Neurologie pro praxi

2020

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISBN 978-80-7471-301-9 | Ročník 21 | 2020

Závažné infekce komplikující liečbu sclerosis multiplex

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Závažné infekcie komplikujúce liečbu sclerosis multiplex

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Klinika neurológie FZO Prešovskej univerzity v Prešove

Ambulancia pre sklerózu multiplex FNsP J. A. Reimana, Prešov

Za posledné roky sme svedkami obrovského nárastu možností liečby sclerosis multiplex (SM) liekmi s rôznym mechanizmom účinku, ktoré ovplyvňujú imunitný systém imunomoduláciou alebo imunosupresiou. S príchodom nových liekov s vyššou účinnosťou, ako poznáme pri interferónoch β alebo glatiramer acetáte, sa podstatne zmenil manažment liečby pacienta so SM so zreteľom na jeho bezpečnosť vrátane predchádzania infekciám, ktoré môžu priebeh SM významne skomplikovať. Správna indikácia zvoleného lieku novej generácie, ako aj monitoring liečby zvoleným liekom si často vyžaduje širokú multidisciplinárnu spoluprácu. Článok podáva literárny prehľad o výskyte najčastejších infekcií v súvislosti s liečbou týmito liekmi v indikácii SM a možnostiach ich prevencie.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, bezpečnosť liečby, infekcie, prevencia.

Serious infections complicating the treatment of multiple sclerosis

In the recent years, we have witnessed a huge increase in treatment options for multiple sclerosis (MS) with various mechanisms of actions that affect the immune system by immunomodulation or immunosuppression. With the advent of new drugs with higher efficacy than we know in interferons-beta or glatiramer acetate, the management of the patient's treatment with MS with regard to its safety, including the prevention of infections, which can significantly complicate the course of MS. The correct indication of the selected products of the new drugs generation, as well as monitoring of treatment with the chosen medical drug often requires broad multidisciplinary cooperation. The article presents a literary overview of the incidence of most common infections in the treatment with these drugs in the MS indication and how to prevent them.

Key words: multiple sclerosis, safety of treatment, infections, prevention.

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému, invalidizujúce predovšetkým mladých dospelých. V jeho patogenéze zohráva okrem iných faktorov významnú úlohu humorálna a bunkami sprostredkovaná imunita. Za posledné roky sme svedkami obrovského nárastu možností liečby SM liekmi s rôznym mechanizmom účinku, ktoré ovplyvňujú imunitný systém imunomoduláciou alebo imunosupresiou. S príchodom nových liekov (tabuľka 1) (Buc, 2016) sa podstatne zmenil manažment liečby so zreteľom na jej

bezpečnosť vrátane predchádzania infekciám, ktoré môžu priebeh SM aj jej liečbu podstatne skomplikovať.

V terapii SM aplikujeme interferóny β , glatiramer acetát a iné imunomodulačné a imunosupresívne lieky. Viaceré imunosupresíva si pre svoje potenciálne riziká závažných infekcií vyžadujú pred začatím liečby špeciálne skríningové vyšetrenia a v prípade potreby aj medikamentóznou profylaxiu. Všeobecne, všetci pacienti užívajúci imunomodulanciá a imunosupresíva z akejkoľvek indikácie môžu byť v riziku reaktívácie latentných patogénov, zhoršenia asymptomatických chronických a získania

nových infekcií. Všetky imunosupresíva (aj tie, ktoré sú indikované na liečbu SM) navodzujú riziká vzniku oportúnnych infekcií (OI) vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) u pacientov liečených natalizumabom (NTZ). V liečbe SM však boli opísané aj iné nezvyčajné oportúnne infekcie. O interferónoch β (IFN β) a glatiramer acetáte (GA) nie je známe, že by spôsobovali oportúnne infekcie. Dôležitým bodom v prevencii infekcií je očkovanie, aj keď jeho časovanie a kontraindikácie treba dôkladne zvážiť (Epstein et al., 2018). Článok informuje o najčastejších infekciách komplikujúcich liečbu SM.

Tab. 1. Súhrn mechanizmov pôsobenia, účinnosti a nepriaznivých účinkov nových a perspektívnych liekov v terapii sclerosis multiplex (podľa Buca 2016, modifikované)

Liek	Mechanizmus účinku	Účinnosť	Nepriaznivé účinky
Fingolimod	Blokuje S1-P receptor, zabraňuje vycestovaniu T-LY zo sekundárnych lymfoidných orgánov Možný neuroprotektívny a remyelizačný účinok	54–60 % ARR-redukcia Znížené riziko progresie invalidity Menej nových a zväčšujúcich sa T2-lézií a spomalenie úbytku objemu mozgu (štúdia FRREDOM, fáza 3)	Infekcie herpetickými vírusmi, bradykardia, atrio-ventrikulárny blok, hypertenzia Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, edém makuly, infekcie respiračného traktu, lymfopénia, možné malignity
Kladribín	Analóg adenozinu Inkorporuje sa do DNA deliacich sa buniek, prerušujúc tak syntézu DNA a jej opravu Výsledkom je trvalý a progresívny úbytok aj CD4 ⁺ , aj CD8 ⁺ T-LY	55–58 % ARR-redukcia 86–88 % redukcia Gd ⁺ lézií, redukované riziko vývoja invalidity (štúdia CLARITY, fáza 3)	Lymfopénia, neutropénia, trombocytopenia, pancytopenia, reaktivácia herpes zoster, možné malignity
Teriflunomid	Aktívny metabolit leflunomidu Inhibuje mitochondriovú dihydroorotát-dehydrogenázu Zabraňuje <i>de novo</i> syntéze pyrimidínov, inhibuje proliferáciu a efektorové funkcie aktivovaných B a T-LY	Spomalenie vyvíjajúcej sa invalidity, 61 % redukcia Gd ⁺ lézií 31 % ARR-redukcia Spomalenie progresie choroby (štúdia TEMSO, fáza 3)	Hnačky, nauzea, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, alopecia, kožné vyrážky, infekcie, neutropénia, hypertenzia
Dimetylfumarát	Antioxidačný a imunomodulačný účinok Môže pôsobiť neuroprotektívne	53 % ARR-redukcia 85 % redukcia nových, resp. zväčšujúcich sa T2-lézií 90 % redukcia Gd ⁺ lézií 38 % redukcia progresie invalidity (štúdia DEFINE, fáza 3)	Začervenanie, bolesti hlavy, brucha, nauzea, vracanie, hnačky zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (v závislosti od dávky)
Alemtuzumab	Humanizovaná mAb anti-CD52 Spôsobuje komplementom alebo K-bunkami mediovajú lýzu CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T-LY a B-LY, NK buniek a monocytov Pretrvávanie znížených počtov B-LY je kratšie ako T-LY	74 % redukcia RR, 71 % zníženie rizika vývoja trvalej invalidity Signifikantné zníženie straty objemu mozgu (štúdia CAMMS223, 2. fáza)	Postinfúzne problémy, autoimunitné choroby ŠTŽ, autoimunitná trombocytopenia, neutropénia, hemolytická anémia Goodpasturov syndróm, infekcie respiračného traktu, rekurentný orálny herpes, možno meningitídy a malignity
Rituximab	Chimérová mAb anti-CD20 Spôsobuje depléciu B-LY a potláča ich prozápalové funkcie (<i>k poklesu hladín IgG nedochádza ani v plazme, ani v CSL</i>)	91 % redukcia počtu Gd ⁺ lézií, zníženie počtu relapsov (2. fáza klinických skúšok)	Postinfúzne reakcie, infekcie urogenitálneho traktu, sinusitídy, PML
Ocrelizumab	Humanizovaná mAb, anti-CD20 Účinkuje podobne ako rituximab	73–80 % ARR redukcia 89–96 % zníženie Gd ⁺ lézií	Postinfúzne reakcie (najmä po prvom podaní), oportunistické infekcie (u SLE a RA-pacientov po predchádzajúcej liečbe metotrexátom)
Ofatumumab	Humánna mAb anti-CD20 Účinkuje podobne ako rituximab	99,8 % redukcia počtu nových Gd ⁺ lézií a aj podobné zníženie nových či zväčšujúcich sa T2 lézií	Nedostatočné údaje
Siponimod	Modulátor sfingozín-1P receptora, blokuje uvoľňovanie LY z lymfatických uzlín, redukujúc tak počet LY v periférnej krvi a ich migráciu do CNS Štúdia EXPAND/pri SPSM	30 % redukcia rizika potvrdenej progresie disability do 3 mesiacov, do 6 mesiacov 26 % 89 % verus 67 % (placebo) pacientov bez Gd ⁺ lézií a bez nových alebo zväčšených T2 lézií 57 verus 37 % Žiaden efekt na T25FW	Žiaden efekt na T25FW

