou. Týmto zmenám vieme zabrániť edukáciou pacienta o správnej injekčnej technike. U malej časti pacientov boli pozorované prechodné okamžité postinjekčné reakcie, ktoré obvykle spontánne a bez následkov vymizli a nevyžadovali špecifickú liečbu, ide o flush, bolesť či tlak na hrudníku, dýchavičnosť, palpitácie alebo tachykardie. V dlhodobých štúdiách sa nevyskytol žiadny prípad renálnej alebo pečenej dysfunkcie. Liečba GA sa nespájala s rizikom vyššieho výskytu laboratórnych odchýlok v pečenej testoch, tyreopatiou, leukopéniou, liekových interakciách ani rizikom vzniku neutralizačných protilátok. V súlade s dobrou toleranciou GA bola dokumentovaná aj vysoká miera adhérencie na tejto liečbe (Ziemssen et al., 2016). Niektoré



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Miriam Fedičová, miriam.fedicova@gmail.com

Neurologická klinika UNLP a LF UPJŠ, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(3): 203–208

Článok prijat redakci: 4. 11. 2019

Článok prijat k publikaci: 17. 1. 2020

pozorovacie štúdie ukázali, že sa nevyskytli žiadne nežiaduce následky u žien, ktoré dostávali glatiramer acetát počas tehotenstva (Ziemssen et al., 2016; Salminen et al., 2010), nezistilo sa zvýšené riziko spontánneho potratu u žien, ktorým sa podával GA v priebehu tehotenstva. Štúdie na zvieratách nepotvrdili žiadny nežiaduci účinok na embryonálny vývoj (Ziemssen et al., 2016; Rommer et al., 2014). Glatiramer acetát je klasifikovaný v kategórii B pre tehotenstvo, čo znamená, že by sa mal užívať počas tehotenstva len vtedy, ak je to nevyhnutne potrebné.

## Interferón beta

Od roku 1993 sa preparáty interferónu (INF) beta najviac používajú ako počiatočná DMT liečba pacientov s RRS (Greenberg et al., 2010). Interferón beta je dostupný v štyroch formách: subkutánný IFN beta-1b (Betaferon, Extavia), intramuskulárny IFN beta-1a (Avonex), subkutánný IFN beta-1a (Rebif) a pegylovaný IFN beta-1a (Plegridy) (Greenberg et al., 2010). Štúdia QUASIMS (Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy) preukázala, že nie je žiadny rozdiel v účinnosti medzi subkutánnou a intramuskulárnou formou INF beta, podávaným v počiatočnej alebo udržiavacej liečbe RRS (Limmroth et al., 2007). Najčastejšie vedľajšie účinky interferónu beta sú symptómy podobné chrípke (horúčka, triaška, artralgie, nevoľnosť, potenie, bolesť hlavy a myalgie), ktoré postihujú až 75 % pacientov (Walther et al., 1999). Zvyčajne začínajú po 3–6 hodinách od aplikácie injekcie a vymiznú počas 24 hodín, sú najvýraznejšie na začiatku liečby a ich frekvencia časom klesá. Symptomatická liečba zahŕňa podanie paracetamolu alebo ibuprofénu (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995), odporúča sa aplikovať injekcie vo večerných hodinách (Lublin et al., 1996). Približne 30 % pacientov udáva výskyt reakcií v mieste vpichu, hlavne mierny zápal alebo sčervenanie. Pri liečbe interferónom beta môže dôjsť aj prechodnému zhoršeniu príznakov SM (spasticity, zrakovej ostrosti, parestézií), a to najmä počas prvých 12 týždňov liečby (Walther et al., 1999), zvyčajne 3–24 hodín po aplikácii INF beta, s trvaním od niekoľkých hodín až niekoľko dní. Depresia je u pacientov s SM častá, a preto sa v štúdiách overovalo, či sa liečba interferónom beta spája s vývojom depresie (Lublin et al., 1996). INF beta

