

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



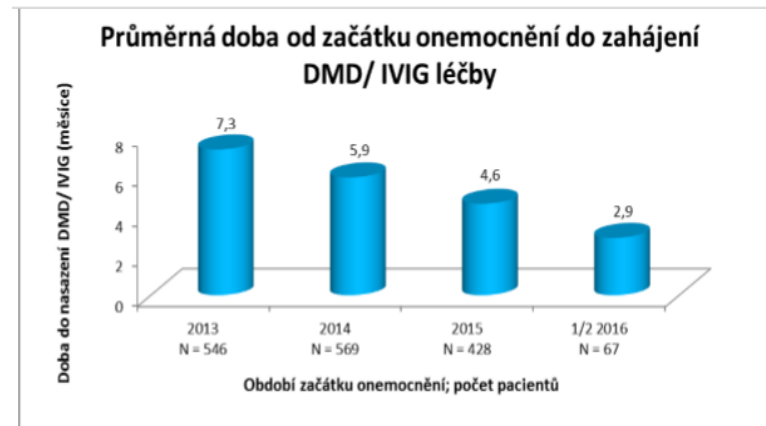
Možnosti, rizika a benefity stávající léčby.
Pacientské organizace

***O roztroušené skleróze (ne)jen pro rodinu
Praha, 4.11.2017***

MUDr. Marta Vachová

Časná diagnóza a léčba

- **CIS** – klinicky izolovaný syndrom, první ataka natolik závažná, že ji bylo nutné zaléčit nitrožilními kortikoidy
- MRI 2 a více lézí, LP 2 a více oligoklonální pásy IgG, alkalická oblast, vylučuje neuroinfekci či jinou etiologii
- **DMD „Biologická léčba“** – interferony beta 1a i 1b, glatirameracetát, teriflunomid, fingolimod, dimetylfumarát, natalizumab, alemtuzumab

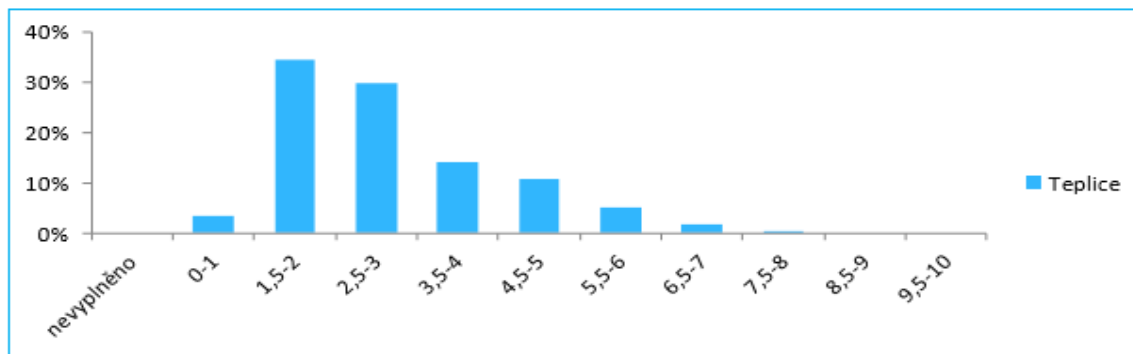


Typický pacient v době CIS

- Žena (poměr ženy : mužům **3:1**)
- 20-40 let věku (med 31.1 let)
- Neukončené reprodukční plány
- Minimální postižení, cítí se zdrav

Tabulka 8 Věk pacientů v letech v době začátku onemocnění

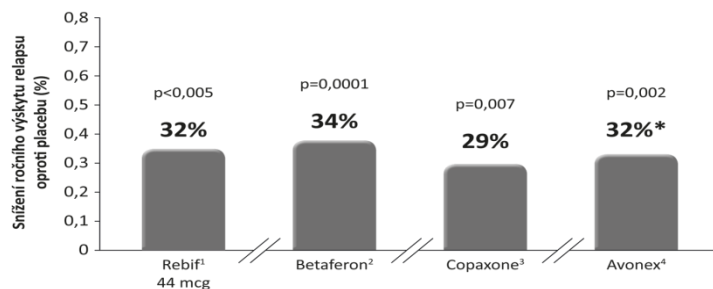
Centrum	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	SD	Počet chybějících hodnot
Teplice	32,1	31,1	7,9	66,1	10,5	1



Obrázek 9 Rozložení pacientů podle stupně EDSS

Preparáty I. volby (injekce)