Tuberkulóza

Aktívna tuberkulóza (TBC) vzniká u dospelých reaktiváciou latentných bakteriálnych ložísk, ktoré boli dovtedy pod imunologickou kontrolou. Potenciálnej reaktivácii alebo progresii TBC

sú vystavení predovšetkým pacienti liečení liekmi ovplyvňujúcimi bunkami sprostredkovanú imunitu. Bez ohľadu na imunosupresívnu medicínu a výsledky testov na TBC je liečba latentnej TBC infekcie (LTBI) odporúčaná u pacientov

v krajinách s vysokým výskytom TBC, migrantov z týchto krajín, pacientov s diabetes mellitus alebo chronickým obličkovým zlyhávaním. V súčasnosti existujú 4 liečebné schémy na liečbu LTBI a aplikáciou rifampínu a izoniazidu v rôznych

dávkovacích režimoch, o indikácii ktorých rozhoduje špecialista (Center for Disease Control and Prevention, 2017). Z testov na odhalenie LTBI sa využívajú predovšetkým krvné testy, tzv. IGRA-testy (Interferon Gamma Release Assay), ku ktorým patria T-SPOT a Quantiferónový test.

Alemtuzumab (ALZ), anti-CD52 monoklonová protilátka, navodenou prolono- vanou hlbokou lymfocytopeniou ovplyvňuje obe, humorálnu aj bunkami sprostredkovanú imunitu. V obidvoch pilotných štúdiách III. fázy s liekom (CARE-MS I a CARE-MS II) sa však TBC vyskytla iba u 2 z > 900 liečených pacientov alemtuzumabom. Prípady TBC sa vyskytli napriek odporúčanému rozšírenému skríningu na LTBI v týchto štúdiách, v CARE-MS II boli dokonca aj pacienti so SM z endemických oblastí výskytu TBC. ALZ sa spája s vysokým výskytom TBC u pacientov s hematologickými zhubnými ochoreniami, ktorí sú však už od „základu“ pri charaktere svojho ochorenia vo zvýšenom riziku tejto infekcie (Epstein et al., 2018). Pre všetky tieto dôvody je skrínig na LTBI indikovaný pred liečbou ALZ pri SM.

Teriflunomid (TRF), inhibitor dihydroo- rotát dehydrogenázy, narušuje syntézu pyrimidínov, čím ovplyvňuje proliferáciu lymfocytov a môže tak potenciálne ovplyvniť riziko reaktívacie TBC. Doteraz boli celkovo zachytené 4 prípady tuberkulózy u viac než 2 000 pacientov liečených TRF (Comi et al., 2016; Vermersch et al., 2014; Sanofi Genzyme data on file, 2019). Európske SPC lieku neuvádza potrebu skrínigového vyšetrenia na LTBI pred iniciáciou liečby. Bezpečnosť TRF u pacientov s LTBI nie je známa, keďže sa skrínigové vyšetrenia na TBC v klinických štúdiách nevykonávali systematicky. U pacientov s pozitívnymi výsledkami skrínigového vyšetrenia na LTBI je potrebné infekciu liečiť štandardným liečebným postupom pred začiatkom liečby teriflunomidom (SPC lieku Aubagio [online]. www.sukl.sk).

Kladribín, analóg adenozínu, môže znížiť obranyschopnosť imunitného systému organizmu a zvýšiť pravdepodobnosť výskytu infekcií. Môže dôjsť k aktivácii latentných infekcií vrátane TBC alebo hepatitídy B a C, preto sa pred začatím liečby v 1. a 2. roku odporúča realizovať skrínig na predmetné latentné infekcie. Začatie liečby kladribínom sa má odložiť, až kým sa infekcia riadne nevyylieči (SPC lieku Mavenclad [online]. www.sukl.sk).

Pri ocrelizumabe (OCR), anti-CD20 monoklonovej protilátke, sa pri mechanizme jeho účinku, ktorého výsledkom je deplécia B-lymfocytov (B-LY) s minimálnym zásahom do bunkami sprostredkovanej imunity, nepredpokladá signifikantné zvýšenie rizika reaktívacie TBC. Tri veľké klinické štúdie s ocrelizumabom nevyžadovali skrínig na LTBI a ani v ich výsledkových správach sa prípad TBC nevyskytol.

Podobne aj ďalšia **monoklonová protilátka cieleňá na CD20 – rituximumab**, je spojená s pozoruhodne nízkym rizikom reaktívacie TBC u pacientov liečených týmto liekom pre reumatologické ochorenia. Skrínig na LTBI pred indikáciou anti-CD20 monoklonových protilátok sa povinne nevyžaduje.

Riziko reaktívacie TBC pre pacientov liečených **natalizumabom, fingolimodom alebo dimetylfumarátom** je pravdepodobne hraničné – pohybuje sa v intenciách rizika chorých liečených anti-CD20 monoklonovými protilátkami, alemtuzumabom alebo teriflunomidom. Pre tieto tri lieky by sa mal zvážiť skrínig LTBI u pacientov vo vysokom epidemiologickom riziku pre infekciu alebo s inými rizikovými faktormi reaktívacie TBC. Sporadické sú údaje o riziku reaktívacie TBC u pacientov liečených mitoxantrónom. Avšak imunosupresívne vlastnosti lieku a chýbanie spoľahlivých bezpečnostných údajov ohľadom reaktívacie infekcií sú dôvodom na zváženie skrínigu LTBI aj u týchto chorých (Epstein et al., 2018).