môže spočiatku prechodne zhoršiť prejavy depresie, ale počas 2 mesiacov od začiatku liečby sa stav depresie vráti do východiskového stavu. Odporúča sa vykonávať pravidelne skríning depresie u pacientov indikovaných na liečbu INF beta (Patten et al., 2001), pričom prítomnosť depresie nie je kontraindikáciou použitia INF beta. INF beta je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene, nakoľko liečba môže viesť k poškodeniu pečene, a to najmä, ak sú užívané v kombinácii s inými hepatotoxickými liekmi. INF beta môže viesť k významným odchýlkam v krvnom obraze vrátane anémie, neutropénie, leukopénie a lymfopénie (Lublin et al., 1996). Z tohto dôvodu sa odporúča pravidelné sledovanie pečenej enzýmov a krvného obrazu v 1., 3. a 6. mesiaci a potom každých 6 mesiacov po začiatku liečby. Interferón beta môže indukovať autoimunitné ochorenia (Rommer et al., 2014), napr. idiopatickú trombocytopeniu, autoimunitnú hepatitídu a tyreopatiu. V priebehu liečby INF beta môže dochádzať k tvorbe neutralizačných protilátok (NAbs) s výskytom u 2–42 % pacientov. Pozitivita týchto NAbs je klinicky významná, pretože znižuje účinnosť liečby INF beta, čo vedie k uvažovaniu o zmene liečby. 17. októbra 2019 schválila EMA rozšírenie indikácie pre INF beta s možnosťou používania počas tehotenstva a dojčenia.

## Teriflunomid

V roku 2013 schválila EMA teriflunomid ako perorálnu liečbu 1-krát denne pre recidivujúce formy SM na základe dvoch placebo kontrolovaných štúdií. Teriflunomid má dlhý eliminačný čas (úroveň pod 0,02 µg/ml sa dosiahne v 8–24 mesiaci) (Sartori et al., 2014). Bezpečnostný profil teriflunomidu bol preukázaný v dvoch klinických štúdiách. Najčastejšie nežiaduce účinky boli gastrointestinálne (GI) reakcie, ako nevoľnosť, vracanie, ulcerácie v dutine ústnej, poruchy trávenia a hnačka, najvýraznejšie na začiatku liečby, s vymiznutím do 2 týždňov. Ďalšími nežiaducimi účinkami sú rednutie vlasov, bolesti hlavy. Teriflunomid je kontraindikovaný u pacientov s už existujúcim ochorením pečene alebo u tých, ktorí majú ALT 2-násobne zvýšenú nad normálnu hranicu normy (Osiri et al., 2003). Pacienti by mali mať ALT a bilirubín monitorovaný pred začatím liečby. Výskyt závažnej hepatopatie bol hlavne počas prvého roku liečby, a preto sa odporúča, aby sa monitoroval ALT

raz mesačne po dobu prvých 6 mesiacov liečby a v prípade podozrenia na poškodenie pečene sa má teriflunomid vysadiť a začať so zrýchlenou elimináciou lieku (vymývanie podaním cholestyramínu 8 g každých 8 hodín počas 11 dní alebo aktívnym uhlím 50 g každých 12 hodín počas 11 dní). Teriflunomid má imunosupresívny potenciál, preto môžeme zachytiť pokles počtu bielych krviniek o 15 % (najmä lymfocyty a neutrofily) a počtu krvných doštičiek o 10 % (Rommer et al., 2014), ktorý sa vyskytuje v priebehu prvých 6 týždňov a môže zostať nízky po celý čas liečby. Na základe týchto zistení by sa mal krvný obraz vyšetriť pred začiatkom liečby a opakovať vyšetrovanie najmä, ak sú prítomné príznaky novej infekcie. Teriflunomid sa neodporúča pacientom, ktorí sú imunodeficientní, s ochoreniami kostnej drene alebo s ťažkými infekciami. Liek môže zvýšiť riziko vzniku oportúnnych infekcií. Boli opísané prípady vývoja pľúcnej tuberkulózy (TBC), pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (Rommer et al., 2014). Pacienti sa majú testovať na výskyt latentnej tuberkulózy. Jeden prípad PML bol hlásený u pacienta, ktorý užíval teriflunomid 5 mesiacov, súčasne bol pre systémový lupus erythematosus liečený aj inými imunosupresívami (Warnatz et al., 2003). Liek môže viesť k miernemu zvýšeniu krvného tlaku, preto sa odporúča jeho pravidelné meranie pred liečbou aj počas nej (Rommer et al., 2014). Zvláštna pozornosť sa venuje potenciálne teratogénnym účinkom teriflunomidu, ktoré zostávajú stále nejasné. 5-ročné postmarketinové skúsenosti preukázali, že riziko závažných vrodenných chýb a spontánnych potratov u tehotných exponovaných teriflunomidom zodpovedá riziku v celkovej populácii. Tieto výsledky sa nateraz interpretujú s opatrnosťou, nakoľko vychádzajú z nízkeho počtu prípadov (Vukusic et al., 2019). Aj keď sú povzbudivé klinické údaje o bezpečnosti, antikoncepcia sa odporúča ako doplňujúce bezpečnostné opatrenie rovnako ako vysadenie lieku a urýchléné odstránenie lieku pred počatím.

