

Neurologické oddělení
s RS centrem
KZ a.s. - Nemocnice Teplice o.z.



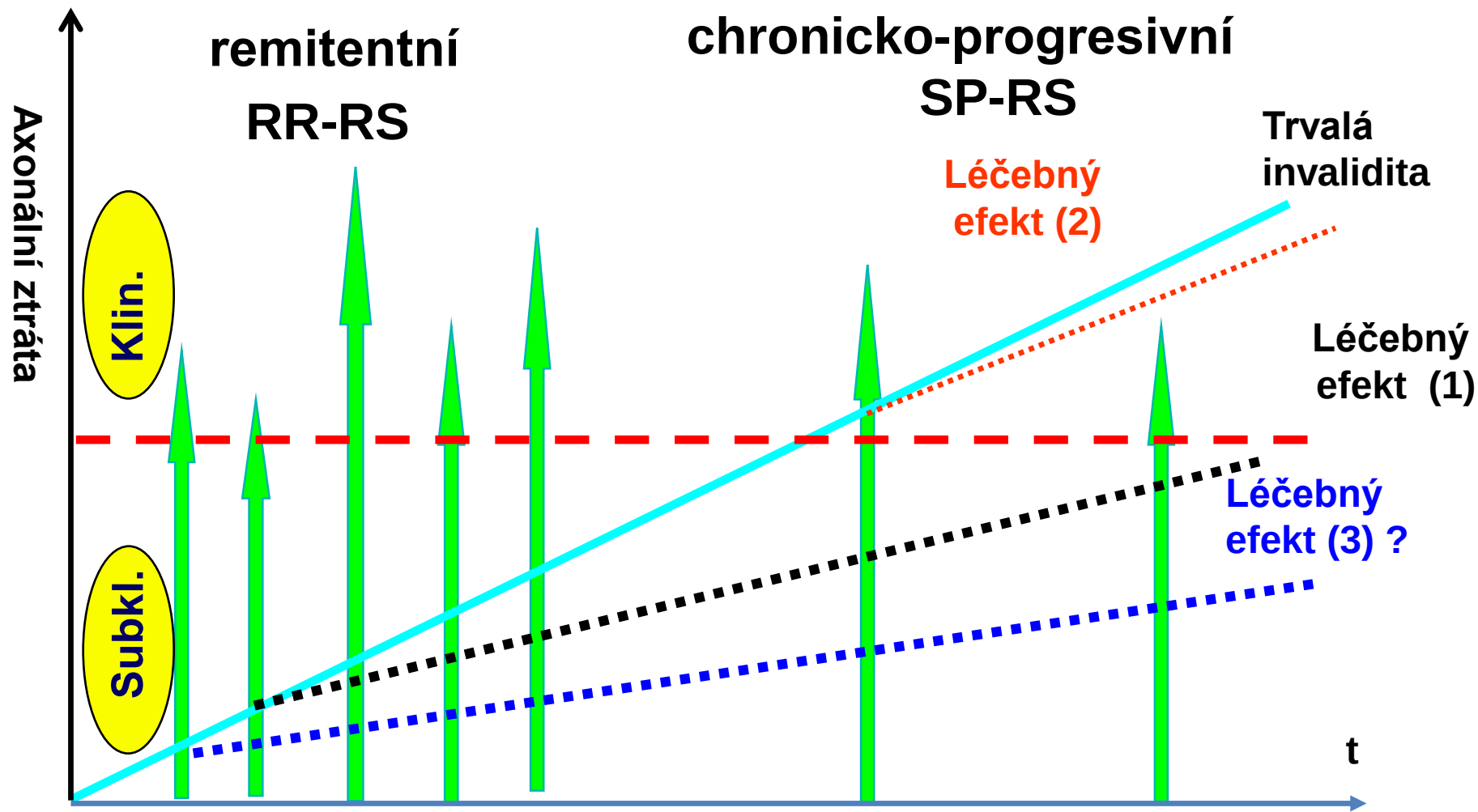
Průvodce léčbou pacienta s RS

Symptomatická léčba

6.11.2021
Praha IKEM

MUDr. Marta Vachová

Klasický průběh nemoci



Zásady léčby

- **KKNEU0031 – Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra, verze 2.0 - březen 2020**

