

Léčba roztroušené sklerózy perorálním kladribinem

MUDr. Radek Ampapa¹, MUDr. Michal Dufek, Ph.D.², MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.³, MUDr. Ivana Kovářová⁴, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.⁵, MUDr. Alena Martinková⁶, MUDr. Marek Peterka⁷, doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.⁸, MUDr. Aleš Tvaroh, Ph.D.^{9, 10}, MUDr. Marta Vachová^{4, 9}, prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.¹¹

¹Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava

²1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

³Neurologická klinika FN, Ostrava

⁴Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁵Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁶Neurologická klinika, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Pardubice

⁷Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁸Neurologická klinika LF MU a FN, Brno Bohunice

⁹Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Nemocnice Teplice, o.z.

¹⁰Merck, spol. s r.o.

¹¹Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Autoři jsou uvedeni v abecedním pořadí

Perorální kladribin patří mezi vysoce účinné léky modifikující průběh onemocnění používané v léčbě roztroušené sklerózy. Jeho mechanismus spočívá v navození selektivní imunitní rekonstituce. Z ní vyplývá jednoduché dávkování ve dvou ročních pulzech následované dlouhodobým obdobím potenciální remise. Práce se zabývá zahájením léčby kladribinem, schématem kontrolních vyšetření a typy terapeutické odpovědi. Na základě případné aktivity onemocnění v období po podání kladribinu jsou navrženy možnosti další léčby. Dále uvádíme specifika kladribinu z pohledu plánování těhotenství a očkování.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kladribin, terapeutická odpověď.

Long-term management of oral cladribine treatment in multiple sclerosis

Oral cladribine is a high efficacy disease-modifying drug for treatment of multiple sclerosis. Its mode of action represents a selective immune-reconstitution resulting in simply dosing in two annual courses followed by a sustained period of a potential remission. Our work is aimed to an initiation of oral cladribine treatment, monitoring schedule and types of therapeutic response. Consequent treatment options are suggested based on eventual disease activity after cladribine courses. Furthermore, cladribine is discussed from perspective of pregnancy planning and vaccination.

Key words: multiple sclerosis, cladribine, therapeutic response.

Úvod

Perorální kladribin (Mavenclad, Merck KGaA, Německo) patří mezi vysoce účinné léky modifikující průběh onemocnění (disease-modifying drugs, DMD) používané v léčbě roztroušené sklerózy (RS). Dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) je

indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující RS, definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. V ČR je hrazen od listopadu 2018 s omezením na skupinu pacientů s relabující-remitentní RS se známkami nepříznivé prognózy

onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu, v rozsahu maximálně dvou ročních léčebných cyklů. (Podmínky úhrady on-line na sukl.cz.) Jedinečnost kladribinu spočívá v jeho pulzním



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Aleš Tvaroh, Ph.D., ales.tvaroh@kzcr.cz
Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Nemocnice Teplice, o.z.
Duchcovská 53, 415 01 Teplice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 226–230
Článek přijat redakcí: 31. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2021

podávání – doporučená kumulativní dávka je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu dvou let podávána jako jeden léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý **léčebný pulz zahrnuje dva týdny léčby**, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení dvou léčebných pulzů není nutná žádná další léčba kladribinem během 3. a 4. roku (SPC přípravku Mavenclad, online na sukl.cz). Cílem podání je navodit takzvanou selektivní imunitní rekonstituci (SIRT), která spočívá v přechodném snížení počtu především CD19+ B-lymfocytů, CD4+ a CD8+ T-lymfocytů a NK buněk při minimálním vlivu na imunitu vrozenou (Comi et al., 2019). Během repopulace buněčných elementů specifické imunity dochází k poklesu paměťových T- a B-buněk, u nichž se předpokládají klíčové role v patogenezi RS: prezentace antigenu efektorovým T-buňkám, akumulace během atak RS, cytotoxický vliv na oligodendroglia a formace ektopických folikulů v oblasti mozkových plén. Naopak vzrůstá podíl naivních B-buněk, regulačních T-buněk a M2 makrofágů, u nichž se předpokládá dosud nevyvinutý autoagresivní potenciál. Tím se vysvětluje přerušení imunopatologických mechanismů RS (Ceronie et al., 2018; Stüve et al., 2019).