## Dimetylfumarát

Dimetylfumarát (DMF) bol schválený v roku 2013 na liečbu RRS. K najčastejším nežiaducim účinkom liečby DMF patria: návaly tepla, flush, gastrointestinálne poruchy (diarhoe, nauzea, bolesť brucha), proteinúria a svrbenie, s výskytom najmä v prvom mesiaci liečby. Flush je spôso-

**INZERCE**

**Tab. 1.** Potenciálne nepriaznivé účinky a monitorovanie DMT liečby 1. línie

Liek	Nežiaduce účinky	Monitoring	Kategória (vplyv na graviditu)
Glatiramer acetát	reakcie v mieste aplikácie, návaly tepla, bolesť na hrudi žihľavka, nekroza kože	nie je potrebný	B
Interferón beta	flu-like syndróm, depresia (nepotvrdené), autoimunity (štíttna žľaza), hepatotoxicita	krvný obraz, pečeneové testy, hormóny ŠŽ, skríning depresie	B
Teriflunomid	poruchy GI, hepatopatia, lymfopénia, trombocytopenia, vysoký krvný tlak, oportúnne infekcie, potenciálne teratogénny	pečeneové testy, krvný obraz, krvný tlak, vylúčenie TBC, tehotenský test	X
Dimetylfumarát	návaly tepla, hnačka, nevoľnosť, vracanie, lymfopénia	počet bielych krviniek	C

Interpretácia kategórií vplyvu na tehotenstvo: kategória B – podávanie týchto liekov gravidným zvieratám spôsobilo teratogénne poškodenie plodov, na limitovanom počte sledovaných gravidných žien sa nepreukázalo pre plod; kategória C – lieky, pri ktorých štúdie na zvieratách ukázali riziko pre plod, ale údaje u gravidných žien chýbajú; kategória X – lieky, pri ktorých je dokázané fetálne riziko, liek je kontraindikovaný v tehotenstve

bený uvoľnením prostaglandínov, a preto jeho výskyt znižuje aspirín. Na zvládnutie gastrointestinálnych symptómov sa odporúča dostatočná hydratácia, dietetické opatrenia a symptomaticky prokinetika, antiemetika, antidiarika, inhibitory protónovej pumpy. Incidencia závažných infekcií sa opisuje okolo 2 %, najčastejšie sú to nazofaryngitída, infekcie horných dýchacích ciest a infekcie močových ciest. Môže sa vyskytnúť zvýšenie pečeneových transamináz na trojnásobok hodnoty (6 %) a častejšie je výskyt proteinúrie (9 %). PML bola zaznamenaná u pacienta s významnou lymfocytopeniou (Ermis et al., 2013). Odporúča sa monitoring krvného obrazu pred začiatkom liečby DMF a každé 3 mesiace počas. V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa pozorovali nepriaznivé účinky DMF na plod (kategória C).