2 linie léčby roztroušené sklerózy

- **1. linie - léky s nižší účinností - efektivita 30%**
 - **Injekční léčiva** – bez omezení stran plánování gravidity, známé a dobře řešitelné nežádoucí účinky x lokální aplikace po letech může být obtížná
 - **Tablety** – perorální alternativa x omezení stran plánování gravidity
- **2. linie - léky s vyšší účinností**
 - **Tablety** pravidelné dávkování, ale i pulzní léčba v cyklech
 - **Injekční a infuzní léčba** – monoklonální protilátky, pravidelné i pulzní dávkování

Eskalační a indukční léčba

- **Eskalační léčba** - postupuje od léků s nižší účinností k léčbě s vyšší účinností
- **Indukční léčba** – přeprogramování reaktivity imunitního systému, zahájení léky s vyšší účinností a následně udržovací léčba léky s nižší účinností
- **HET koncept** – pacienti, kteří zahajují dříve léčbu léky s vyšší účinností mají z dlouhodobého hlediska lepší prognózu než nemocní dlouhodobě na první linii léčby
- Nemocní s těžkou první atakou s reziduem, s postižením kmene či míchy, nebo s krátkým intervalem mezi prvními relapsy **lépe zahájit rovnou léčbu léky s vyšší efektivitou.**
- **Dostupná data vedou ke změnám v kritériích úhrady**

Preparáty I. volby (léky s nižší účinností) - kritéria úhrady

- jistá RS v RA formě, 2 ataky za 2 roky, u některých ještě za rok, EDSS do 4.5 (ujde bez opory 300m)
- **Nemocní s jedinou demyelinizační příhodou** a aktivním zánětlivým procesem, která byla natolik závažná, že k léčbě bylo **nutno podat vysokodávkované kortikoidy (3-5 g)**. U těchto pacientů byla vyloučena jiná možná diagnóza a bylo u nich stanoveno vysoké riziko klinicky definitivní roztroušené sklerózy – MRI+, LP+

Preparáty I. linie

- Interferony beta inj – ukončení zánětlivé reakce **“FALEŠNÝ TELEGRAM”**
- Glatiramer acetát inj – umělý myelin **„KOST PRO PSA”**
- Teriflunomid tbl - blokátor de novo syntézy pirimidinů (stavba DNA) **„REGULOVČÍK”**

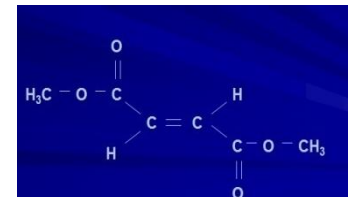
Srovnatelná účinnost, dlouhodobá bezpečnost
rozdílné nežádoucí účinky a omezení stran gravidity
a kojení

Úhradová kritéria pro dimethyl fumarát od 1.9.2021

- RR RS s max EDSS 5,0 **vysoká aktivita choroby** (2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky).
- Při intoleranci, nežádoucích účincích **nebo nedostatečné účinnosti** možné přejít na jiný lék první linie léčby RRRS.
- Nebo po středně těžkém relapsu na léčbě první linie
- Při intoleranci, nežádoucích účincích **nebo nedostatečné účinnosti** možné přejít na jiný lék druhé linie léčby RRRS.

dimetylfumarát

- **Původ:** užíván při léčbě psoriázy cca 30 let neuroprotekce, imunomodulace
- **Dávkování:** 240 mg tbl 2xd
- 60% se vydýchá jako oxid uhličitý
- **AE:** žaludek, střeva, krátce po podání zčervenání s pocitem horka pocením a pálením,
- Rychlý metabolismus 30 dnů po poslední dávce možno plánovat graviditu