Klinická studie CLARITY ukázala účinnost kladribinu – po dva roky od zahájení léčby bylo u 47 % pacientů dosaženo remise definované jako NEDA (no evidence of disease activity, tedy stav zároveň bez relapsu, bez potvrzené progresy postižení a bez nové aktivity na magnetické rezonanci (MR)) (Giovannoni et al., 2011). Tato remise přetrvávala v dalších dvou letech u 46 % pacientů (Giovannoni et al., 2018, Giovannoni et al., 2019).

Cílem tohoto článku je podat praktický přehled o zahájení léčby kladribinem a především jejím dlouhodobém vedení. Za základ byl zvolen odborný názor německých autorů (Meuth et al., 2020), doplněný o pohled z klinické praxe v ČR získaný od poradní skupiny (advisory board, AdB) neurologů zabývajících se léčbou RS na specializovaných centrech.

Vyšetření před léčbou

Cílem vyšetření před zahájením každého pulzu léčby kladribinem je vyloučení kontraindikací dle SPC a dodržení počtu lymfocytů pro zahájení a pokračování léčby. Jde o vstupní anamnézu, klinické vyšetření (včetně zhodnocení stavu postižení na škále EDSS, Expanded Disability Status Scale, případně i dalších – SDMT, Symbol Digit Modality Test, MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite) a laboratorní odběry (povinný krevní obraz bývá v praxi doplněn základním biochemickým

vyšetřením, jaterními a renálními testy). Dále se provádí vstupní vyšetření MR (dle doporučení AdB nativ mozku a případně krční míchy, možno individuálně doplnit o kontrastní vyšetření) a vyšetření protilátek proti viru varicella-zoster (VZV). Tato vstupní vyšetření se nijak zásadně neliší od ostatních eskalačních DMD (tabulka 1). Vstupní vyšetření likvoru na JCV (John Cunningham Virus) se doporučuje u pacientů s anamnézou léčby natalizumabem.

Kontrolní vyšetření

SPC stanovuje pouze **sledování krevního obrazu** v prvních dvou letech – lymfocyty by měly být stanoveny 2 a 6 měsíců po zahájení léčby v každém léčebném roce. Je-li počet lymfocytů nižší než 500 buněk/mm³, je třeba je aktivně sledovat, dokud se hodnoty opět nezvýší. Pokud klesne počet lymfocytů pod 200 buněk/mm³, má být zvážena prevence výskytu herpetické infekce podle standardní lokální praxe. AdB doporučuje **klinické kontroly** (zhodnocení neurologického stavu a postižení, minimálně na škále EDSS) ve 3., 6., případně i v 9. měsíci každého léčebného roku, a před podáním dalšího pulzu. Po ukončení podávání pulzů lze klinické kontroly provádět v 6měsíčním intervalu. **Kontrolní laboratorní vyšetření** mimo krevní obraz (jaterní a renální funkce, dle stavu lze doplnit o další, např. moč a sediment, hormony štítné žlázy, hladina vitamínu D) AdB doporučuje také

Tab. 1. Přehled vyšetření před zahájením léčby perorálním kladribinem

Kontraindikace					
<input type="checkbox"/>	Vyloučena hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku				
Těhotenství		HIV infekce		Imunodeficeience nebo imunosupresivní, myelosupresivní léčba	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
<input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE		
Laktace		Hepatitida B/C		Středně závažné nebo vážné poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE
<input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE		
Aktivní malignita		Tuberkulóza			
<input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE		
Není doporučeno u pacientů se středně závažným až závažným poškozením jater (Child-Pugh skóre > 6)					
Vstupní prohlídka					
Typ antikoncepce *		<input type="checkbox"/>	Vstupní MR		
<input type="checkbox"/> Hormonální	<input type="checkbox"/> Jiná		nejpozději 3 měsíce před začátkem léčby		
*Pacientky i partnerky pacientů musí zabránit těhotenství během léčby přípravkem MAVENCLAD a 6 měsíců po poslední dávce. Pacientky, které užívají systémově působící antikoncepci, mají během léčby kladribinem a po dobu nejméně 4 týdnů po poslední dávce v každém léčebném roce přidat bariérovou metodu antikoncepce.		<input type="checkbox"/>	Počet lymfocytů		
			■ před zahájením léčby 1 000/mm ³ ■ před podáním ve 2. roce léčby 800/mm ³		
		Je-li to nutné, může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců, než se hladina lymfocytů upraví. Jestliže je čas nutný k úpravě delší než 6 měsíců, nemá se léčba přípravkem MAVENCLAD u pacienta už více opakovat.			
<input type="checkbox"/>	Akutní infekce				
<input type="checkbox"/>	Latentní nebo recidivující infekce (TBC, hepatitida typu B nebo C)				
<input type="checkbox"/>	Protilátky proti VZV (v případě negativity je doporučeno očkování proti VZV)				
Očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami v uplynulých 4–6 týdnech. (Pokud ano, léčba musí být odložena po tuto dobu, aby vakcína mohla plně účinkovat.)					