## Natalizumab

Natalizumab je prvý liek schválený v roku 2004 FDA na liečbu RRSM u pacientov, u ktorých zlyhala liečba 1. línie. EMA schválila natalizumab v roku 2006. Je to humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa podáva intravenózne raz za 28 dní. Profil účinnosti a bezpečnosti bol hodnotený v AFFIRM štúdií fázy III. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú únava a reakcie z precitlivosti (alergická dermatitída, žihľavka, anafylaktické reakcie) (Polman et al., 2006). Vo väčšine prípadov dochádza k týmto alergickým reakciám včasne po podaní infúzie. Liečba natalizumabom sa spája so zriedkavým vírusovým ochorením spôsobeným John Cunningham vírusom (JCV). Ide o progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML). Faktory spojené so

zvýšeným rizikom vzniku PML sú pozitívne protilátky proti JCV v sére, podávanie natalizumabu dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby užívanie imunosupresívnej liečby (mitoxantrón, cyklofosfamid, azatioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil) (Bloomgren et al., 2012). Preto sú u všetkých pacientov liečených natalizumabom nutné pravidelne kontroly klinické aj rádiologické a sledovanie titra a indexu protilátok proti JCV v sére (sérokonzverzia počas liečby). Status JCV je významným biomarkerom rizika PML: u negatívnych pacientov sa realizuje kontrolné vyšetrenie každých šesť mesiacov, nakoľko môže dôjsť ku konverzii (EMA TYSABRI PML Update, 2017). MRI vyšetrenie mozgu sa má realizovať pred začatím liečby a opakovať v 3–6-mesačných intervaloch. Štúdie s predĺženým intervalom na 5–6 týždňov podávania natalizumabu u JCV pozitívnych pacientov podporujú hypotézu znižovania rizika PML. Podávanie natalizumabu vedie u 9 % pacientov k tvorbe neutralizačných protilátok, ktoré znižujú jeho účinnosť. Pri liečbe natalizumabom sa tiež zaznamenala elevácia pečeneových transamináz (Polman et al., 2006), a preto sa odporúča ich testovanie pred liečbou a v 1., 3. mesiac po začatí liečby, podobne aj kompletný krvný obraz. Štúdie na zvieratách ukázali vyššiu mieru potratov pri vysokých dávkach (7-násobok dávky pre človeka) (US Food Drug Administration Tysabri, 2015). Z tohto dôvodu je natalizumab v kategórii C pre tehotenstvo. Pri zistení gravidity počas liečby natalizumabom sa má zvážiť prerušenie liečby týmto liekom, čo môže viesť k vzplanutiu ochorenia – rebound fenoménu. Pri posudzovaní pomeru prínosu a rizika počas tehotenstva sa má vziať do úvahy

klinický stav pacientky a možné obnovenie aktivity ochorenia po zastavení liečby týmto liekom.