Infekcia vírusom hepatitídy B (HBV)

Sérologické testy na zistenie infekcie HBV sú vysoko senzitívne a špecifické, farmakoterapia HBV je pomerne nenáročná – takže obidva tieto fakty majú dosah na analýzu rizika verus benefitu týkajúcich sa skrínigu, liečby a profylaxie ochorenia. Najlepšou liečebnou stratégiou pre pacientov vo vysokom riziku reaktívacie HBV je profylaxia protívirusovými liekmi, ktoré sú efektívne a bezpečné. Alternatívou k profylaktickej liečbe je preventívne monitorovanie HBV-DNA pomocou PCR (Polymerase Chain Reaction) každé 3 mesiace, s následnou iniciáciou protívirusovej terapie, ak je potrebná (Reddy et al., 2015).

Oboje – profylaxia aj preventívny prístup – sa u rizikových pacientov typicky odporúča počas imunosupresie a 6 mesiacov po jej ukončení

okrem pacientov liečených anti-CD20 monoklonovými protilátkami, ktorí sú v riziku infekcie HBV až do 12. mesiacov po poslednej dávke lieku. Anti-CD20 monoklonové protilátky, ktorou je v liečbe SM aktuálne ocrelizumab, predstavujú vysoké riziko pre asociovanú HBV a poškodenie pečene. Preto by mal každý pacient liečený ocrelizumabom so sérologickou pozitivitou HBV infekcie v minulosti alebo v súčasnosti dostať profylaktickú antivírusovú terapiu počas a 12 mesiacov po ukončení imunosupresie (Reddy et al., 2015). Obdobné riziko vzniku HBV infekcií predstavuje aj kladribín, pri ktorom sa musí pred začatím liečby v 1. a 2. roku realizovať skrínig na hepatitídu B a C.

Riziká aktivácie HBV infekcie u pacientov liečených fingolimodom, dimetylfumarátom a teriflunomidom neboli pevne stanovené, ale sú pravdepodobne nízke. Vo výsledkoch nosných klinických skúšok uvedených liekov neboli hlásené závažné ochorenia pečene. Pre pacientov liečených ntrónom je riziko aktivácie HBV infekcie neznáme, avšak chemicky príbuzné a častejšie používané lieky antracyklínovej triedy sú spojené s relatívne vysokým rizikom aktivácie tejto infekcie.

Žiadne prípady hepatitídy B neboli hlásené vo veľkých klinických skúškach s natalizumabom, aj keď sa zdá, že integríny môžu napadnúť transport lymfocytov v pečeni, implikácia kontroly HBV infekcie v manažmente liečby NTZ je nejasná.

Vzhľadom na známe alebo potenciálne riziko aktivácie HBV by mali mať všetci pacienti so SM pred plánovanou liečbou imunosupresívnymi liekmi vyšetrený HBsAg a anti-HB antigén (Epstein, 2018).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

JC vírus (JCV), etiologické agens PML, je ubiquitárny, dvojito špirálový DNA vírus so séroprevalenciou viac ako 50 % vo väčšine študovanej populácie. Mechanizmus jeho transmisie je neznámy, najvyššia prevencia vírusu je v urogenitálnych tkanivách. Bunkami sprostredkovaná imunita chráni imunokompetentných jedincov pred klinicky signifikantnou reaktívaciou infekcie JCV, ale nedostatočná imunologická kontrola umožňuje infikovať oligodendrocyty a astrocyty, ktorej výsledkom je demyelinizácia, najčastejšie subkortikálnej bielej hmoty alebo v bielej hmote

mozočkových hemisfér a pedunkulov v klinickej podobe PML. PML je obávanou oportúnnou infekciou predovšetkým u pacientov liečených natalizumabom (Brew et al., 2010).

V rámci stratifikácie rizika PML boli stanovené **tri triedy liekov** (Berger, 2017).

Lieky I. triedy

Do tejto triedy liekov patrí len natalizumab. Do 28. februára 2018 dostalo NTZ približne 181 300 pacientov s celkovým počtom 638 838 pacient-rokov expozície na celom svete po uvedení lieku na trh. K identickému dátumu bol celkový výskyt PML u pacientov liečených NTZ 4,16/1 000 pacientov (95 % CI 3,87 až 4,46 na 1 000 pacientov). K 1. marcu 2018 bolo potvrdených 766 prípadov PML (763 SM, 3 Crohnova choroba), (208 USA, 484 EEA – European Economic Area, 74 ROW – Rest of World). K 1. marcu 2018 sa dĺžka podávania NTZ pred diagnózou PML pohybovala od 8 do 44 dávok, priemerná dĺžka podávania NTZ v čase diagnózy PML bola približne 50 infúzií (Biogen SR, 2018).

Za rizikové faktory pre PML asociované s natalizumabom PML/NTZ sú považované predchádzajúca imunosupresia, prolongované trvanie liečby NTZ (spravidla > ako 24 mesiacov) a prítomnosť protilátok proti JC vírusu (anti-JCV protilátky), ktoré sú > 98 % senzitivne v predikcii rozvoja PML, ale veľmi nešpecifické.

Sérokonzverzia s rozvojom de novo detegovaných anti-JCV protilátok sa každoročne vyskytuje do 10 % pacientov liečených NTZ, ale nezdá sa, že by predstavovala ďalšie riziko PML nad rámec, ktorý súvisí so séropozitívnym stavom. Význam **sérorevertzie**, ktorá sa tiež vyskytuje, zostáva nejasný. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že takíto pacienti majú riziko PML podobné ako chorí s pretrvávajúcou séropozitívou protilátok. V poslednom období nadobudol význam anti-JCV index, odzrkadľujúci titer protilátok normalizovaný k štandardizovaným sérovým kontrolám a ukázal sa byť viac prediktívny pre rozvoj PML ako kvantitatívna hladina protilátok (Schwab et al., 2017; Ho et al., 2017).

Protilátky proti JC vírusu sa štandardne testujú pred začatím liečby, 12 mesiacov po jej začatí a následne každých 6 mesiacov, s rešpektovaním hodnôt indexu. Ak je index vyšší ako 1,5, je riziko rozvoja PML vysoké a ďalšie testovanie nezmení jeho závažnosť. Keďže včasne zachytený rádiologický dôkaz PML predchádza neurologickému

deficitu vyvolaného ochorením, v manažmente liečby sa odporúčajú preventívne sériové MR skeny na detekciu včasnej rádiologickej manifestácie PML, ktorá vedie k okamžitému prerušeniu podávania NTZ. MR monitoring by mal pokračovať 6 mesiacov po ukončení liečby NTZ (McGuigan et al., 2016)

Na zvýšenie senzitivity determinácie rizika PML/NTZ sa zvažujú aj ďalšie laboratórne testy, akými je napr. zisťovanie expresie L-selektínu na CD4 lymfocytoch (Schwab et al., 2016) alebo lipid-špecifických IgM pásov v mozgovomiesochovom moku (Villar et al., 2015). Tieto testy si však vyžadujú dôkladné overenie spoľahlivosti predtým, než by mohli byť implementované do praxe

Patofyziologické mechanizmy, ktoré vedú k rozvoju PML/NTZ u pacientov so SM, sú stále nedostatočne známe. NTZ je humanizovaná monoklonová protilátka proti $\alpha\beta 1$ integrínu, s čiastočným efektom aj v liečbe Crohnovej choroby.