Možnost volby

- Životní styl – sportovec, cestovatel
- Pracovní zařazení
- Vztah k různým typům léčby
- 70% ženy - ukončené reprodukční plány??
- Hledání optima pro daného pacienta:
 - Nechuť k jehlám a invazivním vstupům – tbl
 - Nechuť užívat cokoliv – minimální frekvence
 - Obava z nežádoucích účinků – nejmenší zlo
 - Sám si nebude nic aplikovat – i.m injekce
 - Plánována gravidita – nic potencionálně teratogenního

Eskalace léčby I

- **Po jedné středně těžké atace na první linii**
 - **Fingolimod** 1xd tbl
 - **Cladribin** celkem 4 pětidenní cykly tbl v průběhu roku, v propočtu na váhu pacienta – úbytek lymfocytů, infekce, plánování gravidity za 6m po poslední tbl
 - **Ocrelizumab** 1x za 6měsíců nitrožilní infuze 2,5-3,5 hodiny, - infuzní reakce, infekce (data i na PP formu), problém v COVID době – očkování i léčba
 - **Ofatumumab** 1x za měsíc podkožně
 - **Ponesimod** 1xd tbl oční, plicní kožní kontroly

Eskalace léčby II

- **alemtuzumab** 5x infuze 1. rok a 3 iv infuze 2. rok – infuzní reakce, snížení počtu lymfocytů, onemocnění štítné žlázy (30%), ztráta krevních destiček, Good Pastureův syndrom (minimálně) onemocnění jater, infekce- listerie, dlouhodobá stabilizace - monitorace á měsíc 4 roky po poslední infuzi, výhodné pro plánování gravidity –“NINJA BOJOVNÍK“
- **Po 2 atakách na první linii**
 - **natalizumab** infuze 1x za 5 týdnů, infuzní reakce minimální, riziko PML (zánět mozku s kognitivním deficitem, zraku, hybnosti s epileptickými záchvaty), MRI mozku á 3 měsíce u JCV+, gravidita a probíhající léčba? „ULAMUJE HÁČKY PRO STÍHAČKY“
- **Na lécích s vyšší účinností nyní 39% ze všech léčených**



Fingolimod

- **Původ:** chemicky modifikovaný myriocin (produkt ascomycety *Isaria sinclairia*), imunosuprese („domácí vězení lymfocytů“)
- **Dávkování:** 1xd p.o. 0.5 mg, pokojová teplota
- **AE:** *kardiální* – 1.D – bradykardie, AV blok I i II *oční* (makulární edém), ↑ TK, ↑ JT u 3% nad 3xUNL, *malignity* (kožní), *infekce* – 2x † HSV, VZV *plicní* a potencionálně teratogenní, snižuje efekt kontraceptiv, (gravidita min 3M po poslední dávce léku)

cladribin

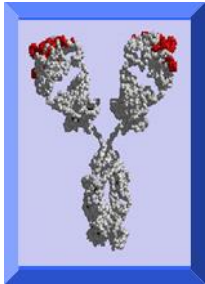
- **Působení:** zbourání a znovupostavení imunitního systému
- **Dávkování:** tbl dle váhy 5 dnů po sobě, další za měsíc, totéž za rok, stabilita 4 roky
- **Rizika:** možné infekce, test na protilátky k pásovému oparu před nasazením

ocrelizumab

- **Působení:** monoklonální protilátka proti B lymfocytům tzv anti CD20
- **Dávkování:** 600mg nitrožilně 1x za 6 měsíců
- AE: infuzí reakce, infekce
- Nově bude možné nasazení již jako lék první volby po prvním relapsu, potvrzení diagnózy na MRI s podporou nálezu v mozkomíšním moku