## Fingolimod

Perorálny liek, ktorý bol schválený FDA a EMA na liečbu RRSM v roku 2010. Výsledky registračných štúdií ukázali ako najčastejšie nežiaduce udalosti infekcie močových ciest a dolných dýchacích ciest, ďalej prechodné zníženie srdcovej frekvencie a atrioventrikulárny blok I., vzácne i II. stupňa. Preto sa realizuje EKG monitoring pred začatím a po šiestich hodinách, srdcová frekvencia a krvný tlak sa merajú v hodinovom intervale počas šestihodinového kontinuálneho monitoringu. Pri zachytení srdcovej arytmie je monitoring predĺžený minimálne o 2 hodiny až do obdobia stabilizácie. Monitoring sa opakuje v prípadoch prerušenia liečby fingolimodom v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby, na viac ako 7 dní medzi 3. a 4. týždňom liečby alebo na viac než dva týždne po prvom mesiaci liečby. Pred začatím liečby je potrebné realizovať aj vyšetrenie protilátok proti vírusu varicella zoster (VZV) a pri negatívnom náleze je nutná vakcinácia aspoň 2 dávkami v odstupe 1 mesiaca s následnou kontrolou IgG protilátok. Pacienti s negatívnymi protilátkami proti VZV sú ohrození ťažkým priebehom primoinfekcie VZV s možnými fatálnymi následkami. Pred začatím liečby a po 3–4 mesiacoch pacient absolvuje vyšetrenie u oftalmológa na vylúčenie makulárneho edému, ktorého zvýšené riziko výskytu je u pacientov s diabetes mellitus a uveiditídou. Odporúča sa aj kožné vyšetrenie na vylúčenie bazaliómu. Najčastejšie nežiaduce účinky z bezpečnostného súboru 4 001 pacientov boli nazofaryngitída (9,9 %), lymfopénia (9,5 %) a leukopénia (6,1 %) (Khatir et al., 2016). Pečeňové testy vyšetrujeme v pravidelných 3-mesačných intervaloch. Pri zvýšení hodnôt transamináz nad päťnásobok normy je potrebné liečbu prerušiť do ich poklesu. Ak hladina lymfocytov klesne pod  $0,2 \times 10^9/l$ , je liečbu nutné prerušiť do úpravy stavu. Prerušenie liečby sa odporúča pri závažných infekciách. Fingolimod sa neodporúča u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením, ktorí sú liečení liekmi s bradykardizujúcim účinkom, predovšetkým beta-blokátormi a blokátormi kalciového kanála. Pri prerušení alebo ukončení liečby fingolimodom je nutné pacientov sledovať pre riziko rebound fenoménu. V spojení s fingolimodom boli hlásené aj prípady PML.

**Tab. 2.** Potenciálne nepriaznivé účinky a monitorovanie DMT liečby 2. línie

Liek	Nežiaduce účinky	Monitoring	Kategória (vplyv na graviditu)
Fingolimod	bradyarytmia, makulárny edém, bazalióm, elevácia transamináz, primoinfekcia VZV	EKG, očné vyšetrenie, dermatologické vyšetrenie, počet absolútnych lymfocytov, pečeneňové testy, protilátky VZV, tehotenský test	C
Natalizumab	infúzne reakcie, PML, hepatopatia	protilátky proti JC vírusu	C
Alemtuzumab	infúzne reakcie, autoimunitné poruchy (dysfunkcia ŠŽ, ITP, glomerulonefritída)	počet bielych krviniek a krvných doštičiek, hormóny ŠŽ, pečeneňové testy, tehotenský test	C
Okrelizumab	infúzne reakcie, lokalizované herpetické infekcie, malignity prsníka	skrining HBV a rakoviny prsníka, tehotenský test	C
Kladribín	hepatopatia, lymfopénia, herpetické infekcie	pečeneňové testy, počet lymfocytov, vylúčenie TBC, HIV, protilátky VZV, tehotenský test	C

VZV – varicella zoster vírus; PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia; ŠŽ – štítna žľaza; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura; TBC – tuberkulóza

## Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná rekombinantná monoklonálna protilátka proti CD52 schválená FDA a EMA na liečbu recidivujúcich foriem SM. Najčastejším nežiaducim účinkom je reakcia na infúziu (90–99 %) (Cohen et al., 2012) charakterizovaná horúčkou, únavou, nevoľnosťou, bolesťou hlavy, vyrážkami a svrbením. Ďalej sa môže vyskytnúť prechodné zhoršenie už existujúcej neurologickej symptomatiky počas infúzie, pravdepodobne pre uvoľnenie cytokínov. Infekcie horných dýchacích ciest alebo močových ciest sa vyskytli u 77 % pacientov (Cohen et al., 2012), herpetické infekcie u 16 %. Zriedkavé infekcie pri imunosupresii sú zápal ďasien podmienený spirochétami, pyogénny granulóm a listerióva meningitída (Dubey et al., 2015). Prípady PML doposiaľ neboli hlásené. Bola hlásená aj cervikálna infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) vrátane cervikálnej dysplázie (2 %), a preto sa u žien odporúča každý rok skrining HPV. Zvýšené je riziko indukcie autoimunitných stavov vrátane imunitnej trombocytopenickej purpury, porúch štítnej žľazy alebo zriedkavo nefropatií, ktoré sa môžu objaviť v priebehu mesiacov až rokov po začatí liečby (Coles et al., 2012). V rámci bezpečnostnej iniciatívy sa odporúča podľa Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS – mesačné sledovanie sérového kreatinínu, kompletný krvný obraz, rozbor moču a raz za 3 mesiace sledovanie funkcie štítnej žľazy (detekcia trombocytopenie, nefropatie). Pacient by mal byť sledovaný klinicky aj laboratórne počas najmenej 4 roky po ich poslednej dávke. Z dôvodu hlásenia nových závažných až fatálnych nežiaducich účinkov po uvedení