v půlročních intervalech, častěji při klinických potížích. **Kontrolní vyšetření MR** (nativ mozku a případně krční míchy) je vhodné provést 6 a 12 měsíců po zahájení léčby a dále alespoň v ročních intervalech. V závislosti na klinickém stavu lze indikovat mimořádné vyšetření MR (vč. kontrastního) nebo naopak frekvenci vyšetření snížit u dlouhodobě stabilizovaných pacientů.

Kontrolní **vyšetření likvoru, specialisty jiných oborů** (plicní, oční, kardiologie) či **dalšími metodami** (optická koherentní tomografie, sérová hladina neurofilament) nejsou rutinně vyžadována a závisejí na stavu pacienta. Nároky na kontrolní vyšetření při léčbě kladribinem jsou tak ve srovnání s ostatními eskačními DMD minimální (tabulka 2).

Terapeutická odpověď a léčebné možnosti po druhém pulzu kladribinu

Jak bylo řečeno úvodem, přibližně u poloviny pacientů remise (NEDA) navozená mechanismem SIRT přetrvává v prvních dvou letech léčby a může přetrvávat i v dalších letech po ukončení pulzů. Podíl klinicky stabilních pacientů byl mnohem vyšší ve srovnání s podílem pacientů v remisi zahrnující radiologickou aktivitu – ve skupině pacientů, kteří léčbu zahájili dvěma pulzy kladribinu v doporučeném dávkování následovanými dvěma pulzy placebo v roce 3 a 4 extenze studie CLARITY, bylo pozorováno 88,9–92,3 % pacientů bez relapsu a 88,9–95 % pacientů bez potvrzené progresse EDSS na konci sledovacího období v závislosti na jeho délce (Giovannoni et al., 2019). U části pacientů tedy dochází k aktivitě RS i po podání pulzů, což má praktický význam pro další vedení jejich léčby DMD. Meuth et al. (Meuth, 2020) podle charakteru této aktivity rozdělují respondéry do následujících skupin, u nichž doplňujeme upřesnění na základě výstupů AdB (obr. 1). *Ve všech případech je potřeba individuální posouzení s ohledem na dosavadní průběh onemocnění a odpověď na léčbu.*

Respondér I. typu: optimální odpověď – klinicky stabilní v období 1. a 2. roku léčby a také v následujících letech nejméně do konce 4. roku od zahájení léčby. Léčbu není třeba měnit. Z výše uvedených výsledků studií vyplývá, že půjde o většinu pacientů.

Respondér II. typu: opožděná odpověď – středně těžká aktivita onemocnění po ukon-

Tab. 2. Návrh schématu kontrolních vyšetření během léčby perorálním kladribinem u stabilního pacienta; tučně jsou vyšetření stanovená v SPC léčivého přípravku Mavenclad, normálním písmem vyšetření doporučená v klinické praxi v ČR; vstupní laboratorní skrínik se provádí před zahájením každého léčebného pulzu (viz tabulka 1); dle klinického stavu pacienta lze přizpůsobit frekvenci vyšetření, rozsah MR vyšetření či indikovat jiná vyšetření (viz text)

a) v průběhu roku, kdy byl podán léčebný pulz													
Vyšetření	Měsíc												
	Před podáním	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vstupní laboratorní skřínink	+												
Podání léčby		+	+										
Vstupní MR až 3 měsíce před zahájením léčby	+												
Absolutní počet lymfocytů	+			+				+					
Neurologické vyšetření vč. disability	+			+			+						+
Kontrolní laboratorní vyšetření							+						
Kontrolní MR							+						+
b) v průběhu roku bez podání léčebného pulzu													
Vyšetření	Měsíc												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Neurologické vyšetření vč. disability						+							+
Laboratorní vyšetření	+					+							
Kontrolní MR													+
MR – magnetická rezonance													

MR – magnetická rezonance

čení prvního pulzu, která není důvodem ke změně léčby, především pokud se vyskytne časné (do 3 měsíců až 1 roku od zahájení léčby) – tzv. reziduální aktivita způsobená dosud nerozvinutým efektem kladribinu (plný efekt se očekává při kompletním podání obou pulzů v 1. a 2. roce).