ofatumumab

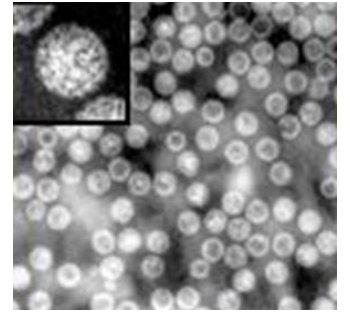
- **Působení:** monoklonální protilátka proti B lymfocytům tzv anti CD20
- **Dávkování:** titrace D1, D7, D14 a od 4. týdne á 4 týdny podkožně 20mg
- **Premedikace 1. dávky ve studii F1/1** 100ml+100mg SM, 1000mg Paralenu a 10 mg Aleridu po.



alemtuzumab

- **Původ:** monoklonální protilátka k CD52, selektivní imunoablace, T i B lymfocyty,
- **Dávkování:** 5x12 mg i.v. 5 dnů po sobě, další cyklus 3x12 mg i.v. za rok, dále přeléčení jen při atace či progresi v průběhu roku ve výročí cyklu
- **AE:** infuzní reakce, infekce, 2M dieta, onemocnění destiček s rizikem krvácení, autoimunitní onemocnění štítné žlázy, autoimunitní zánět plic a ledvin (Good Pastureův syndrom) – rychlejší zotavení B lymfocytární řady může vyvolat jinou autoimunitu

natalizumab



- natalizumab, monoklonální protilátka, brání prostupu lymfocytů do CNS, efekt až 72%, infuze 1x měsíčně, nově podkožní injekce
- Vedlejší účinky: Progresivní multifokální encefalopatie - JC virus (kognitivní deficit, zrakové potíže, motorika)

Výběr léku v rámci eskalace

- Aktivita nemoci a typ atak (*NMOSD*) JCV status
- Životní styl – sportovec, cestovatel, bio/eko člověk
- Pracovní zařazení (učitel, soudce)
- Vztah k různým typům léčby
- 70% ženy - ukončené reprodukční plány??
- Hledání optima pro daného pacienta:
 - Nechuť k invazivním vstupům – tbl
 - Nechuť užívat cokoliv – minimální frekvence, jednou a dost
 - Obava z nežádoucích účinků – nejmenší zlo
 - Plánována gravidita – nic potencionálně teratogenního

Léčba sekundární progrese

- **Siponimod tbl 2(1) mg 1xdenně**
- Určen pro aktivní sekundárně progresivní formu s relapsy nebo známkami zánětlivé aktivity na MRI
- Genetické testování na typ metabolizéra CYP2C9 – pacienti s typem *3*3 nemohou být tímto preparátem léčeni
- Pacienti s typem 2*3 nebo 1*3 užívají udržovací dávku 1mg 1xd
- Počáteční titrace z 0,25mg tbl
- Nekombinovat s bradykardizujícími léky při léčbě, možná rizika u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí.
- **Otázka stanovení přechodu do SP, ukončení léčby klasickým DMD – progrese o 1 stupeň za rok 6M bez ataky**

Symptomy RS

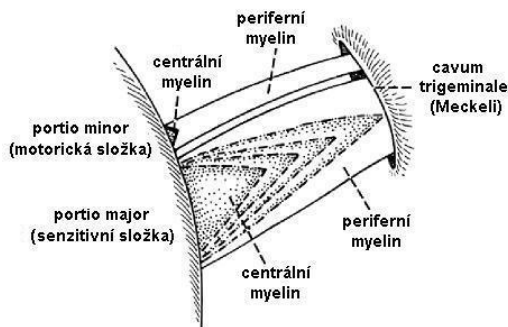
„Roztroušená v prostoru CNS“

- **Spasticita** - tonické či klonické křeče (55%)
x 27% preskripce
- **Bolest** - parestezie, dysestezie, obličejová bolest, neuralgie (87%) x 28% preskripce
- **Únava** - vadí teplo (75%)
- Záchvatové stavy, dysautonomie, dyskineze
- Deprese a jiné psychiatrické potíže (60%) –
kognice, psycholog, psychiatr
- Mikční a sexuální potíže (75%) - urolog

Spasticita – základní léčba

- Úprava životosprávy
- Vyloučení infekce – nejčastěji močové cesty, zácpa, bolest, proleženiny
- **RHB**, fyzikální metody, **hořčík**
- **Baclofen** a jiná tabletová léčba
- Lokální aplikace botulotoxinu
- Baklofenová pumpa



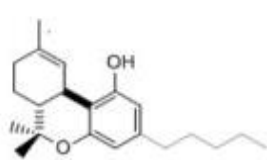


Bolest I.