Okrem toho, že na rozvoji PML sa u pacientov liečených NTZ zvyčajne jasne podieľa poškodený neuroimunologický dozor, protilátka má aj ďalšie účinky, ktoré môžu rozvoj choroby podporiť. Jedným z nich je jej efekt na nezrelé B-LY (CD34+ LY), ktoré môžu prechovávať vírus a zvýšiť expresiu neurotropného variantu JCV počas liečby, ako aj spôsobiť zmeny expresie bunkových transkripčných faktorov NF-1X a Spi-B s možným zvýšením rizika vzniku PML (Berger, 2017).

Lieky II. triedy

Medzi lieky II. triedy za zaraďuje fingolimod a dimetylfumarát, obidva s nízkym, ale reálnym rizikom vzniku PML.

Bezpečnostná databáza NOVARTIS registrovala do 31. augusta 2017 15 prípadov PML pacientov liečených fingolimodom – z nich bolo 12 prípadov PML definitívnych a 3 pravdepodobné. K tomuto dátumu bolo liečených fingolimodom približne 217 000 pacientov v klinických štúdiách i v post-marketingovom sledovaní, celková expozícia pacienta lieku prekročovala 480 000 pacient-rokov. Riziko PML/fingolimod pri chýbaní predchádzajúcej liečby NTZ je nízke, stanovené bolo 0,069/1 000 pacientov (95 % konfidenčný interval: 0,039–0,114) a pomerná incidencia bola 3,12 na 100 000 pacient-rokov (95 % konfidenčný interval: 1,75–5,15).

Pravidelné sledovanie protilátok proti JC vírusu v prevencii PML má u pacientov liečených

fingolimodom nejasný význam, protilátky sa štandardne nevyšetrujú. Žiadne klinické prejavy ani rádiologické znaky na MR mozgu nie sú pre PML/fingolimod jedinečné. U 14. z 15. postihnutých pacientov bol k dispozícii absolútny počet LY a ani u jedného z nich nebola v čase potvrdenia PML zaznamenaná lymfopénia 4. stupňa (< ako 200 buniek/ μ L). Aj týchto málo doteraz rozpoznaných prípadov PML však nevylučuje identifikáciu špecifických návodov, vyplývajúcich z poznatkov medicíny založenej na dôkazoch, na formovanie monitoringu a stratégií na zmiernenie rizika vzniku PML u pacientov liečených fingolimodom, ako aj ostrážitosť neurologov k tejto komplikácii liečby SM.

Súčasná znalosť o mechanizme účinku fingolimodu neposkytuje presvedčivý kauzálny dôkaz vzniku PML u liečených pacientov. Ukázalo sa, že fingolimod zabraňuje uvoľneniu CCR7+ve naivných T-LY a centrálnych pamäťových T-LY z lymfatických uzlín, šetrí CCR7-ve efektorové pamäťové T-LY. Redistribúcia CD4+ centrálnych pamäťových LY z cirkulácie do lymfatických orgánov môže prispieť k rozvoju PML. V niektorých prípadoch, keďže pôsobením fingolimodu je sekvestrácia efektorových pamäťových T-LY len parciálna, môže fingolimod potenciovateľ spolu s ostatnými faktormi redukciu imunitnej odpovede na JCV reaktiváciu (Berger et al., 2018).

V liečbe psoriázy esterami kyseliny fumarátvej sa nezistilo zvýšené riziko PML. Výskyt PML u pacientov so SM liečených dimetylfumarátom (DMF) je nepredvídateľný. Do 26. júna 2019 evidovala bezpečnostná databáza spoločnosti Biogen 7 potvrdených prípadov PML u pacientov užívajúcich DMF. Väčšina prípadov (6 zo 7) sa vyskytla pri prolongovanej (> 6 mesiacov) stredne ťažkej až ťažkej lymfopénii, jeden prípad sa vyskytol pri miernej lymfopénii, bez dôkazu predĺženého trvania lymfopénie. Do 30. apríla 2019 bolo na celom svete DMF liečených > 398 000 pacientov, čo predstavuje > 740 000 pacient-rokov expozície, z nich 6 335 pacientov (14 065 pacient-rokov) pochádzalo z klinických štúdií (Biogen Slovakia, 2019). Pretrvávajúca lymfopénia < 500 buniek/ mm^3 viac než 6 mesiacov by mala viesť k rozhodnutiu lekára o ukončení/prerušení liečby DMF.

Lieky III. triedy

Alemtuzumab, anti-CD52 protilátka, vedie k rapidnej deplécii B aj T-LY s priemerným časom

obnovy B-LY 7,1 mesiaca. U pacientov liečených alemtuzumabom pre SM bol zaznamenaný priemerný čas obnovy CD4 a CD8 T-LY po 20 až 35 mesiacoch. Niektorí by sa mohli nazdávať, že tento imunologický scenár s návratom nezrelých B-LY a relatívna absencia cytotoxických JCV špecifických T-LY môže byť ideálnym podkladom pre rozvoj PML. Prípady PML však boli doteraz pozorované len u pacientov liečených ALZ pre chronickú lymfocytárnu leukémiu alebo menej často u transplantovaných pacientov, u ktorých je predispozícia na PML dobre známa. Žiaden prípad PML nebol zaznamenaný v klinickom rozvojovom programe, ktorý zahŕňal takmer 1 500 pacientov so SM na celom svete (400 pacient-rokov v následnom predĺženom sledovaní) alebo u približne 9 200 pacientov, ktorí boli doteraz liečení ALZ (Sanofi Genzyme, 2016). Vzhľadom na známe prípady PML/ALZ pri iných diagnózach a relatívne malý počet pacientov so SM, ktorí boli doteraz alemtuzumabom liečení, potenciálne riziko PML pri tejto monoklonovej protilátke v liečbe SM nemožno vylúčiť. Preto je ALZ zahrnutý do kategórie liekov III. triedy.

Riziko vzniku PML stúpa u chorých po predchádzajúcej imunosupresívnej liečbe vrátane mitoxantrónu. V prípade mitoxantrónu, aj napriek možnosti vzniku lymfoidálnych malignít pri jeho užívaní, neboli hlásené žiadne prípady PML u pacientov so SM liečených týmto liekom, preto je kategorizovaný do III. triedy liekov z pohľadu rizika vzniku PML v liečbe SM.

Mitoxantrón je typ II topoizomerázového inhibítora, narušuje syntézu DNA a jej obnovu. Výsledkom jeho pôsobenia je pretrvávajúca redukcia neutrofilov a lymfocytov v priebehu 2 týždňov po podaní. Žiadne zmeny v pomere CD4/CD8 lymfocytov alebo v hladinách imunoglobulínov sa pri jeho užívaní nevyskytli. PML/mitoxantrón bola pozorovaná iba u osôb s predisponujúcimi ochoreniami pre PML, akými sú non-Hodgkinov lymfóm a leukémia, ale títo pacienti dostávali aj iné imunosupresívne terapie.

Rituximab, chimerická anti-CD20 monoklonová protilátka, nebol schválený na liečbu SM, ale je široko používaný v off-label indikáciách v neurologii na liečbu chronickej zápalovej polyradikuloneuropatie, myasténie gravis, neuromyelitis optica. Napriek rozšírenému použitiu v neurologických indikáciách, sa rituximab nespája s výskytom PML, dokonca aj keď bol podávaný v podmienkach, v ktorých existuje

predisponujúce riziko PML, akými sú chronická lymfocytárna leukémia, lymfóm, reumatoidná artritída a ANCA pozitívna vaskulitída. Riziko PML je kalkulované okolo 1 na 30 000. Objavenie sa PML po podaní rituximabu je veľmi variabilné a zdá sa byť náhodné, s priemernou latenciou 4 mesiace, ale boli opísané aj prípady s krátkou latenciou do 2 týždňov.