alemtuzumabu na trh EMA prehodnotila pomer prínosu a rizík liečby. Dospela k záveru, že výskyt ischémie myokardu, cerebrálneho krvácania, arteriálnej disekcie, pľúcneho alveolárneho krvácania sa môže s neznámou frekvenciou vyskytnúť v úzkej časovej súvislosti s podaním infúzie. Vzhľadom na to je indikácia alemtuzumabu v súčasnosti obmedzená ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis_en.pdf)). Alemtuzumab je z pohľadu vplyvu na tehotenstvo a plod v kategórii C.

## Kladribín

Kladribín je perorálny liek indikovaný pacientom s vysoko aktívnou RRSM. Liek sa podáva v dvoch cykloch s odstupom roka a následne je pacient ďalšie 2 roky bez liečby. Podávanie kladribínu je spojené s lymfopéniou, prechodným poklesom počtu B a T lymfocytov s ich následnou repopuláciou. Pred začatím liečby kladribínom sa v 1. a 2. roku musí realizovať skrining na latentné infekcie, hlavne na tuberkulózu a hepatitídu B a C. Najčastejším opisovaným nežiaducim účinkom bola herpetická infekcia (2,3 % pacientov), pri závažnej lymfopénii (pod 200 buniek/mm<sup>3</sup>) sa odporúča preventívna antiherpetická liečba. Výskyt malignít je porovnateľný s bežnou populáciou a ostatnými DMT liekmi s podobnou indikáciou (Leist et al., 2011). Kladribín je kontraindikovaný u pacientov s aktívnymi malignitami, je nutný štandardný skrining rakoviny. Nebol hlásený žiadny prípad PML. U žien vo fertilnom veku musí byť pred liečbou vylúčená gravidita. Počas liečby a najmenej

6 mesiacov po poslednej dávke sa odporúča účinná antikoncepcia. Po poslednej dávke sa po obdobie najmenej 4 týždňov odporúča pridať aj bariérovú antikoncepciu. Platí to aj pre partnerky mužov liečených kladribínom.

## Okrelizumab

Okrelizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti antigénu CD20 indikovaná na liečbu RRSa a primárne progresívnu SM. Podáva sa intravenóznou infúziou každých 6 mesiacov. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú infúzne reakcie (pruritus, urtika, začervenanie, pyrexia, dyspnoe). Z tohto dôvodu je potrebná pred každou infúziou premedikácia metylprednizolónom i. v., antihistaminikami a antipyretikami. Vyskytli sa aj bežné infekcie, o niečo vyšší bol výskyt lokalizovaných herpetických infekcií, oportúnne infekcie neboli hlásené. Incidencia malignít u pacientov liečených okrelizumabom je porovnateľná s očakávaným výskytom v populácii pacientov s SM, avšak incidencia karcinómu prsníka bola ľahko zvýšená (Nielsen et al., 2006). Pred začatím liečby je potrebné vylúčiť aktívne infekcie, vykonať skrining na vírus hepatitídy B (HBV), nakoľko bola hlásená reaktivácia HBV s fulminantnou hepatitídou. Odporúča sa laboratórny monitoring a pravidelné kontroly MRI. Podávanie v tehotenstve a počas dojčenia je kontraindikované. Ženy v produktívnom veku by mali v priebehu liečby a 12 mesiacov po poslednej infúzii používať antikoncepciu.