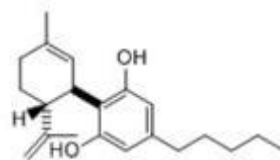
- 45-65% nemocných, výskyt stoupá s rostoucím postižením a délkou trvání nemoci. **Cluster** (únava, bolest, deprese)
- Akutní (paroxysmální), i chronické bolesti.
- 30 % centrálního neuropatického původu – neuralgie trojklanného nervu – přechodová zóna, gama nůž.
- 1. volba antiepileptika
- 2. volba: některá antidepresiva

Kanabinoidy pro léčebné účely

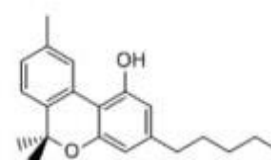
- Přírodní – botanická marihuana – cannabis sativa, cannabis indica – 80 chemických látek
THC, CBD a CBN (cannabinol)
- Syntetické kanabinoidy - malé využití i efekt
 - Dronabilon (Marinol®)
 - Nabilone (Cesamet®)



Δ9-tetrahydrocannabinol (THC)



Cannabidiol (CBD)



Cannabinol (CBN)

Konopí pro léčebné účely

- Registrovaná preskripce – eRecept s omezením – ukládá se do databáze SUKL
- Povolení SAKL – státní agentura pro konopí pro léčebné účely
- Žádost o povolení (registrace) - súkl ověří specializaci lékaře př. Neurolog po atestaci a udělí povolení pro danou specializaci
- onkolog, paliativní medicína, analgeziolog, revmatolog, ortoped, infekcionista, internista, oftalmolog, kožní, geriatr, psychiatr – každý má svou přesně danou indikaci

Konopí pro léčebné účely

- **neurologické indikace**
- **chronická neutižitelná bolest** (spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, SOP a imunopatologickými stavy, neuropatická bolest)
- **spasticita** a s ní spojená bolest u RS nebo při poranění míchy, nebolestivá úporná spasticita zásadním způsobem omezující pohyb a mobilitu, nebo dýchání pacienta

