

## GILENYA

### 3.6.1. Postavení v reálné klinické praxi/nahraditelnost

Stanovisko odborné společnosti:

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) postihující převážně mladé osoby mezi 20.–40. rokem života. U většiny pacientů onemocnění začíná první klinickou událostí – klinicky izolovaným syndromem, zahrnujícím nejčastěji zrakové, senzitivní nebo motorické příznaky. Po různě dlouhé době klidu pak následují další ataky neurologických obtíží. Pokud RS není léčena, přechází u většiny pacientů průměrně po 10–20 letech do sekundární progresse s pozvolným nárůstem neurologické invalidity, asi u 50 % pacientů vidíme po 11-15 letech podstatné postižení fyzických a kognitivních funkcí se značným socioekonomickým dopadem.

V patogenezi onemocnění se uplatňují imunopatologické děje, jejichž aktivita je nejvyšší na začátku onemocnění, kdy na periférii aktivované autoagresivní lymfocyty zaměřené proti antigenům CNS, převážně myelinu, přestupují porušenou hematoencefalickou bariérou do tkáně CNS a vytvářejí perivaskulární infiltráty, v nichž dochází k rozpadu myelinu a ke ztrátě axonů. Ta rozhoduje o míře invalidity pacienta. Zánět tak zahajuje neurodegenerativní procesy, které zdánlivě dominují v pozdějších fázích choroby (v sekundárně progresivním stadiu).

Z patogenetických poznatků se v současné době odvozuje i přístup k léčbě. Již dávno nejde pouze o léčbu akutních vzplanutí choroby (atak, relapsů) kortikosteroidy. Akutních klinických událostí je přibližně desetkrát méně, než je počet nových zánětlivých lézí patrných na MRI, proto je od počátku 90. let minulého století přijata idea nutnosti dlouhodobé léčby. Biologické léky ze skupiny léků ovlivňujících přirozený průběh nemoci (DMD) mají u remitentní roztroušené sklerózy schopnost snížit počet akutních atak nemoci, a to přibližně o 30 % oproti placebu. Protože velká většina ničení tkáně CNS je způsobena těmito akutními atakami, které se vyznačují různou mírou klinické úpravy stavu (a tedy různou mírou ničení axonů v lézi), omezení počtu atak vede v dlouhodobém horizontu k oddálení invalidity (Ref.1).

Je snaha zahájit léčbu roztroušené sklerózy co nejdříve se záměrem modifikovat průběh onemocnění v době ještě reverzibilních změn. Ideálním lékem by byl lék, který by eliminoval autoimunitní zánět i neurodegenerativní proces a tím ovlivnil dlouhodobý průběh choroby a měl současně i neuroprotektivní charakter (Ref.2)

U neléčených pacientů s roztroušenou sklerózou by měl výběr iniciální terapie záviset primárně na účinnosti a bezpečnostním profilu podávaného léku. Léčba by měla být zahájena včas, a to buď interferonem beta nebo glatiramer acetátem (léky první volby). Při nesnášenlivosti zvoleného preparátu je doporučena změna preparátu.

U pacientů s parciálním nebo nedostatečným efektem léků první volby (hodnoceno neklesajícím počtem relapsů, progresí invalidity, aktivitou na MR) je nutno včas přistoupit k tzv. eskalaci léčby. (Ref.3). Další ataka může přinést následky v podobě další ztráty axonů a nedostatečného uzdravení, a tím samozřejmě urychlit nástup invalidity pacienta (Ref.1).

Pro eskalaci léčby je od roku 2007 k dispozici intravenózně podávaný natalizumab a od roku 2010 perorálně podávaný fingolimod. Natalizumab je podáván jednou měsíčně v infuzích. Má schopnost snížit počet relapsů až o 68%. Je rezervován pro druhou linii léčby pro možnost výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), oportunního zánětu bílé hmoty mozkové vyvolaného JC virem. Toto onemocnění způsobené bloádou imunitní surveillance v CNS (což je podstatou vysokého efektu natalizumabu) je ve 20% u pacientů s RS fatální. Pravděpodobnost výskytu PML se zvyšuje s počtem infuzí natalizumabu a s předchozí imunosupresivní léčbou. Po dvou letech léčby je výskyt PML 1:1000 léčených pacientů.

Fingolimod je prvním perorálním lékem ze skupiny léků DMD. Fingolimod je podáván 1 x denně v 1 tobolce a má schopnost snížit počet relapsů až o 54%. Byl testován také v klinické studii proti interferonu beta, kde ukázal téměř dvojnásobnou efektivitu, podpořenou výsledky na MRI (Ref.1). Fingolimod byl vyvíjen a testován jako lék první i druhé volby. V USA, Kanadě, Švýcarsku, Austrálii a Rusku je schválen pro použití jako lék 1.volby u relabující-remitentní RS. Fingolimod byl v Evropské unii schálen jako lék druhé volby v případě známeck nepříznivé prognózy onemocnění, jako je neúplná remise nebo interval mezi relapsy kratší než 1 rok navzdory léčbě INF beta nebo glatiramer acetátem, anebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v

jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI, je indikována léčba fingolimodem .

Perorální podání léku je pro nemocné s RS pohodlnější, zlepšuje compliance, odstraňuje vedlejší účinky injekční léčby (Ref.2).

Reference:

1. Havrdová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. Remedica 2010;20;278-282.
2. Zapletalová O. Fingolimod. Remedica 2011;21:88–92.
3. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol. 2008 Oct;255(10):1449-63.

Projednáno a schváleno výborem Sekce neuroimunologie a likvorologie Neurologické společnosti ČLS JEP dne 13. května 2011

MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Předseda výboru

Sekce neuroimunologie a likvorologie NS ČLS JEP