

mohlo souviset s kratší dobou sledování (10). Kombinované výsledky pokračovací otevřené fáze studie a základní dvojité zaslepené randomizované studie stejně jako recentně publikovaná data z reálné klinické praxe však prokazují u léčených pacientů na skupinové úrovni signifikantní zpomalení progresu onemocnění v řadě klinicky relevantních parametrů (10, 11). Na základě pozitivních výsledků otevřené pokračovací fáze studie byl preparát již v r. 2023 registrován americkou lékovou agenturou (Food and Drug Administration, FDA) a 29. 4. 2024 také Evropskou lékovou agenturou (EMA). Aktuálně je proto v indikovaných případech možné zažádat o jeho úhradu. Tofersen se aplikuje intratekálně v dávce 100 miligramů. Iniciační tři aplikace nasycovací dávkou jsou podávány ve 2 týdenních odstupech, v pokračovací fázi je preparát podáván jednou za 4 týdny (9). Možné komplikace jsou spojené zejména s intratekálním podáním léku a zahrnují lokální bolest případně infekční komplikace v místě vpichu, bolest hlavy nebo chřipkové příznaky po aplikaci. Méně často může dojít k rozvoji neuroinfekce (myelitida, radikulitida). Dodržením sterilních kautel a režimovými opatřeními lze těmto komplikacím do značné míry předejít (9).

Další léky modifikující průběh onemocnění

Vedle výše zmíněných léků bylo v posledních 30 letech v indikaci zpomalení progresu ALS testováno téměř 80 dalších látek (13, 14). Řada dalších studií nadále probíhá. V 5/2024 bylo na portálu ClinicalTrials.gov registrováno 642 intervenčních (farmakologických i nefarmakologických) klinických studií u ALS, z toho 126 studií, u nichž dosud nebyly publikovány výsledky. Testována je např. řada preparátů s potenciálně neuroprotektivním účinkem a také několik monoklonálních protilátek zaměřených na potlačení neuroinflamace a/nebo supresi tvorby patologických intracelulárních proteinových agregátů v neuronech ALS pacientů (zejména TDP-43). V již ukončených klinických studiích však žádný z testovaných preparátů neprokázal signifikantní efekt a/nebo je nelze využít z důvodů neakceptovatelných nežádoucích účinků (13, 14). Ani jedna z látek, u nichž bylo již ukončeno klinické testování a vyhodno-

ceny výsledky, nedosáhla proto prozatím registrace EMA.

V USA jsou FDA kromě výše zmíněných léků registrovány pro kauzální terapii ALS dva další preparáty, v obou případech byl však proces jejich registrace poněkud nestandardní. Prvním z nich je edaravon (Radicut, Radicava), scavenger volných radikálů s potenciálně neuroprotektivním účinkem. Preparát byl registrován na základě výsledků klinické studie fáze III provedené na Japonské populaci, která prezentovala mírné zpomalení progresu onemocnění u určité podskupiny zařazených ALS pacientů (15). Studie však byla kritizována, protože výsledky nenaplnily primární cíl a neprokázaly signifikantní efekt ve smyslu zpomalení progresu onemocnění u celé testované kohorty ALS pacientů. Výše zmíněná podskupina „responderů“ byla vybrána až následně na základě post-hoc analýz (což je v prostředí klinických studií vysoce nestandardní krok) (16). Vzhledem k absenci jiných terapeuticky účinných alternativ byl navzdory uvedeným kontroverzím preparát v r. 2017 zaregistrován FDA. V Evropě však EMA registraci vzhledem ke kontroverzním výsledkům nedoporučila a následné studie provedené na Evropské populaci neprokázaly signifikantní efekt ve smyslu zpomalení progresu onemocnění (17). Recentně publikovaná metaanalýza potvrdila dobrou bezpečnost léku a nevyloučila mírný efekt v ojedinělých hodnocených parametrech (např. síla stisku) (18). Ve většině klinicky relevantních parametrů vč. funkční vitální kapacity nicméně lék signifikantní efekt neprokazuje (18). Metaanalýza však současně poukázala na nízkou kvalitu publikovaných studií (18). Léčba se v základní podobě podává formou série intravenózních infuzí v trvání 14 dní s následnou 14denní pauzou. Nedávno byla provedena také studie s orálním edaravonem, která opět potvrdila dobrou bezpečnost léku při absenci jeho efektu (19). Aktuální guideline EAN (European Academy of Neurology) proto podávání léku nedoporučuje (20).

Dalším FDA registrovaným lékem je kombinace fenylobutyrátu sodného a kyseliny tauroursodeoxycholové (Relyvrio, Albrioxa, AMX0035). Mechanismus účinku není přesně objasněn, předpokládá se zpomalení neurodegenerativních procesů prostřednictvím

vlivu na funkci endoplazmatického retikula a mitochondrií. Léčba má formu prášku pro tvorbu suspenze podávané orálně (nebo cestou sondy či gastrostomie) (21). Preparát byl registrován (opět nestandardně s poukazem na absenci jiných terapeutických možností) již na základě studie fáze II, která prokázala mírný, ale signifikantní efekt. Následná studie fáze III na výrazně větším vzorku pacientů však nenaplnila primární ani sekundární cíle a na jejím základě je lék stažen z trhu (19). Zcela v souladu s těmito výsledky nedoporučuje podávání tohoto preparátu ani recentní doporučení EAN (20).

Kromě farmakologických možností byl testován i možný vliv transplantace kmenových buněk na zpomalení progresu ALS, a to na základě hypotézy o možné náhradě odumřelých motoneuronů pluripotentními kmenovými buňkami. Metaanalýza provedených klinických studií zaměřených na tento typ léčby však prokázala pouze přechodný a nevelký efekt léčby na zpomalení progresu onemocnění a upozornila na závažná bezpečnostní rizika této terapie (zejména zhoršení respirační insuficience objektivizované poklesem funkční vitální kapacity plic) (22). Také tato léčba proto není u pacientů s ALS doporučena ani v recentním doporučení EAN (20).

Symptomatická farmakoterapie

Tato skupina léků má za cíl zmírnit negativní vliv příznaků onemocnění na život pacienta.

V léčbě spasticity se tradičně používá perorálně podávané centrálně působící myorelaxans **baklofen**, jehož dávka se postupně titruje většinou do 60 mg za den (maximální přípustná dávka je 100 mg/den, tedy 4 tablety o síle 25 mg). Nejčastějším nežádoucím účinkem baklofenu je sedace, případně určité zvýraznění svalové slabosti. U pacientů s ALS nebyly žádné další závažnější nežádoucí účinky pozorovány (23), obecně však lék může zvýšit riziko pádů a rozvoj deliria. Kromě perorálního podání může být baklofen aplikován i intratekálně pomocí programovatelné pumpy (tzv. baklofenová pumpa). Jedná se však o invazivní a ekonomicky náročnou terapii, která je racionální pouze u pacientů s očekávaným déletrvým přežitím, tedy