- **Interferony beta** – antigen nespecifická imunomodulace (3 M). **FALEŠNÝ TELEGRAM.** (Avonex® 1x týdně i.m, Plegridy® 1x za 14 dnů s.c., Betaferon®/Extavia® ob den s.c., Rebif® 3x týdně s.c.)
- **Glatiramer acetát** – antigen specifická imunomodulace (3-6 M). (Copaxone® 20 1xd s.c, 40 3x týdně s.c.) **KOST PRO PSA.**
- Cena v cca 18000,-Kč/měsíc



Interferony beta

Vedlejší účinky léčby

- Flu like sy – subfebrilie, bolesti kloubů, zimnice, únava (vymizí do 3M Tp, preventivně Ibuprofen 800mg či paracetamol 1000mg, u 20% trvá)
- Lokální reakce – zarudnutí a bolest v místě vpichu u subkutánní aplikace
- CNS – psychické rozlady, deprese
- Elevace JT, leukopenie, trombocytopenie, orgánové auto protilátky (štítná žláza), neutralizační protilátky
- Otěhotnění na léčbě, vysazení při zjištění gravidity

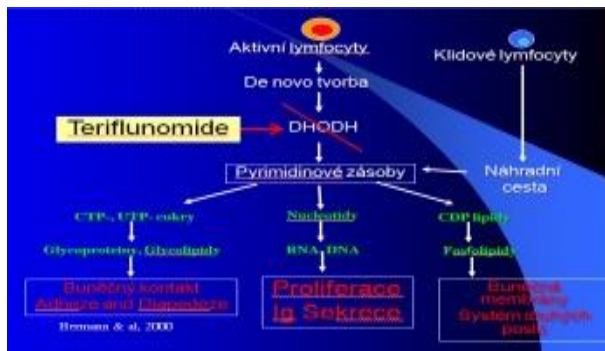
Glatiramer acetát

Vedlejší účinky léčby

- lokální reakce v místě vpichu, bolestivost, svědění, vyrážka, lipoatrofie
- alergické reakce (proniknutí látky do systému), dušnost, tlaky na hrudi, zrudnutí, úzkost – mizí do 30 min.
- není hepatotoxický, ani imunosupresivní, léčba nemá infekční komplikace
- Není třeba vysadit před plánovanou graviditou

Teriflunomide – Aubagio®

- **Dávkování:** 1xd, 14 mg, efektivita 37%
- **Vedlejší účinky:** infekce – URO, HCD, alopecie - řídnutí vlasů, ↑ JT(kontroly krve á 14 dnů 6 měsíců), ↑ TK, parestzie, neuropatie, neutropenie
- Po vysazení nutná „očist'ovací procedura“ (cholestyramin á 8 hod 11dnů)
- *Potencionálně teratogenní* – muži i ženy kontracepce, gravidita po poklesu hladin
- **Cena v cca 18000,-Kč/měsíc**



1. Linie léčby souhrn

- Minimálně 1/3 pacientů dlouhodobě stabilní a bez progrese
- Roky užívané (první interferony v polovině 90. let) – nehrozí neočekávané závažné nežádoucí účinky
- Jasně definované a zvladatelné vedlejší účinky bez smrtelných komplikací
- Injekční preparáty bezpečné stran budoucí gravidity, není třeba přerušovat léčbu při jejím plánování
- **Cena cca 18 000,-Kč/měsíc**



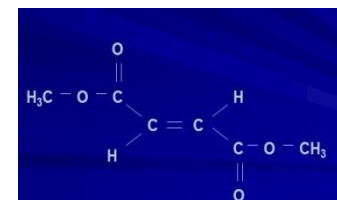
Další linie léčby

- Tablety dimethylfumarát a fingolimod
- „Jsou hrazeny u pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) - se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo **navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu** - nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, EDSS ≤ 5.0 (DMF) nebo EDSS ≤ 5.5 (Fingolimod) “
- **Cena cca 35 000,-Kč/měsíc**



Tecfidera[®] = dimetylfumarát

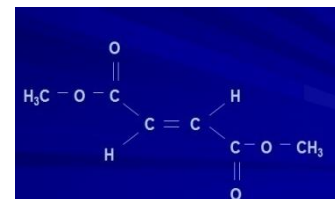
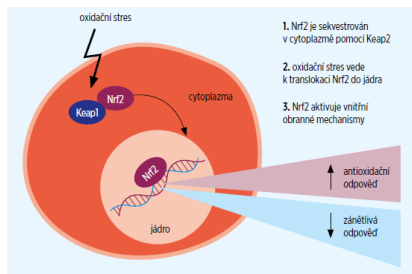
- **Původ:** užíván při léčbě psoriázy cca 30 let (Fumaderm[®]), neuroprotektce, imunomodulace
- Redukce RR o **54% proti placebu**
- **Dávkování:** 240 mg tbl 2xd
- 60% se vydýchá jako oxid uhličitý
- První týden nutná titrace 2x120mg
- Rychlý metabolismus 30 dnů po poslední dávce možno plánovat graviditu