Doteraz nebol v rozsiahlom pre- a postmarketingovom sledovaní hlásený prípad PML u pacientov so SM liečených **humanizovanými anti-CD20 monoklonovými protilátkami** – ocrelizumabom a ofatumumabom.

Do apríla 2016 nebol hlásený prípad PML/teriflunomid u 55 000 liečených pacientov, zahrnutých do klinických štúdií alebo do postmarketingového sledovania. Celková expozícia 14 mg dennej dávky predstavovala 70 000 pacient-rokov. Keďže teriflunomid je aktívny metabolit leflunomidu, lieku s veľmi raritne pozorovanou PML, teriflunomid bol zaradený do kategórie III. triedy rizikových liekov pri SM (Berger, 2017).

Herpetické vírusy

Riziko reaktívácie latentnej herpetickej infekcie stúpa pri imunosupresívnej terapii (obzvlášť pri terapii pôsobiacej na bunkovú imunitu). Herpes simplex vírus (HSV) 1 a 2, varicella zoster vírus (VZV) a cytomegalovírus (CMV) sú najčastejšie príčiny herpetických infekcií vyžadujúcich liečbu.

Pri porovnaní skupín pacientov liečených interferónmi β a alemtuzumabom bol u pacientov liečených ALZ zaznamenaný pozoruhodne vyšší výskyt HSV infekcií, ale aj VZV infekcií – niekedy i závažných aj napriek tomu, že protokoly klinických štúdií odporúčali podávanie acykloviru 200 mg tablety 2x denne per os počas terapie ALZ a 28 dní po jej ukončení (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012).

FDA (Food and Drugs Administration, USA) odporúča profylaxiu acyklovirom od začiatku terapie ALZ, až pokiaľ sa CD4+ LY nevrátia najmenej na 200 buniek/ μ L, s minimálnym trvaním profylaxie 2 mesiace, aj keď sa CD4+ lymfocytopenia obnoví skôr. V klinických štúdiách s ALZ bola použitá nižšia dávka acykloviru, v praxi sa však z profylaktických dôvodov podáva acyklovir v dávke 400 mg tablety 2x denne a táto dávka sa považuje u liečených pacientov za správnu.

CMV choroba sa u pacientov so SM liečených ALZ vyskytuje raritne, v kontraste s jej

častým výskytom u hematologických pacientov. Vzhľadom na tento zriedkavý výskyt CMV infekcie u pacientov so SM sa u nich preventívny monitoring infekcie pomocou CMV-PCR nevyžaduje.

Fingolimod môže vďaka svojmu efektu na transport lymfocytov teoreticky zvýšiť riziko vzniku herpetických infekcií. V pilotnom klinickom programe s fingolimodom sa vyskytli u liečených pacientov dve fatálne herpetické infekcie, jedna u non-imúnneho pacienta s primárnou infekciou varicella zoster po expozícii infikovanému dieťaťu, druhá u pacienta s HSV encefalitídou. Ďalší fatálny prípad bol hlásený u pacienta po VZV reaktivácii. Následná analýza potvrdila celkové vyššie riziko (ale nie závažné) VZV infekcií u pacientov liečených fingolimodom v porovnaní s placebom. Všetci pacienti non-imúnni k VZV by mali byť pred imunosupresívnou liečbou očkovaní, pokiaľ neexistujú závažné kontraindikácie. Keďže všeobecné riziko herpetických infekcií, obzvlášť závažných, je u pacientov liečených fingolimodom nízke, rutinná profylaxia acyklovirom sa neodporúča. Môže sa zväziť, ak je fingolimod súčasne podávaný s kortikosteroidmi alebo u pacientov s častými recidívami orálneho alebo genitálneho herpes simplex.

Na rozdiel od úvodných klinických štúdií s fingolimodom, postmarketingové údaje upozorňujú na početné prípady herpetických infekcií centrálnej nervovej sústavy (CNS) pri fingolimode, najviac vírusom HSV, ale aj na niekoľko prípadov infekcie CNS VZV. Títo pacienti mali rôzne závažný klinický priebeh vrátane úmrtia, ale u väčšiny z nich došlo k úprave (Epstein, 2018).

Herpetickým infekciám sa nevyhnú ani pacienti liečení natalizumabom. Herpetické infekcie sa u nich vyskytujú nezávisle od trvania liečby, častejšie sa pozorujú u liečených pacientov s predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou v anamnéze. Súčasné produktové odporúčania nenariaďujú rutinnú profylaxiu acyklovirom. Pre pacientov liečených NTZ je riziko verus benefit rutínnej profylaxie herpetickej infekcie nejasné, rovnako ako jej potenciálne komplikácie. Profylaxia acyklovirom sa môže zväziť u pacientov s predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou alebo v prípade častých recidivujúcich infekcií HSV (orálny alebo genitálny herpes simplex).

Pri ocrelizumabe boli opísané len mierne alebo stredne závažné herpetické infekcie,

rutinná antivírusová profylaxia sa u liečených pacientov nevyžaduje.

Zvýšené riziko frekvencie alebo závažnosti herpetických infekcií pri ďalších liekoch aplikovaných pri SM – teriflunomid, dimetylfumarát a mitoxantrón – sa nepredpokladá. V literatúre sú len ojedinelé správy o ich výskyte (Epstein et al., 2018).

Rozsiahly diseminovaný herpes zoster v oblasti TH10-L1 s ochrnutím dolnej končatiny, ktorý sa vyvinul u pacientky s relapsujúcou remitujúcou sclerosis multiplex (RRSM) 6 mesiacov po začatí liečby DMF opisali Ma et al., 2016. Pacientka bola počas trvania choroby liečená interferónom β -1a a NTZ, potom nasledoval jeden cyklus rituximabu pre pozitívny JCV status. Pacientka nemala anamnézu vírusovej reaktívácie alebo oportúnnych infekcií a nemala žiadnu imunoterapiu viac ako rok pred začatím DMF. Nedostávala kortikoidy, absolútny počet LY bol pred začatím DMF v norme. V čase VZV infekcie – 6 mesiacov po začatí DMF – poklesol absolútny počet LY o 60 % v porovnaní so začiatkom. Exaktný mechanizmus pôsobenia DMF je neznámy. DMF môže preferenčne redukovať CD8+ T-LY viac ako CD4+ T-LY, ktoré sa môžu zvýšiť v individuálnych prípadoch pri podozrení na vírusovú reaktíváciu. Reportovaná pacientka mala 74 % pokles CD8+ T-LY verzus 57 % pokles CD4+ LY. Dimetylfumarátom indukovaná lymfopénia pravdepodobne prispela k VZV reaktívácii s výsledkom diseminovaného herpes zoster. Na zvýšenom riziku vírusovej reaktívácie sa mohla podieľať aj predchádzajúca liečba rituximabom.