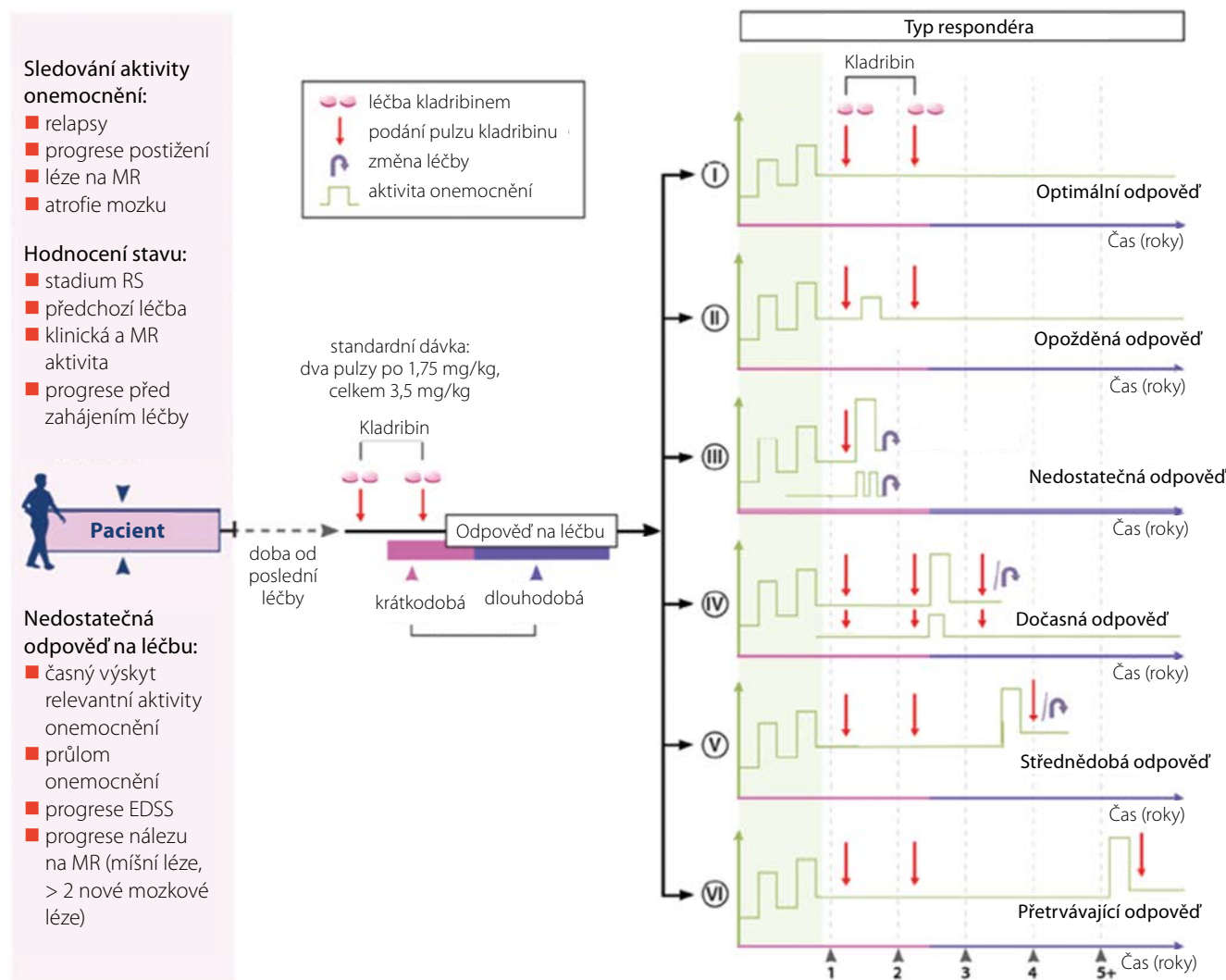
Doporučuje se pokračovat v léčbě druhým pulzem v souladu s SPC. Obecně by podle AdB mohla být tato reziduální aktivita akceptovatelná v prvním roce po podání definována klinicky jako maximálně dva lehké relapsy nebo jeden středně těžký (do roka od zahájení) až těžký relaps (do půl roku od zahájení) s přijatelnou klinickou úpravou (maximální vzestup EDSS 0,5 bodu) nebo progresse EDSS méně jak o 1 bod; radiologicky jako maximálně dvě nové nebo zvětšující se T2 léze nebo jedna nová Gd+ léze (v závislosti na lokalizaci a korelaci s klinickým nálezem).