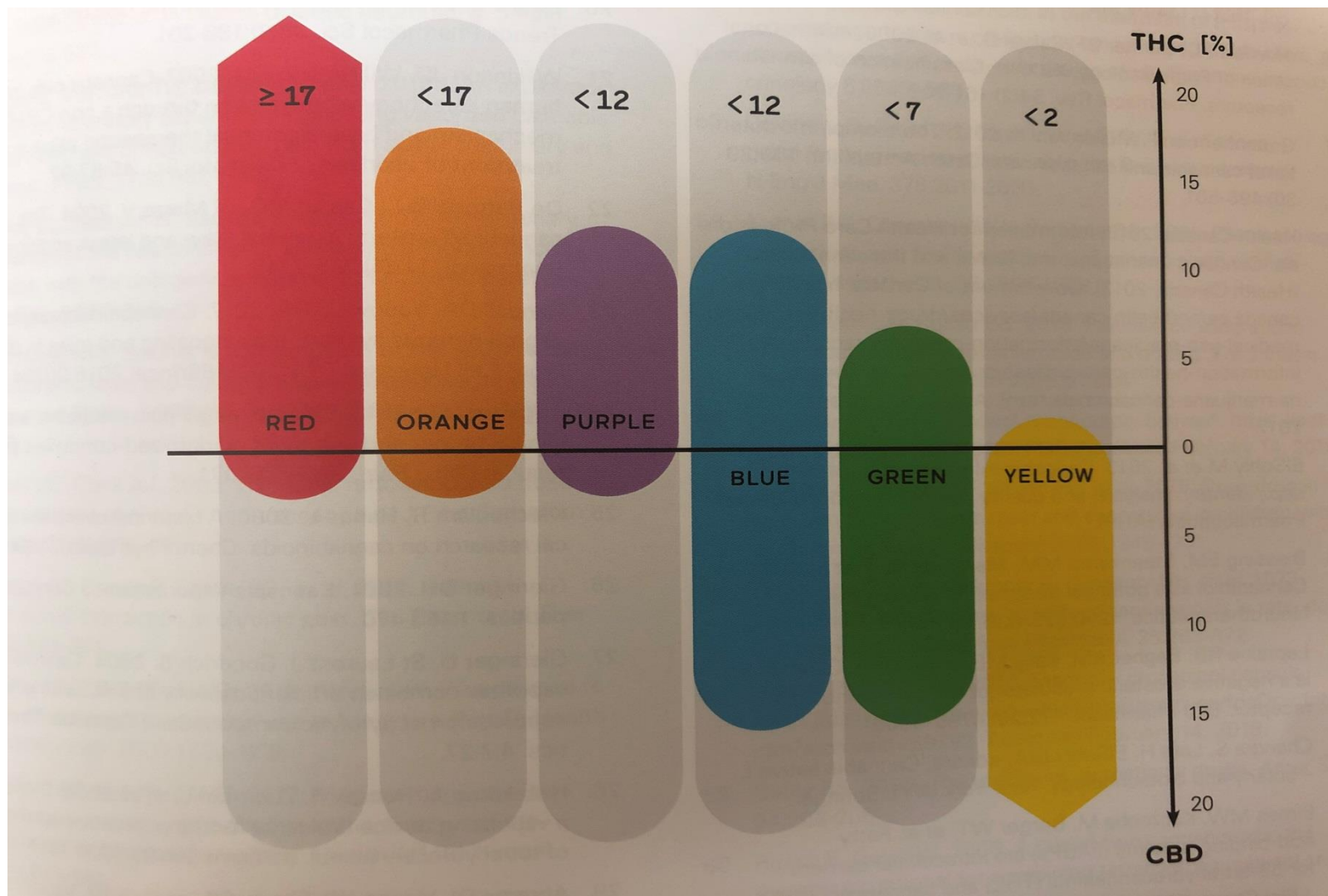
Konopí pro léčebné účely

- **mimovolné kinézy** neurologického původu a další zdravotní komplikace na podkladě neurologické nemoci, nebo úrazu páteře s poškozením míchy, či úrazu mozku,
- **neurologický třes** způsobený Parkinsonovou chorobou a další neurologické potíže dle zvážení ošetřujícího lékaře

Konopí pro léčebné účely

- IPLP s obsahem konopí dle vyhlášky č. 236/2015 Sb., **Cannabis indica nebo Cannabis sativa L.** DELTA-9-THC 0,3 % - 21,0 % a CBD 0,1 % - 19,0 %.
- **Od 1.1.2020 90% ceny hradí ZP do max 30g/měsíc a osobu, vyplnění hlášení**
- různé druhy konopí ČR, Nizozemí, Izrael, Kanada
- Max 180g/měsíc s uvedením obsahových látek, cestou podání a dávkování