Bezpečnostný profil DMF sa v súčasnosti vyvíja. S prihliadnutím na potvrdené prípady PML/DMF a v predmetnej kazuistike k výskytu závažného diseminovaného herpes zoster pri reaktívácii VZV odporúčajú jej autori častejší laboratórny monitoring, ako aj zvýšenú pozornosť ohľadom oportúnnych infekcií u pacientov s lymfopéniou. Podľa autorov by sa malo pred začatím liečby DMF rovnako ako pri fingolimode zvažovať stanovenie VZV statusu a vakcinácia naivných pacientov.

V klinických skúškach s kladribínom bol pomerný výskyt infekcií, závažných infekcií, infekcií vedúcich k prerušeniu liečby alebo oportúnnych infekcií u liečených pacientov dávkou 3,5 mg/kg hmotnosti v porovnaní s placebovou skupinou porovnateľný až na incidenciu herpetických infekcií, ktorá bola u liečených pacientov zvýšená.

Z herpetických infekcií dominoval herpes zoster s distribúciou v dermatómoch, s následným nekomplikovaným priebehom, nevyskytli sa žiadne prípady postherpetickej neuralgie. Počet nežiaducich udalostí (Adverse Events – AEs) na 100 pacient-rokov bol pre závažný herpes zoster 0,09 v skupine liečených chorých kladribínom v dávke 3,5 mg/kg a 0,05 v placebovej skupine. Väčšina herpetických infekcií sa objavila u pacientov krátko po začatí liečby kladribínom 3,5 mg/kg váhy, v 1. a 2. roku, ale malý počet prípadov nedovoľuje vytvárať konečné závery (Cook et al., 2019).

Iné infekcie, ktorých sa možno obávať

Vzhľadom na ich relatívnu prevalenciu a dopad na imunosupresívnu liečbu – vo väčšine klinických skúšok s liekmi na SM sa vyžadoval skríning participantov na infekcie HIV a hepatitídu C (HCV), tieto usmernenia pochopiteľne pokračujú aj v klinickej praxi.

Iné oportúnne infekcie (OI), typicky spájané s infekciou HIV, boli hlásené iba výnimočne v súvislosti s liečbou SM – väčšinou išlo o lieky, ktoré ovplyvňujú transport lymfocytov (ako napr. NTZ a fingolimod), alebo o tie, ktorých výsledkom je deplécia T-LY (napr. ALZ). Kryptokokóza CNS, kože a diseminovaná kryptokokóza boli raritné pri užívaní fingolimodu a v menšej miere pri užívaní natalizumabu. Individuálne prípady Kaposiho sarkómu, kožnej histoplazmózy a CNS toxoplazmózy sa taktiež zaznamenali u HIV neinfikovaných pacientov so SM užívajúcich fingolimod. Obdobne raritné prípady výskytu pneumocystovej pneumónie, nocardiózy a listeriózy boli opísané u pacientov so SM liečených alemtuzumabom. Rutinný skríning alebo profylaxia týchto raritných ochorení nie je v tejto populácii chorých indikovaná, ale v praxi by sme na možnosť ich výskytu nemali zabúdať (Epstein et al., 2018).

Incidencia OI bola obdobne výnimočná aj u pacientov liečených kladribínom 3,5 mg/kg hmotnosti. Výskyt neočakávaných vedľajších udalostí (Adjusted AEs) bol na 100 pacient-rokov v liečenej skupine chorých 1,08, v placebovej 1,17. Viac než polovica oportúnnych infekcií boli mukokutánne a kutánne mykotické infekcie, ktoré vyžadovali štandardnú liečbu. Oportúnne infekcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce, akými sú PML, kryptokokóza, toxoplazmóza, pneumo-

cystis jirovecii pneumonia, CMV infekcie alebo listerióza, sa v klinických skúškach s kladribínom alebo počas následnej liečby u pacientov nepozorovali (Cook et al., 2019).

Niektoré lieky používané v liečbe SM vrátane ALZ, ocrelizumabu a mitoxantrónu sa spájajú so štatisticky signifikantne zvýšeným všeobecným rizikom infekcií – väčšinou miernou alebo stredne ťažkou nazofaryngitídou, infekciami horných ciest dýchacích (HCD) a močového traktu. Žiaden špeciálny preventívny postup nie je potrebný.

Napriek výskytu oportúnnych infekcií v súvislosti s užívaním fingolimodu a natalizumabu v klinických skúškach s obomi liekmi sa nepotvrdilo celkové zvýšenie všeobecného rizika infekcií. Obdobne je na tom teriflunomid, pri dimetylfumaráte sú výsledky klinických štúdií z aspektu rizika infekcií rozporné (Epstein et al., 2018). Špeciálnu pozornosť sledovania výskytu infekcií a vedľajších účinkov liečby si bude vyžadovať pediatrika populácia pacientov so SM liečená fingolimodom (Chitnis T et al., 2018).

Analyzované dáta z klinických štúdií s ocrelizumabom fázy II, fázy III (OPERA I, OPERA II a ORATORIO) plus štúdie VELOCE, CHORDS/CASTING a OBOE vyhodnotili nežiaduce udalosti v súlade s MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) k 02/2018. Do februára 2018 bolo v týchto klinických štúdiách liečených 3 811 pacientov s rozdielnou dĺžkou trvania liečby. Po jej zohľadnení to zodpovedá 10 919 pacient-rokom. Miera infekcií bola 74,5 na 100 pacient-rokov a miera závažných infekcií bola 2 na 100 pacient-rokov. Najčastejšími závažnými infekciami boli infekcie močových ciest a pneumónia. Do septembra 2018 sa nezaznamenal žiadny prípad PML spojený s liečbou ocrelizumabom (Lisý, 2019).

Infekcie počas obdobia lymfopénie stupňa 3 a 4/kladribín

Post-hoc analýza špeciálne skúmala infekčné nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (AEs a SAEs), ktoré sa vyskytli počas období lymfopénie stupňa 3 alebo 4 u pacientov liečených kladribínom 3,5 mg/kg hmotnosti. Lymfopénia stupňa 3 alebo 4 bola na začiatku definovaná (ALC – Absolute Lymphocyte Count) $< 0,5 \times 10^9$ buniek/L až do obnovy $ALC > 0,5 \times 10^9$ buniek/L, plus 2 týždne.

Počas obdobia lymfopénie 3. a 4. stupňa sa infekcie vyskytovali so zvýšenou frekvenciou.

Typ infekčnej príhody hlásený počas obdobia lymfopénie 3. a 4. stupňa sa nelíšil od tých, ktoré sa vyskytli mimo tohto obdobia. Herpes zoster sa v tomto období vyskytoval častejšie (AEs na 100 pacient-rokov 4,50 verzus 0,73 bez lymfopénie 3. a 4. stupňa). Klinický profil herpetickej infekcie nebol komplikovaný. Rovnako bol pri týchto stupňoch lymfopénie frekventovanejší výskyt infekcií horného respiračného traktu.

Incidencia oportúnnych infekcií počas závažnej lymfopénie bola celkovo nízka, porovnateľná u liečených pacientov kladribínom 3,5 mg/kg hmotnosti verzus placebová skupina. Žiaden zo známych prípadov OI nebol závažný (Cook et al., 2019).

Očkovanie

Cieľom aktívnej imunizácie je navodenie obranných schopností organizmu pred možnou expozíciou infekčným agensom. Očkovacie látky môžu predstavovať usmrtené mikroorganizmy, živé oslabené (atenuované) mikroorganizmy, toxoidy (anatoxíny), purifikované antigény pripravené z tiel mikroorganizmov (podjednotkové) a najnovšie rekombinantné vakcíny a DNA – vakcíny (Buc, 2016).