Respondér III. typu: nedostatečná odpověď – signifikantní aktivita onemocnění (těžký relaps nebo dva a více relapsů) nebo progresse (jeden a více stupňů na EDSS) v období od 3. měsíce po zahájení do konce 1. roku. Zde je doporučena změna léčby na jiné vysoce efektivní DMD (např. natalizumab, alemtuzumab). Při volbě dal-

ší léčby je třeba porovnat aktivitu na kladribinu s aktivitou na předchozím DMD a jeho typem. Tedy u pacientů s aktivitou na předchozím vysoce účinném DMD je přijatelnější určitá vyšší míra aktivity na kladribinu než u pacientů po eskalaci z 1. linie. U pacientů s anamnézou více vysoce účinných DMD jde o individuální posouzení.

Pokud jde o pacienta, u něhož byla léčba eskalována na kladribin z DMD 1. linie, pak je v prvním roce dle AdB neakceptovatelná klinická aktivita v podobě lehkých relapsů (1–2 a více, individuální posouzení) nebo 1 a více středně těžkých až těžkých relapsů bez přijatelné klinické úpravy nebo progresse EDSS o 1 bod a více; radiologicky nové nebo zvětšující se T2 léze nebo nová Gd+ léze (v závislosti na předchozí aktivitě, lokalizaci a korelaci s klinickým nálezem).

V případech změny z jiného vysoce účinného DMD na kladribin se AdB shoduje na nutnosti individuálního posouzení s ohledem na dosavadní terapeutickou odpověď. Pokud je aktivita stejná nebo vyšší, pak nepokračovat v léčbě kladribinem. Pokud je nižší než na předchozím DMD, pak pokračovat. Je nutno vzít v potaz eventuelní vyčerpání léčebných možností a důvod změny léčby na kladribin, zda šlo o nedostatečnou odpověď na dosavadní DMD, nebo otázku to-

Obr. 1. Schéma hodnocení odpovědi na léčbu kladribinem a její typy (upraveno dle Meuth et al., 2020)

lerability, bezpečnosti (např. JCV) či plánování těhotenství.

Respondér IV. typu: dočasná odpověď – stabilní v 1. roce léčby. Ve 2. roce léčby (především ke konci) se objeví signifikantní, středně těžká aktivita. V tomto případě by bylo vhodné podání 3. pulzu kladribinu, případné podání 4. pulzu lze zvažovat buď mandatorně rok po 3. pulzu (analogicky k dávkování v CLARITY EXT) nebo až pokud dojde k nové aktivitě onemocnění v 5. a dalších letech.

Dle AdB by bylo možné tuto signifikantní, „středně“ těžkou aktivitu definovat klinicky jako lehké relapsy (2 a více za rok) nebo jeden středně těžký až těžký relaps nebo progresse EDSS (o 1 bod a více) nezávisle na relapsech; radiologicky jako podstatné zhoršení aktivity (nové nebo zvětšující se T2 léze nebo nová Gd+ léze – v závislosti na předchozí aktivitě, lokalizaci a korelaci s klinickým nálezem). Většina odborníků se shodla na podání pouze

3. pulzu kladribinu s následným vyhodnocením odpovědi a zvážením dalšího pulzu.

Respondér V. typu: střednědobá odpověď – k signifikantní aktivitě onemocnění dojde ve 3. nebo 4. roce léčby (po kompletním ukončení 1. a 2. pulzu). V tomto případě by bylo vhodné pokračovat v léčbě kladribinem nebo změnit na jinou vysoce účinnou DMD.