Tecfidera[®] = dimetylfumarát

- **Vedlejší účinky:** GIT potíže 14%, krátce po podání zčervenání s pocitem horka pocením a pálením 34%, 10% ↑JT 2-3xUNL, ? fce ledvin - proteinurie (9 %)
- Lymfopenie pokud 6M pod $500 \times 10^9/l$ riziko zánětu - vysadit
- PML 4 pacienti (na cca 230 000 léčených)





Gilenya[®] (fingolimod 0.5 mg)

- modulátor receptoru pro S1P, omezuje výstup T lymfocytů z uzlin, pokles periferních lymfocytů o 20-30% výchozích hodnot, redukce RR o 54%, 0.5 mg 1xd
- Elevace JT 8%, makulární edém 0.4%, kožní malignity (bazaliom)
- potencionální teratogen, kontracepce 2M po skončení léčby
- infekce - herpetické infekce (2 úmrtí) – testovat VZV IgG před zahájením léčby,
- PML: 9 případů bez předchozí terapie natalizumabem



Gilenya[®] vedlejší účinky

- Bradykardie při prvním podání 4.- 5. hod v průměru o 8 tepů, AV blok, monitorace prvního podání 6 hodin **nekombinovat s léky snižujícími TF** – verapamil, digoxin, antiarytmika (amiodaron)
- Rizikové i léky prodlužující QTc interval anticholinesterázy, betablokáda, lidocain, phenytoin, citalopram, AMT, amantadin, clarithromycin, haloperidol
- **Před nasazením:** interní vyš včetně Holter, Oční včetně OCT, Kožní, odběr VZVxII

1.5? Linie léčby souhrn

- O 20% vyšší účinnost než první linie
- Perorální podání - neinvazivní
- **Významnější vedlejší účinky včetně rizika smrtelných komplikací**
- **Krátká doba užívání, možná překvapení**
- Problémové stran budoucí gravidity, nutné přerušit léčbu při jejím plánování, minimálně 1-2 měsíce před plánovaným početím – riziko aktivace choroby (průměrná doba od plánu k otěhotnění v populaci 8 měsíců)
- **Cena cca 35 000,-Kč/měsíc**

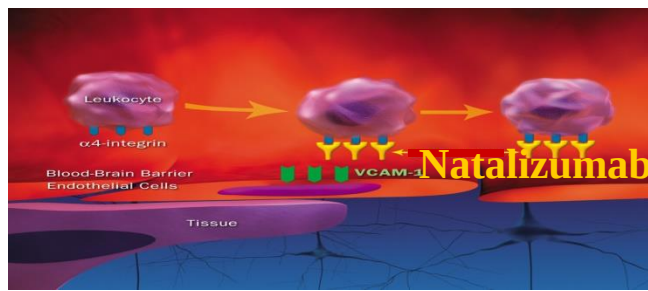


Vysoce účinná léčba – 2. linie

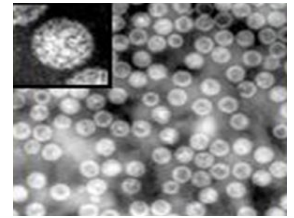
- Monoklonální protilátky natalizumab a *alemtuzumab i.v. od 1.6.2017 nehrazen ze ZP*
- „Jsou hrazeny nedošlo-li navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS“
- **Cena natalizumabu cca 40 000,- Kč/měsíc, *alemtuzumab 1 mil/1.rok***

Tysabri® (natalizumab 300 mg)

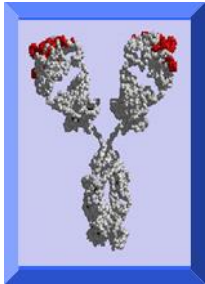
- monoklonální protilátka, brání prostupu lymfocytů do CNS, **efekt 68% redukce ARR**, infuze 1x měsíčně
- **Vedlejší účinky:** PML u JCV pozitivních (64% populace) po 2 letech léčby, infuzní reakce, elevace JT, **vysoké riziko reboundu** aktivity po vysazení



PML



- Progresivní multifokální leukoencefalopatie
 - JC virus 64% populace, roční sérokonverze 3-5%, přežívá v ledvinách a kostech
- Epileptické záchvaty, kognitivní deficit, zrakové potíže, motorika – odlišit od ataky
- 20% případů končí smrtí, zbytek významně invalidní
- Prevence Mri á 3 měsíce, zkrácené flair, ale JCV GCN mozečku (granulo buněčná neuronopatie) nezachytí