Očkovanie proti varicelle sa špeciálne odporúča ako preventívny postup zdravotnej starostlivosti pred začatím užívania fingolimodu a kladribínu u indikovaných pacientov, ale všetci pacienti liečení pre SM môžu byť očkovaní vrátane sezónneho očkovania proti chrípke. Pred každým očkovaním pacienta so SM sa však vyžaduje zvážiť jeho nevyhnutnosť a všetky rizikové faktory, ktoré by mohli podmieniť negatívny dopad očkovania na pacienta. Pokiaľ sa neobjavia podporné dáta o bezpečnosti **živých atenuovaných vakcín**, mali by sme sa im u pacientov so SM užívajúcich imunosupresívnu terapiu **vyhýbať**. Minimálne 4 týždne sa typicky odporúčajú medzi podaním **živej atenuovanej vakcíny** a začatím imunosupresie (niektoré produktové odporúčania pri SM liekoch navrhujú 6 týždňov). Živé atenuované vakcíny sú kontraindikované

pčas terapie a variabilné je obdobie očkovania po jej ukončení – minimálne v rozsahu 2–6 mesiacov, v závislosti od farmakokinetických vlastností lieku.

Inaktivované (mŕtve) vakcíny, podjednotkové alebo toxoidové sú bezpečnejšie ako živé atenuované vakcíny, ale imunologické odpovede môžu byť utlmené alebo chýbať v kontexte imunosupresie (hoci novel adjuvans obsahujúci AS01B v rekombinantnej zoster vakcíne môže teoreticky exacerbovať SM). Táto situácia vyžaduje ďalší imunologický výskum, ale aj postmarketinové sledovanie, keďže nie je možné zastaviť používanie vakcín.

V randomizovanej otvorenej štúdií s ocrelizumabom boli pacienti s RSM schopní dosiahnuť humorálne (protilátkové) odpovede, i keď znížené, na očkovaciu látku obsahujúcu tetanový toxoid, na 23-valentnú pneumokokovú polysacharidovú očkovaciu látku s následným preočkovaním alebo bez neho, na očkovaciu látku obsahujúcu neoantigén KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin – hemocyanín kuželnatky) a na očkovaciu látku proti sezónnej chrípke. Pacientov liečených ocrelizumabom sa odporúča zaočkovať inaktivovanými očkovacími látkami proti sezónnej chrípke.

Mitoxantrón môže rovnako ako ostatné chemoterapeutiká narušiť imunologické odpovede po očkovaní do 3 mesiacov. Dostupné dáta podporujú imunogenicitu vakcín (hoci niekedy redukovanú v porovnaní s pacientmi liečenými placebo) podávaných pacientom liečeným natalizumabom, fingolimodom, dimetylfumarátom, teriflunomidom – takže inaktivované, podjednotkové a toxoidové vakcíny sa môžu podávať pacientom so SM bez ohľadu na typ ich liečby (Epstein, 2018).

Záver

Súčasnoscť prináša široké možnosti liečby SM. Okrem dobre známych injekčne podávaných interferónov β a glatiramer acetátu, s ktorými sú

dlhoročné skúsenosti a majú vynikajúci bezpečnostný profil, ale žiaľ aj limitovanú účinnosť – je tu celý rad imunomodulačných a imunosupresívnych terapií s komfortnejším podávaním, ktoré indikujeme predovšetkým v prípade potrebnej eskalácie liečby alebo pri vysokoaktívnej SM ako lieky prvej voľby.

Celkovo sú tieto lieky bezpečné, majú tiež vynikajúci **verzus** benefit profil a môžu dramaticky zlepšiť kvalitu života pacientov s potenciálne invalidizujúcou neurologickou chorobou. Zároveň však musíme predvídať a riešiť všetky možné nežiaduce udalosti v súvislosti s užívaným liekom, minimalizovať ich negatívny dopad na pacienta a zabezpečiť, aby naďalej z liečby profitoval.

Poznatky o prisudzovaných infekčných rizikách jednotlivých liekov máme z klinických štúdií z heterogénnej populácie pacientov so SM. Aj keď ich samozrejme rešpektujeme, môžu viesť k nadhodnoteniu významu týchto rizík v danej populácii chorých, najmä u tých, ktorí nemajú zásadný imunologický deficit alebo v anamnéze expozíciu over-lap imunosupresívnej terapie. Mohli by sme ich nechtiac z vhodnej liečby vylúčiť. Niektoré imunosupresíva majú predvídateľné alebo dobre definované riziká možných infekčných komplikácií, pri iných sú riziká nejasné.

V stratifikácii rizika PML sa urobil v posledných rokoch značný pokrok. So zlepšením našich poznatkov o patogenéze PML, akými je prínos genetických faktorov hostiteľa a potenciálne terapie na elimináciu JCV s využitím CRISP-Cas9 (Cluster Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-associated protein 9), existuje možnosť, že nebezpečenstvo PML môže byť pri rizikových liekoch eliminované (Berger, 2017).

V praxi vítame metodológiu skriningových vyšetrení aj odporúčaný manažment sledovania vrátane laboratórnych vyšetrení pri jednotlivých liekoch. Je to určite spôsob preventívnych opatrení proti nežiaducim udalostiam vrátane infekčných.

LITERATÚRA

- Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. Multiple sclerosis and Related Disorders, 2017; 12: 59–63.
- Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, Merschhemke M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. Neurology 2018; 90: 1–7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000529.
- Biogen Slovakia: Tysabri – globálne údaje o PML. Aktualizácia od uvedenia na trh, marec 2018.
- Biogen Slovakia: PML/dimetylfumarát. 2019.
- Brew BJ, Davies NW, Cinque P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. Nat Rev Neurol. 2010; 6: 667–79.
- Buc M. Autoimunita a autoimunitné choroby. 2. prepracované vydanie. Bratislava: VEDA 2016: s. 143. s. 401–408.
- Centers for Disease Control and Prevention. Division of Tuberculosis Elimination. Latent Tuberculosis infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Treatment of latent

TB infection. Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Dostupné na: <http://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/treatment.htm>.

- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. 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: 1819–28.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sc-

lerosis after disease-modifying therapy, a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39.

10. Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Miller AE, Wolinsky JS, O'Connor PW, Benamor M, Dukovic D, Truffinet P, Leist TP. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 5: 97–104.

11. Cook S, Leist T, Comi C, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patient with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2019; 29: 157–167.

12. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infectious Diseases (OFID)* 2018; p. 1–8. doi: 10.1093/ofid/ofy174.

13. Ho PR, Koendgen H, Cambell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 925–33.

14. Chitnis T, et al. (17co-authors) for PARADIGMS Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1017–27. doi: 10.1056/NEJMoa1800149.

15. Lisý L. 5-ročné výsledky liečby okrelizumabom u pacientov s relapsujúcou sclerosis multiplex. *Neurológia pre prax* 2019; 20: suppl. 3.

16. Ma BB, Ostrow LW, Newsome SD. Disseminated zoster with paresis in a multiple sclerosis patient treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3: e203.

17. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendation from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 117–25.

18. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT: American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 215–9, quiz e16–7.