Pokračování dalším pulzem kladribinu by bylo dle AdB vhodné u pacientů s aktivitou definovanou jako u respondéra IV. typu, a to s obdobným přístupem k počtu pulzů. Změnu na jinou vysoce účinnou DMD je třeba posuzovat individuálně, obdobně jako u respondéra III. typu. Změna je doporučena důrazněji při výskytu jednoho a více těžkých relapsů nebo středně těžkých relapsů s významným reziduem nebo trvalé progresse EDSS (o více než 1 bod). Současná úhradová kritéria praví, že léčba kladribinem není dále hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, například při

dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi EDSS (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo 4,5 a více, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS nad 6,5).

Respondér VI. typu: přetrvávající odpověď – ideální případ, kdy během 4letého léčebného období je pacient bez aktivity onemocnění v remisi navozené prvními dvěma pulzy. Další možností je buď: 1) pokračovat v pravidelných kontrolách bez mandatorní léčby kladribinem v 5. roce. Pokud dojde k aktivitě, je podán 3. pulz kladribinu, kdy předpokládáme jeho účinnost vzhledem k dosavadní léčebné odpovědi; 2) podat další pulz kladribinu v 5. roce bez ohledu na aktivitu RS; nebo 3) deeskalovat na DMD střední účinnosti.

Dle výstupu AdB je optimální přístup 1), a to s možností podání dalšího pulzu kladribinu při výskytu relapsu bez ohledu na jeho závažnost nebo při významné progresi MR nálezů (nové

Tab. 3. Definice závažnosti relapsů na základě úhradových kritérií

Závažnost relapsu	Definice
Lehký	vzestup EDSS o 0,5 stupně nebo zvýšení o 1 bod v 1–3 FS, kromě sfinkterů a mentálních funkcí
Středně těžký	vzestup celkového EDSS o 1–2 body nebo zvýšení o 2 stupně v 1 nebo 2 FS nebo vzestup o 1 stupeň ve 4 a více FS
Těžký	překročení kritérií středně těžkého relapsu, tedy vzestup EDSS o 2,5 bodu a více nebo zvýšení o 2 stupně ve 3 a více FS či 3 stupně v 1 FS, těžká ataka může být definována i nutností hospitalizace, pokud tato není vysvětlena jiným komplikujícím onemocněním nebo jiným důvodem, než je tíže ataky

FS – funkční systém dle Kurtzkeho škály; EDSS – Expanded Disability Status Scale

nebo zvětšující se T2 léze nebo nová Gd+ léze, v závislosti na předchozí aktivitě, lokalizaci a korelaci s klinickým nálezem). Deeskalace DMD léčby je dosud spíše teoretickým konceptem, v naší praxi těžko slučitelný s platnými úhradovými kritérii pro DMD 1. linie.

Meuth et al. doporučují pro další hodnocení účinnosti opakovaní pulzů sběr dat a jejich systematickou analýzu formou prospektivních studií. Tuto podmínku v ČR splňuje zařazení všech pacientů léčených přípravkem Mavenclad do registru ReMuS.

Definice závažnosti relapsů na základě úhradových kritérií je uvedena v tabulce 3. Relapsy během léčby kladribinem se léčí standardně vysokými dávkami kortikosteroidů.

Kladribin a plánování těhotenství

Dle SPC musí pacientky zabránit otěhotnění tak, že budou během léčby kladribinem a nejméně šest měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Protože nejsou známy interakce kladribinu a systémové hormonální antikoncepce, je doporučeno k ní během podávání kladribinu a po dobu nejméně čtyř týdnů po poslední dávce v každém léčebném roce přidat bariérovou metodu. Pacienti mužského

pohlaví musí učinit opatření (v praxi nejčastěji bariérová antikoncepce), aby zajistili, že jejich partnerka během léčby kladribinem a nejméně šest měsíců po poslední dávce neotěhotní (SPC přípravku Mavenclad, on-line na sukl.cz). Vzhledem k pulznímu podávání, krátkému poločas eliminace (cca 24 hodin) a potenciálu navozené dlouhodobé remise má tak kladribin výjimečné postavení mezi vysoce účinnými DMD. Z pohledu plánování těhotenství tak poskytuje až několikaleté „časové okno“ možnosti početí od šestého měsíce po ukončení druhého pulzu. Při otěhotnění před podáním druhého pulzu je třeba jeho načasování upravit dle průběhu těhotenství, stavu pacientky a při splnění podmínek pro zahájení léčby dle SPC.