Lemtrada[®] = 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 při atace či progresi v průběhu roku ve výročí cyklu
- Efektivita: 54% **proti Rebifu 44 inj s.c. !!!**
- Cena: 213 000,-/1 infuzi (1 065 000/rok)
- AE: IRR, infekce, 2M dieta, ITP, autoimunitní thyreopatie, Good Pastureův syndrom – rychlejší rekonstituce B lymfocytární řady



Speciální upozornění pro použití alemtuzumabu



- Nutnost zavázat pacienta ke 48 měsíčnímu sledování po poslední infuzi alemtuzumabu (**4 roky**)
- Monitorování před, během **48 měsíců** po poslední infuzi:
 - kompletní krevní obraz s diferencíálem každý měsíc
 - hladina sérového kreatininu každý měsíc
 - mikroskopická analýza moč každý měsíc
 - test funkce štítné žlázy, jako je hladina tyreostimulačního hormonu á 3 měsíce
- Acyclovir 200 mg 2xd 1 měsíc po infuzi, + protilátek proti VZV, (očkování při negativitě a odložení začátku terapie o 6 týdnů)
- Ženy ve fertilním věku by měly používat účinná antikoncepční opatření 4 měsíce po infuzi



2. Linie léčby souhrn

- Vysoká účinnost proti první i 1.5? linii
- Infuzní podání, alemtuzumab serie 1x ročně
- **Významnější vedlejší účinky včetně významnějšího rizika smrtelných komplikací proti oběma předchozím liniím**
- **Krátká doba užívání, možná překvapení**
- Plánování gravidity alemtuzumab po 4 měsících od podání, Tysabri většinou na léčbě otěhotní, ve zvláštních případech lze podávat i v graviditě
- **Cena cca 40 000,-Kč/měsíc nebo v přepočtu 96000,-/měsíc v prvním roce Tp**

Další léčiva mimo ČR

- **Cladribin - MAVENCLAD®** tablety v několikadenní kůře, dle hmotnosti pacienta, 2. kůra po roce, stabilita 4 roky – indukční terapie? – pozitivní vyjádření k užívání v EU. Pokles ARR o 67% x placebo
- **Ocrelizumab – OCREVUS®** infuze 600 mg 1x za 6 měsíců, 46% snížení ARR x IFB, dlouhodobé aplikace, užíván v USA (efekt i na PP formu)
- **Daclizumab – ZINBRYTA®** 150 mg 1x M podkožně, užíván v EU od 2016, 54% x placebo, nyní přezkoumáván pro úmrtí na akutní jaterní selhání, kožní reakce, lymfadenopatie



Pacientské organizace

- **Unie ROSKA ČR** - občanské sdružení, 37 poboček a okolo 3 000 členů, ze spolků ROSKA, od roku 1993. Jako česká multiple sclerosis (MS) společnost je členem mezinárodní federace MSIF a její evropské platformy EMSP při EU.
- **SMS** sdružení mladých sklerotiků, 2005, aktivní přístup, víkendové pobyty, RHB, psycho Tp, MS Buddy
- **eReS tým ČR 5/2016**, zakladatel spolku Nadace Jakuba Voráčka, popora pacientů, výzkumu a zlepšování kvality života s RS



Závěr

- Léčba první linie je účinná u vysokého procenta pacientů
- Časná eskalace je důležitá při zachycení aktivity choroby
- Čím účinnější léčba tím riskantnější vedlejší účinky, které již nelze zvrátit zpět
- Úhrada léčby a vstup nových léků stále náročnější – patientské organizace, lobbying



Město Klášterec nad Ohří
a galerie Kryt Vás srdečně
zvou na

**PRODEJNÍ VÝSTAVU
DĚL PACIENTŮ
S ROZTROUŠENOU
SKLERÓZOU**

**Re-
Start**

**3. 11. – 27. 11.
2017**

Vernisáž výstavy proběhne dne **3. 11. 2017** od **17 hodin** v galerii Kryt.

Hudební doprovod *Eva Henychová*

Současně s výstavou bude probíhat také veřejná sbírka, jejíž výtěžek
bude předán do **MS centra v Teplicích**, jediného centra pro léčbu
roztroušené sklerózy v Ústeckém kraji

nám. Dr. E. Beneše 85 | 431 51 Klášterec nad Ohří
Otevírací doba galerie: po – pá 8:30 – 17:00 hodin
tel.: +420 474 359 685 | e-mail: galerie@muklasterec.cz
f www.facebook.com/GalerieKryt | web: www.klasterec.cz

 **galerie
KRYT**

 **Klášterec nad Ohří**
město porcelánu