Spektrum konopí





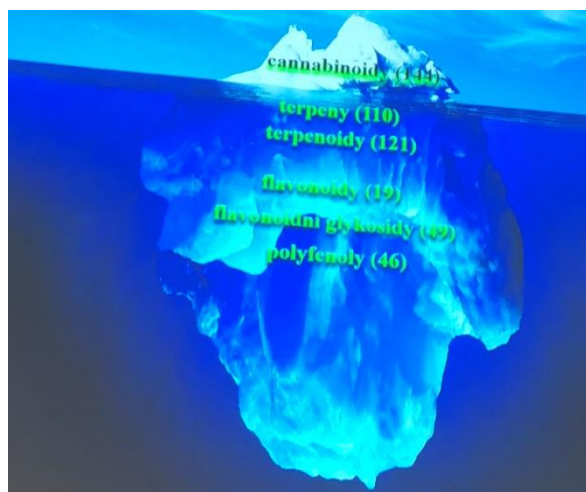
Konopí pro léčebné účely

Vaporizace – zahřívání bez hoření - inhalace pomocí vaporizéru - vzduch, který proudí kolem konopí zahříván na teplotu 170 – 200 °C

- aplikace prostřednictvím dýchacích cest má rychlý nástup účinku, efektivní přechod do krve a následné rozšíření do celého organismu.
- **Kouření škodlivé** a u RS neprokázalo efekt na spasticitu, bolest či poruchy rovnováhy

Konopí pro léčebné účely

- **capsle** – přesné dávkování malých dávek, pomalý nástup účinku, polykat, nebo dále zpracovat – čaj s máslem, sušenky, čokoláda
- začátek užívání v kontaktu či pod dozorem poučené osoby (např. rodinného příslušníka), u prvouživatelů - pomalá titrace a navyšování dávky



021 212 SIGMET DIVE
MOT (OTMOPOT) NO
CAMADA
JER: 418-114-1
GTI JEM ADAM
003E-845-814-1
302E-845-814-1



Page:

Fampridine

4 - aminopyridin s prodlouženým uvolňováním

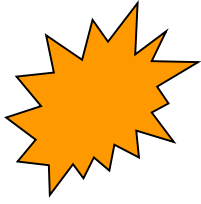
- zvýšení rychlosti chůze u nemocných s RS
- Blok draslíkových kanálů – vylepšení přenosu nervovým vláknem, schváleno v ČR u nemocných s EDSS 4-7
- 10 mg 2xd, efekt necelých 50% nemocných, Ko po 2 týdnech léčby
- Komplikace – epileptické záchvaty, poruchy srdečního rytmu, renální dysfunkce

Únava I.

- **Únava** - narušuje běžné denní aktivity a je akcentována teplem.
- **Primární** - vlastní zánět a poškození CNS
- **Sekundární** - vedlejší účinky léčiv, deprese, častá hypothyreosa, anemie, chronická infekce (IMC), špatná kvalita spánku, nykturie.
- **Úprava životosprávy:** spánkový režim, řešit depresi, metabolické dysbalance či poruchy krve tvorby (chudokrevnost, makrocytoza), nemoci štítné žlázy. Hypovitaminoza D
- Aerobní cvičení a „konzervace“ energie, jóga
- **Chladící techniky** (sprchování studenou vodou, studené zábaly, chlazené nápoje a speciální chladící části oděvů – tílko či klobouk), 30-45 minutové chlazení vedlo k redukci únavy i na několik hodin.

Deprese

- **Deprese** – nejčastější psychický symptom, narušuje adherenci k léčbě, snižuje tak její účinnost, min 50% nemocných s RS, 7.5x vyšší riziko TS, abusus benzodiazepinů, hypnotik nebo alkoholu.
- **Komplikace** – zhoršování únavy a kognitivní dysfunkce, souvisí se zánětem, zároveň zánět i potencuje depresi (zvýšení IF $\propto$).
- **Možný podíl i léčby RS** – kortikoidy, interferony beta



Závěr

- Pro každého pacienta existuje ideální preparát s maximální účinností a minimem nepříjemností komplikujících léčbu
- Někdy nutno více hledat a zkoušet
- Vnucený preparát vede k non adherenci k léčbě a s ní související ztrátou kontroly nad aktivitou nemoci
- Podpůrná léčba může významně zlepšit kvalitu života
- „vždy připraven“ na změnu