## Záver

V posledných 20 rokoch sme príchodom nových účinnejších preparátov zaznamenali významné pokroky v liečbe SM. V priebehu registračných štúdií a klinickej praxe sa preukázalo, že lieky prvej línie majú lepší bezpečnostný profil. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky spojené s GA a IFN beta (liečba prvej voľby) boli reakcie v mieste vpichu, príznaky podobné chrípke, gastrointestinálne poruchy (nevoľnosť a hnačka) a únava. Na druhej strane, liečba SM liekmi druhej línie nesie so sebou kardiovaskulárne riziká, riziko vzniku autoimunitných ochorení a závažných infekcií, akou je i PML. Pred začatím DMT liečby u pacienta s SM je nutné zväžiť pomer rizika a prínosu daného preparátu. Preto je nevyhnutná informovaná a podrobná diskusia medzi lekárom a pacientom pred výberom lieku. Potenciálne nepriaznivé účinky



a požiadavky na monitorovanie by mali byť významnou súčasťou tejto diskusie. V Európskej únii bolo prijaté rozhodnutie (EMA, článok 23 nariadenia 726/2004 a článok 11 smernice 2001/83/ES – DIR), že akýkoľvek nový schválený liek, ktorý obsahuje novú účinnú látku, je po 1. januári 2011 podrobovaný ďalšiemu monitoro-

vaniu a je označený čiernym obráteným trojuholníkom zobrazeným v príbalovej informácii a SPC. V blízkej budúcnosti budú k dispozícii nové lieky na liečbu sclerosis multiplex. Väčšina z nich sú monoklonálne protilátky namierené proti B lymfocytom, ďalej inhibítory tyrozínkináz (masitinib) a nové selektívne modulátory recep-

tora S1P1 (ponesimod, siponimod, ozanimod). Vývoj novej farmakoterapie sclerosis multiplex sa zameriava nielen na zvýšenie účinnosti a bezpečnosti liečiv, ale aj na zvýšený komfort užívania a dávkovania pre pacientov. Každý posun v terapii SM je pre pacientov veľkou nádejou a zmyslom pre ďalší život.

## LITERATÚRA

1. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1870–1880.
2. 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.
3. 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.
4. Dostupné z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis_en.pdf). [cit. 2019–12–01].
5. Dubey D, Cano CA, Stuve O. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis role of alemtuzumab. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2405.
6. Ermis U, Weis J, Schulz JBN. PML in a patient treated with fumaric acid. *Engl J Med*. 2013; 368(17): 1657–1658.
7. Greenberg BM, Khatri BO, Kramer JF. Current and emerging multiple sclerosis therapeutics. *Continuum (Minneapolis)*. 2010; 16: 58–77.
8. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277–1285. Dostupné z [online] [cit. 2019-12-01]: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis_en.pdf).
9. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long – term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9(2): 130–147.
10. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharm*. 2011; 34: 28–35.
11. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, Koehler J, Japp G, Haller P, Elias W, Obhof W, Viehöver A, Meier U, Brosig A, Hasford J, Putzki N, Kalski G, Wernsdörfer C; QUASIMS Study Group. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007; 254: 67–77.
12. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12–18.
13. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, Koch-Henriksen N, Storm HH, Melbye M, Hjalgrim H. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer*. 2006; 118: 979–984.
14. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD002047.
15. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler*. 2001; 7: 243–248.
16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899–910.
17. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, Greenberg BM, Hemmer B, Stüve O. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175: 397–407.
18. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. 2010; 257: 2020–2023.
19. Sartori A, Carle D, Freedman MS. Teriflunomide: a novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(7): 1019–1027.
20. US Food Drug Administration Tysabri. 1–1–2015. Ref Type: Online Source. [cit. 2019–11–30].
21. Vukusic S, Coyle K P, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, Purvis A, Poole ME, Chambers Ch. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 1–8.
22. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622–1627.
23. Warnatz K, Peter HH, Schumacher M, Wiese L, Prasse A, Petschner F, Vaith P, Volk B, Weiner SM. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 50–57.
24. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, Knappertz V, Comi G. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec 17. [Epub ahead of print].