

## Farmakoterapie roztroušené sklerózy

Farmakoterapii RS lze rozdělit na tři základní pilíře:

- **Akutní léčba** relapsu onemocnění
- **Chronická** (tzv. disease modifying therapy, DMT) s cílem modulovat imunitní reakce ke snížení aktivity onemocnění
- **Symptomatická terapie** s cílem zmírnit potíže, které pacientům ztěžují každodenní život

V rozsahu tohoto sdělení nelze pojmut nežádoucí účinky veškeré používané léčby roztroušené sklerózy. Při akutní léčbě relapsu využíváme vysokých dávek kortikosteroidů (např. methylprednisolonu), stejně tak jako plazmaferézy. Podání však může být spojeno s nežádoucími účinky (například hypokalémie, hyperglykémie, riziko tromboembolické nemoci, prohloubení deprese, nespavosti), které navíc přítomné komorbidity či polymorbidita pacienta umocňuje a je třeba bližší monitorace či profylaxe specifických komplikací (např. nízkomolekulární heparin jako prevence tromboembolické nemoci).

V posledních letech získává na významu DMT s vysokou účinností (HET – High Efficacy Therapy), zahrnující dominantně monoklonální protilátky (např. ocrelizumab, ofatumumab, natalizumab či alemtuzumab), které dramaticky snižují aktivitu onemocnění již v počátečních fázích (31, 32, 33). Tyto terapie se vyznačují schopností rychle a účinně omezit zánětlivé procesy, snížit frekvenci relapsů a zpomalit progresi invalidity, což z nich činí klíčový nástroj v managementu pacientů s agresivní nebo vysoce aktivní formou RS.

S rostoucím důrazem na personalizovanou medicínu se léčba RS stává stále více „šitou na míru“ – výběr terapie je přizpůsoben na základě individuálních charakteristik pacienta, včetně klinického obrazu, aktivity onemocnění a přítomnosti biomarkerů. Tento přístup umožňuje nejen maximalizovat účinnost léčby, ale také minimalizovat rizika spojená s nežádoucími účinky, čímž se výrazně zlepšuje dlouhodobá péče o pacienty.

## Broad-spectrum či pan-autoimunitní terapie

Jistou výhodou při výběru léčby může být tzv. broad-spectrum efekt využitelný například spektrem autoimunitních onemocnění. Modulátory S1P receptorů (např. ozanimod) funkčně limitují přesun lymfocytů z uzlin do krevní cirkulace a tlumí tak jejich zánětlivou aktivitu. Ozanimod má současně i registraci v léčbě ulcerózní kolitidy (34). Deplece B-buněk nesoucích CD20 pomocí monoklonálních protilátek má již dlouhodobou tradici vzhledem k hojně užívanému rituximabu při léčbě revmatologických chorob. Úhradu pro léčbu RS má aktuálně humanizovaný ocrelizumab (35), humánní ofatumumab (36) a evropskou komisí byl recentně schválen i ublituximab (37). Jejich využití při léčbě pacientů s RS a revmatoidní artritidou tak může být benefitem (38, 39). Za 'broad-spectrum' lze považovat i kladribin. Vedle RS se testuje u generalizované myasthenie gravis (probíhá fáze III MyClad; pilotní otevřená studie u refrakterní myasthenie gravis ukázala klinické zlepšení), což může být výhodou u překryvu obou onemocnění (40, 41). Natalizumab je monoklonální protilátkou blokující vstup lymfocytů do

CNS, nadále patří k nejúčinnějším volbám pro léčbu vysoce aktivní RS. Podobný efekt léčby se také uplatňuje při léčbě idiopatických střevních chorob (42, 43). Aktuálně probíhající studie s inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) představují nadějnou třídu léčby s duálním zásahem do řad B-lymfocytů i mikrogliie, neboť jejich indikací je i léčba některých typů leukémií. Naopak anti-TNFα protilátky mohou zvyšovat riziko demyelinizačních příhod a výskyt RS obecně (38, 39, 44, 45). Upravený přehled přináší tabulka 2 a 3.

## Kombinace monoklonálních protilátek v klinické praxi

Vývoj cílené léčby pomocí monoklonálních protilátek u některých zmíněných onemocnění výrazně postoupil a léčivé přípravky jsou již k dispozici. Problémem zůstává zatím nedostatečná zkušenost při jejich kombinaci (tzv. dual biologic therapy). V klinické praxi nejčastěji sledujeme kombinaci DMT a **anti-CGRP protilátek** (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) využívaných při léčbě migrény. Tato kombinace se jeví bezpečná a účinná (47, 48), byť z osobních zkušeností doporučujeme neaplikovat léčbu v tentýž den (ideálně i týden). Kazuistická sdělení o dobré toleranci i účinku existují i na poli kombinace léčby lupénky a Bechtěrevovy choroby s využitím **anti-interleukinu 17A** (sekukinumab) a DMT pro léčbu RS, zejména pak dimetylfumarátu (49, 50). Kýženou informací by byly studie posuzující účinnost i bezpečnost kombinace DMT s monoklonálními hypolipidemiky typu anti-PCSK9 (alirokumab, evolokumab), neboť i s těmito se v reálné klinické praxi setkáváme, bohužel tyto studie stále chybí.

**Tab. 2.** Průnik léčby autoimunitních onemocnění (podle Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) (upraveno podle 38, 39)

	RS	IBD	PsO	RA	SpA	SLE	SS	GCA	GPA	PAN	EGPA	MPA	BD	SARC
CORT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IFN	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-
TERIF	+	-	+	+	(+)	-	-	-	(+)	-	(+)	(+)	-	-
DMF	+	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S1PR	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NATA	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALEMT	+	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-CD20	+	+	-	+	+	+	(+)	-	+	+	+	+	-	-

+ FDA schváleno; (+) používáno off-label; - neužíváno/neschváleno

CORT – kortikosteroidy; INF – interferony; TERIF – teriflunomid; DMF – dimetylfumarát; NATA – natalizumab; ALEMT – alemtuzumab; RS – roztroušená skleróza; IBD – idiopatické střevní záněty; PsO – psoriáza; RA – revmatoidní artritida; SpA – ankylozující spondylitida (Morbus Bechtěrev); SLE – systémový lupus erythematoses; SS – Sjögrenův syndrom; GCA – Hortonova obrovskobuněčná arteritida; GPA – granulomatóza s polyangiitidou; PAN – polyarteritis nodosa; EGPA – eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou; MPA – mikroskopická polyangiitida; BD – Behcetova nemoc; SARC – sarkoidóza