19. Sanofi Genzyme 2019. Internal data on file.

20. Sanofi Genzyme 2016. Internal data on file.

21. Súhrn charakteristických vlastností lieku Ocrevus. Roche Slovensko, s. r. o. 2018. Dostupné na www.ema.europa.eu.

22. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017; 88: 1197–205.

23. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Spandaro M, Gorlich D, Meinl I, Windhagen S, Tackenberg B, Breuer J, Canto J, Kumpfel E, Hohlfeld R, Siffrin V, Luessi F, Posevitz-Fejfar A, Montalban X, Meuth SG, Zipp F, Golg R, Du Pasquier RA, Kleinschnitz C, Jacobi A, Comabella M, Bertolotto A, Brassat D, Wiendl H. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. *Mult Scler*. 2016; 22(8): 1048–1060.

24. SPC lieku Aubagio [online]. Dostupné na www.sukl.sk.

25. SPC lieku Mavenclad [online]. Dostupné na www.sukl.sk.

26. SPC lieku Ocrevus [online]. Dostupné na www.sukl.sk.

27. Vermersch P, Czlonkowska A, ME Grimaldi L, t Convfavreux CH, Comi G, Kappos L, Olson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Churg M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS and O'Connor P for the TENERE Trial Group. *Mult Scler Journal*. 2014; 20: 705–716. DOI: 10.1177/1352458513507821.

28. Villar ML, et al. (45 spoluautorov). Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol*. 2015; 77(3): 447–457.

TIRÁŽ

Závažné infekcie komplikujúce liečbu sclerosis multiplex

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Vychádza ako supplementum C časopisu *Neurologie pro praxi*
Neurol. praxi 2020; 21(Suppl C)

Vydavateľstvá a nakladateľstvá:

Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Zdena Bartáková, bartakova@solen.cz

Obchodní oddělení: Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Lucie Šilberská, silberska@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2019

Tisk: Trifox, s. r. o., Šumperk

Počet stran: 12

ISBN 978-80-7471-301-9

Vydavateľ nenese zodpovednosť za údaje a názory autorů textů či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovejší informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na www.solen.cz

Akreditované e-learningové kurzy

Študujte ZADARMO a získavajte kredity ČLK

www.EUNI.cz

Zaostrené na...

Hlavná strana > Študovňa > Ochorenia centrálnej nervovej sústavy

- **Nadužívanie súčasnej medikácie v liečbe migrény**

Autor: MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.

- **Migréna a jej liečba**

Autor: MUDr. Jolana Marková, FEAN

- **Infekčné ochorenia a vakcinácia u pacientov s roztrúsenou sklerózou**

Autor: MUDr. Hana Roháčová, Ph.D., prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

- **Roztrúsená skleróza a tehotenstvo**

Autor: MUDr. Pavla Hanulíková, MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D., MUDr. Eva Meluzínová

- **Gynekologicko-pôrodnická problematika u pacientok so SM a trendy v IVF a hormonálnej antikoncepcii**

Autor: doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc.

Vzdelanie, ktoré riadite vy!

- odborne garantované informácie z medicínskych odborov už od roku 2006
- videoprednášky, prezentácie na stiahnutie, kedykoľvek z pohodlia domova
- online pre všetky zdravotnícke profesie
- vedomostné kvízy a kalendár akcií
- zadarmo, stačí sa zaregistrovať

Partnerom EUNI.cz je ČLS JEP

Pridajte sa k viac než 20 000 zdravotníkom,
ktorí už študujú na www.EUNI.cz

ZACHOVAJTE
ICH BUDÚCNOSŤ
PLNŤ
MOŽNOSTÍ

ICH ŽIVOT, ICH VOĽBA

Skrátená informácia o lieku: **Názov lieku:** Copaxone 40 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Zloženie:** Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg glatirameracetátu*, čo zodpovedá 36 mg bázy glatirameru na naplnenú injekčnú striekačku. **Terapeutické indikácie:** Copaxone je indikovaný na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex (SM). Copaxone nie je indikovaný na primárnu ani sekundárnu progresívnu SM. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka pre dospelých je 40 mg Copaxonu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia trikrát týždenne s najmenej 48 hodinovým odstupom. V súčasnosti nie je známe, ako dlho má byť pacient liečený. **Pediatrická populácia:** Nie je dostatok dostupných informácií o použití Copaxone 40 mg/ml podávaného trikrát týždenne u detí a adolescentov mladších ako 18 rokov, preto sa liek nesmie používať v tejto populácii. **Kontraindikácie:** Copaxone je kontraindikovaný pri precitlivlosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** Copaxone sa má podávať iba subkutánne. Copaxone sa nemá podávať intravenózne alebo intramuskulárne. **Liekové a iné interakcie:** Interakcie Copaxonu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené. Informácie o interakcii s interferónom beta nie sú dostupné. Zvýšený výskyt reakcií v mieste vpichu sa zaznamenal u pacientov, ktorým sa súbežne s Copaxonom podávali kortikosteroidy. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Gravidita: Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu. Aktuálne údaje o používaní Copaxone 20 mg/ml u gravidných žien nenaznačujú žiadne malformácie alebo fetoneonatólnu toxicitu. Údaje o používaní Copaxone 40 mg/ml u gravidných žien sú v súlade s týmito zisteniami. V súčasnosti, nie sú k dispozícii relevantné epidemiologické údaje. Ako preventívne opatrenie sa odporúča nepoužívať Copaxone počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku neprevyšuje nad rizikom pre plod. Dojčenie: Údaje o vylučovaní glatirameracetátu do materského mlieka nie sú k dispozícii, preto sa pri podávaní dojčiacim matkám má postupovať opatrne. Má sa zvážiť relatívny pomer rizika a prínosu pre matku a dieťa. **Nežiaduce účinky:** Väčšina údajov o bezpečnosti Copaxonu bola zhromaždená pre Copaxone 20 mg/ml. Táto časť uvádza zhromaždené údaje o bezpečnosti zo štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaní s Copaxonom 20 mg/ml podávaným jedenkrát denne a z jedného placebom kontrolovaného klinického skúšania s Copaxonom 40 mg/ml podávaným trikrát týždenne. Reakcie v mieste vpichu najčastejšie sa vyskytujúci nežiaducimi reakciami. Sú to: erytém, bolesť, zhrubnutie, svrbenie, edém, zápal a precitlivosť. Bezprostredná postinjekčná reakcia: vazodilatácia, bolesť na hrudníku, dýchavica, palpácia alebo tachykardia. Táto reakcia sa môže objaviť v priebehu niekoľkých minút po podaní injekcie Copaxonu. Infekcia, chrípka, bronchitída, gastroenteritída, herpes simplex, otitis media, rinitída, dentogénny absces, vaginálna kandidóza, bolesť hlavy, dyspnoe, nauzea, bolesť kĺbov, bolesť chrbta. Anafylaktická odpoveď bola zriedkavá. Hlásenie NÚ podávajte na www.sukl.sk. Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, iné imunostimulanciá. ATC kód: L03AX13. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Naplnené injekčné striekačky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke. Pokiaľ naplnené injekčné striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť jedenkrát uchovávané pri teplote v rozmedzí 15°C až 25°C, počas 1 mesiaca. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Teva Pharmaceuticals CR s.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Praha, Česká republika. **Dátum revízie textu:** Október 2019