Kladribin a očkování

Mechanismus SIRT přináší otázku možnosti vakcinace, aktuálně proti koronaviru typu SARS-CoV-2. SPC Mavenclad doporučuje před zahájením léčby vyšetřit protilátky proti VZV a očkovat pacienty s jejich negativitou. Zahájení léčby má být odloženo o 4 až 6 týdnů, aby byl umožněn plný účinek očkování. Dále se léčba nemá zahajovat během 4 až 6 týdnů po vakcinaci **živými vakcínami nebo živými atenuovanými vakcínami**, a toto očkování

se nemá provádět během léčby kladribinem a po léčbě kladribinem, dokud není počet bílých krvinek u pacienta v normálním rozmezí. Ohledně očkování **jinými typy vakcín**, které nepatří mezi živé či živé atenuované (mRNA, vektorové), nejsou v SPC časová omezení ani zvláštní doporučení. Nedávno publikované výsledky na malých souborech ukázaly, že očkování krátce po začátku podávání kladribinu v 1. a 2. roce poskytlo séroprotektivní hladinu protilátek proti VZV a sezónní chřipce, která byla zachována nebo zvýšena po nejméně šest měsíců bez ohledu na počet lymfocytů v době aplikace (Roy et al., 2021; Wu et al., 2021). Aktuální doporučení ohledně očkování u pacientů s RS léčených DMD se vyvíjejí na základě nových dat, česká doporučení lze nalézt na <https://www.czech-neuro.cz/sekce/sekce-klinicke-neuroimunologie-a-likvorologie/zapisky-vyboru/> nebo na www.aktivnizivot.cz.

Závěr

Perorální kladribin patří mezi vysoce účinná DMD v léčbě RS. Jeho mechanismus účinku spočívá v selektivní imunitní rekonstituci navozené pulzním podáním v prvním a druhém roce léčby, ideálně následované obdobím remise. U stabilních pacientů vyžaduje kladribin jednoduché schéma kontrolních vyšetření. Dále nabízí výhodu při plánování těhotenství a potenciál z pohledu očkování. Další vedení léčby DMD po podání doporučených pulzů závisí na individuální odpovědi. V této práci jsme ji rozdělili do několika typů na základě odborného názoru s přihlédnutím k naší současné praxi. Zásadní je otázka možnosti podání dalších pulzů kladribinu a definice jejich podmínek.

LITERATURA

- Online na stránkách SÚKL: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222414&tab=prices>.
- Online na stránkách SÚKL: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222414&tab=texts>.
- Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Galazka A, Molting A, Hicking C, Dangond F. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29: 168–74.
- Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, Lock H, Longhurst HJ, Giovannoni G, Schmierer K. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol* 2018; 265: 1199–209.
- Stüve O, Soelberg Soerensen P, Leist T, Giovannoni G, Hyvert Y, Damian D, Dangond F, Boschert U. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers.

- Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419854986, doi: 10.1177/1756286419854986.
- Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Vermersch P, Dangond F, Keller B, Jack D. Long-term disease stability assessed by the expanded disability status scale in patients treated with cladribine tablets in the CLARITY and CLARITY extension studies. Annual Meeting of the European Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2019; ePoster.
- Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, Kleinschmitt C, Linker R, Rieckmann P, Mäurer M. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1792885>.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated

- with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–37.
- Giovannoni G, Keller B, Jack D. Durability of NEDA Status in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Tablets: CLARITY Extension. A-0950–0028–01763, Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2018, 10–12 October 2018, Berlin Germany.
- Giovannoni G, Keller B, Jack D. Durability of NEDA Status in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Tablets: CLARITY Extension. P2–100, Presented at American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting 2019; May 4–10; Philadelphia, PA, US.
- Roy S, Boschert U. Poster presented at: ACTRIMS 2021 Virtual Congress; February 25–27.
- Wu GF, Boschert U, Hayward B, Iebson LA, Cross AH. Poster presented at: ACTRIMS Forum 2021; February 25–27.