

**Tab. 2.** Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy, její kontraindikace, vybrané nežádoucí účinky a lékové interakce. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (3, 38, 43). Dále čerpáno z (8, 44, 45)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky	Lékové interakce
<b>Alemtuzumab (Lemtrada)</b>	Infekce virem lidské imunodeficiency, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocefalické arteriální disekce, anamnéza CMP, anginy pectoris nebo IM, koagulopatie, léčba protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou, souběžné další autoimunitní onemocnění	Infuzní reakce, herpetické a jiné infekce, autoimunitní komplikace (zejména tyroiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorhea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění	S protidestičkovou a antikoagulační terapií může mírně zvýšit riziko krvácení
<b>Okrelizumab (Ocrevus) Ofatumumab (Kesimpta)</b>	Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce	Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace HSV1, VZV, HBV), malignity (karcinom prsu?)	
<b>Kladribin (Mavenclad)</b>	Infekce virem lidské imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení u imunokompromitovaných pacientů, těhotenství a kojení, aktivní malignita	Lymfopenie, neutropenie, hypoglobulinemie, infekce, malignity, teratogenicita, hematotoxicita, graft vs. hostitel reakce na podání transfuze, hepatopatie, srdeční selhání, reaktivace HSV1, VZV	Obsah hydroxypropylbetadexu – tvorba komplexů s dalšími léčivými přípravky zejm. s nízkou rozpustností (nutnost odstupu 3 hod.), silné inhibitory transportérů ENT1, CNT3 a BCRP, silné induktory transportérů BCRP a P-glykoproteinu
<b>Fingolimod (Gilenya)</b>	Syndrom imunodeficiency, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C)	Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (mělo by být $> 0,2 \times 10^9/l$ ), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace HSV1, VZV, HPV, kožní malignity	Substrát CYP4F2 (CYP3A4) – zvýšení expozice ketokonazolem ( $\geq 60\%$ ), snížení expozice karbamazepinem ( $\geq 40\%$ ), prohlubuje bradykardii betablokátorů, ivabradinu, verapamilu a diltiazemu, atropin antagonizuje jím navozenou bradykardii
<b>Siponimod (Mayzent)</b>			Substrát CYP2C9 (CYP3A4) – zvýšení expozice flukonazolem ( $\geq 100\%$ ), polymorfismus CYP2C9, snížení expozice karbamazepinem ( $\geq 60\%$ ), při titraci malý až střední negativně chronotropní efekt
<b>Ozanimod (Zeposia)</b>			substrát CYP2C8 a MAO-B – snížení expozice karbamazepinem ( $\geq 50\%$ ), při titraci zanedbatelný negativně chronotropní efekt
<b>Ponesimod (Ponvory)</b>			Při titraci malý negativně chronotropní efekt

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, ACE – angiotenzin-konvertující enzym, AChE – acetylcholinesteráza, OAT – transportéry organických aniontů, BCRP – breast cancer resistance protein, OATP – organic anion transporting polypeptide, NSAID – nesteroidní antiflogistikum, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, TNF $\alpha$  – faktor a nekrotizující nádory, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, HSV1 – virus Herpes simplex 1, VZV – virus Varicelly zoster, ENT1 – equilibrative nucleoside transporter 1, CNT3 – concentrative nucleoside transporter 3, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus, MAO-B – monoaminoxidáza typu B

u antiCD20 terapie – okrelizumab, ofatumumab, S1P modulátorů, alemtuzumabu a kladribinu) (3, 8). Případné přerušování, oddálení či vysazení terapie je však nutné vždy nejprve diskutovat s ošetřujícím lékařem RS centra za pečlivého vyhodnocení možných přínosů a rizik pro konkrétního pacienta. Zvláštní opatrnosti je pak vzhledem k vysokému riziku rebound fenoménu (vzplanutí aktivity RS po vysazení imunomodulační léčby převyšující aktivitu před zahájením dané terapie) nutné dbát u pacientů léčených natalizumabem a S1P modulátory. U těchto DMT je nutné při vysazování dodržovat specifické postupy minimalizující riziko zmiňovaného rebound fenoménu. Zdrojem možné diagnostické nejistoty pak mohou být změny v krevním obraze související s mechanismem účinku některých DMT (zejména výrazná, ale relativní lymfopenie  $> 0,2 \times 10^9/l$  u pacientů léčených S1P modulátory zabraňujícím vycestování lymfocytů z lymfatických uzlin) (3, 38). Zapomínat nesmíme ani na komplikace spojené s imunosupresivní

léčbou (např. cyklofosamid nebo mitoxantron), kterou pacient již neužívá a která může vést k rozvoji zejména onkologických onemocnění i roky po ukončení terapie, a u těchto pacientů pravidelně provádět onkologický screening.

Vzhledem k mechanismu účinku DMT i autoimunitní podstatě RS je vhodná konzultace neurologa také před vakcinací. Očkování je i vzhledem k vyššímu riziku relapsu i komplikací plynoucích z infekčních onemocnění (39) zcela jistě indikováno. Zároveň však nesmíme zapomínat na potenciální riziko exacerbace v souvislosti s vakcinací (40, 41). 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 DMT také proti viru *Varicelly zoster*. Důležité je načasování, vakcinace by měla proběhnout vždy v době stabilizace nemoci a v případě některých DMT s dostatečným odstupem