

Výborným příkladem je natalizumab. Pomocí pečlivého sběru a vyhodnocení dat a zavedení preventivních opatření se podařilo rizika související s PML minimalizovat. Součástí řízení rizika je od roku 2016 pravidelné (třikrát ročně) testování anti-JCV protilátek a sledování jejich indexu: při indexu $\leq 0,9$ je riziko velmi nízké (0,1–0,6/1 000), při hodnotách mezi 0,9 a 1,5 stoupá na 0,1–3/1 000 a při indexu $> 1,5$ dosahuje až 10 případů na 1 000 pacientů. U pacientů s pozitivitou protilátek, kteří se rozhodnou na terapii zůstat, je pak doporučeno provádět MR mozku (FLAIR) každé tři měsíce. To vede vedle předcházení rozvoje PML i k časnějšímu záchytu, což zvyšuje pravděpodobnost příznivějšího outcome. Vedle rizikové stratifikace se jako účinné a bezpečné opatření osvědčilo také prodloužení dávkovacího intervalu natalizumabu ze čtyř na šest týdnů. Tato strategie, podpořená výsledky studií, včetně analýzy programu TOUCH i randomizované studie NOVA, je spojena s významným poklesem rizika PML (až o 88–94%) při zachování klinické účinnosti léčby (24, 47, 48). Prodloužení intervalu za účelem minimalizace nežádoucích účinků je pak recentně zkoušeno i u ocrelizumabu (49). Další variantou je redukce dávky DMTs, ať už podle body mass indexu (BMI) (50), nebo vedena vývojem laboratorních parametrů (koncentrace CD19 B-lymfocytů jako zástupného analytu u anti-CD20 terapie, koncentrace lymfocytů např. u S1P modulátorů (51, 52)).

Mezi další trendy zvyšující zejména komfort a efektivitu péče, ale potenciálně do jisté míry i bezpečnost, lze zařadit zavádění subkutánních

forem podání DMTs. Subkutánní aplikace je ve srovnání s intravenózní aplikací spojena s pomalejší absorpcí a nižšími maximálními plazmatickými koncentracemi léčiva, což může vést k příznivějšímu bezpečnostnímu profilu a snížení výskytu některých nežádoucích účinků (53, 54). Zároveň dochází při subkutánním podání k primární drenáži léčiva do lymfatického systému, což může vést k vyšší expozici v lymfatických uzlinách a podpořit cílený lokální účinek. V preklinických modelech byla navíc subkutánní aplikace anti-CD20 terapie (ofatumumabu) spojena s preferenční deplecí B buněk v lymfatických uzlinách, zatímco klíčové populace B-lymfocytů ve slezině – marginální zóna a folikulární buňky – byly zachovány. Tyto buňky se podílí na rychlé humorální odpovědi a tvorbě protilátek, a jejich zachování tak může přispívat k udržení imunitní kompetence během dlouhodobé léčby. Tento selektivní účinek však pravděpodobně nesouvisí pouze se subkutánním podáním. Roli zde pravděpodobně hraje z velké části specifický mechanismus účinku ofatumumabu, který – na rozdíl od jiných antiCD20 DMTs – silně aktivuje komplementovou kaskádu (komplement-dependentní cytotoxicita), jejíž aktivita je výrazně zastoupena právě v lymfatických uzlinách. Slezina je naopak chráněna expresí regulačních proteinů, které účinek komplementu tlumí (55).

Další metodou, jak snížit riziko infekčních komplikací při léčbě DMTs, je substituce intravenózních nebo subkutánních imunoglobulinů. Tato možnost přichází v úvahu především u pacientů s opakovanými závažnými infekcemi a poklesem hladiny IgG pod 4 g/l, zejména

v kombinaci s klinickými známkami imunodeficitu. Pravidelné sledování sérových hladin imunoglobulinů je doporučeno zejména u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami, kde byla popsána tendence k poklesu především IgM a IgG. I když většina pacientů zůstává v pásmu fyziologických hodnot, menší podskupina může být ohrožena rizikem těžké hypogamaglobulinemie. Substituční terapie v těchto případech nejen snižuje riziko infekcí, ale může také umožnit pokračování v účinné terapii, která by jinak musela být přerušena (23, 56, 57).

Zlatým standardem v prevenci infekcí nejen u pacientů s RS je vakcinace. Očkování je i vzhledem k vyššímu riziku relapsu a komplikací plynoucích z infekčních onemocnění (58) zcela jistě indikováno i v této specifické populaci. Zároveň však nesmíme zapomínat na potenciální riziko exacerbace v souvislosti s vakcinací (59, 60). Absolutně kontraindikována je u RS vakcína proti žluté zimnici, velké opatrnosti je třeba dbát u živých vakcín. Naopak není pochyb o jasném benefitu a nutnosti vakcinace proti tetanu, při užívání některých DMTs také proti viru Varicelly zoster. Důležité je načasování, vakcinace by měla proběhnout vždy v době stabilizace nemoci a v případě některých DMTs s dostatečným odstupem od jejich podání: u ocrelizumabu pět měsíců po poslední infuzi, v případě terapie alemtuzumabem nebo kladribinem lze očkovat nejdříve za šest měsíců po posledním pulsu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu, po podání vysokodávkovaného kortikosteroidu je vhodné odložit podání vakcíny alespoň o čtyři týdny (61). Obecně pak platí, že je u pacientů s RS vhodné vždy před indikací vakcíny zkontrolovat titr již existujících protilátek.

V rámci primární prevence malignit lze u pacientů s RS uvažovat o vakcinaci proti lidskému papilomaviru (HPV). Další preventivní onkologická opatření pak spočívají zejména v pravidelném screeningu (např. dermatologická vyšetření u pacientů léčených S1P modulátory). U fingolimodu a dalších S1P modulátorů je rovněž důležitá snaha o brzký záchyt případného makulárního edému, který bývá typicky spojen s časným obdobím po nasazení terapie, zejména u pacientů s diabetes mellitus nebo předchozím očním onemocněním. Standardní doporučení zahrnují vyšetření optickou koherenční tomografií (OCT) před zahájením léčby, a dále

Obr. 1. Potenciální bezpečnostní opatření u terapie chorobu-modifikujícími léky



KI – kontraindikace, RF – rizikové faktory, AEs – nežádoucí události, JCV – John-Cunningham virus, MR – magnetická rezonance, OCT – optická koherenční tomografie, Ig – imunoglobulin, ATB – antibiotika