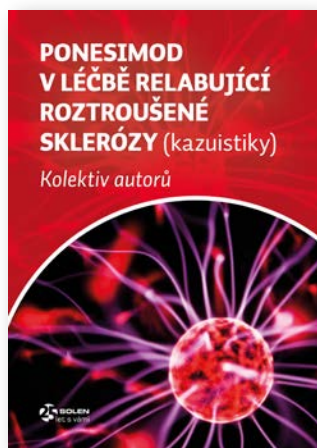


# PONESIMOD V LÉČBĚ RELABUJÍCÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY (kazuistiky)

*Kolektiv autorů*

# PONESIMOD V LÉČBĚ RELABUJÍCÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY (kazuistiky)

MUDr. Radek Ampapa, MUDr. Martin Elišák, Ph.D.,  
prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc., MUDr. Eliška Kopáčková,  
MUDr. Veronika Krejčíková, MUDr. Zdeněk Kunáš,  
doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., MUDr. Mgr. Matouš Rous,  
MUDr. Zuzana Rous, Ph.D., MUDr. Veronika Tichá, Ph.D., MUDr. Marta Vachová



## Vydavatelství a nakladatelství:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

**Redakce:** Mgr. Zdena Bartáková, bartakova@solen.cz

**Obchodní oddělení:** Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz

**Grafická úprava a sazba:** Lucie Šilberská, silberska@solen.cz

**Foto na titulní straně** – <https://www.shutterstock.com>.

**Distribuce:** SOLEN, s. r. o., 2025

**Vydal:** Solen, s. r. o., IČ 25553933

**ISBN** 978-80-7471-553-2

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Všechny články v této publikaci prošly recenzním řízením.

# Obsah

- 4** prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.  
**Ponesimod v léčbě relabující roztroušené sklerózy – úvod**
- 6** MUDr. Radek Ampapa  
**Ponesimod jako nová možnost léčby u pacientky s lokálními nežádoucími účinky po injekčních aplikacích glatiramer acetátu**
- 10** MUDr. Martin Elišák, Ph.D.  
**Dušnost jako nežádoucí účinek ponesimodu u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou: kazuistika a praktický management**
- 15** MUDr. Veronika Krejčíková, MUDr. Marta Vachová  
**Farmakokinetická výhoda ponesimodu v praxi: klinické využití rychlého eliminačního poločasu**
- 19** MUDr. Eliška Kopáčová  
**Kazuistika – vliv ponesimodu na mozkovou atrofii u pacienta s roztroušenou sklerózou**
- 24** MUDr. Zdeněk Kunáš  
**Laterální switch v rámci přípravků první linie léčby roztroušené sklerózy z perorálního teriflunomidu na ponesimod z důvodu radiologické aktivity**
- 30** doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.  
**Ponesimod v léčbě roztroušené sklerózy u mladé ženy: kazuistika**
- 35** MUDr. Mgr. Matouš Rous, MUDr. Zuzana Rous, Ph.D.  
**Ponesimod v léčbě aktivní formy relabující roztroušené sklerózy: kazuistika s hepatálními nežádoucími účinky**
- 35** MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.  
**Včasná léčba aktivní roztroušené sklerózy ponesimodem vede k dlouhodobé stabilizaci nemoci**

## Ponesimod v léčbě relabující roztroušené sklerózy – úvod

**prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.**  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Poslední roky nám přinesly mnoho dat z reálné klinické praxe, která jednoznačně ukazují, že pro prognózu pacienta je výhodnější, aby zahájil léčbu roztroušené sklerózy nejen co nejdříve, ale také účinnějšími léky, než je tzv. platform terapie, do které dnes zahrnujeme interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl fumarát. Prognóza se však ve skutečnosti odvíjí i od řady dalších faktorů: charakteristik nemoci u individuálního pacienta, jeho reakce na léčbu, jeho compliance, životního stylu. Dokázat zvážit všechny tyto faktory a najít s pacientem shodu o nejlepším možném terapeutickém postupu (a jeho změně, pokud se ukáže jako nedostatečný), to lze nazvat skutečně individualizovanou medicínou.

Bohužel u RS nemáme ještě dost objektivních biomarkerů, které by nám tuto cestu usnadnily. Dlouhodobě využíváme MR, přestože víme, že sledování samotných lézí je nedostatečné a že velká část patologie se odehrává v tzv. normálně vypadající bílé hmotě. Ani sledování úbytku mozkové tkáně u individuálního pacienta se neukázalo schůdným, přestože v klinických studiích na velkých souborech dat si můžeme udělat dobrou představu, které léky tento degenerativní aspekt nemoci nejlépe ovlivňují. Mnoho let hledání biochemického markeru vedlo sice k validaci lehkých řetězců neurofilament, ale opět především

na velkých souborech klinických studií. Hodnota v likvoru v době diagnózy má sice prognostickou hodnotu, ale sledování krevních hodnot v čase se v běžné klinické praxi ještě jako zcela spolehlivý marker aktivity nemoci neukazuje.

A tak nám nezbyvá nic jiného než naslouchání pacientovi a pečlivé klinické sledování a vyhodnocování parametrů, jako je chůze nebo kognice.

Když se podíváme na data z České republiky, stále vidíme velký podíl pacientů na platform terapii. Zčásti je to dáno historicky a pravidly úhrady. A jistě, i tato terapie má své místo, např. tam, kde nově diagnostikovaná pacientka plánuje v brzkou těhotenství nebo kde je zcela minimální nález v době diagnostiky, eventuálně jde o přání pacienta nebo intoleranci jiné léčby a komorbiditu. Pokud nám však jde o co nejlepší prognózu pacienta, nemá tato terapie v dnešní době již velký prostor. Aktivita nemoci se odehrává nepozorovaně a záhy může být pozdě.

Ponesimod představuje jednoduchou možnost, jak pacientovi zajistit lepší kontrolu aktivity nemoci než platform terapie. Proto překvapuje – jak je vidět i z předkládaného souboru kazuistik, že nejčastěji jde o switch, nikoli o zahájení terapie u naivních pacientů. Ale kazuistiky přinášejí řadu důležitých poznatků – i s řadou nežádoucích účinků si lze poradit, aniž by bylo třeba léčbu

vysadit. Léčba se zahajuje jednoduše díky titraci, snášenlivost je vynikající, a zdá se, že ani obavy z použití ve vyšším věku nejsou na místě. Ukazuje to i moje zkušenost s pacientkou, u níž jsme téměř 20 let považovali RS za benigní, která pak ale v 69 letech vyvinula nové léze na MR spolu s asymetrickou spastickou paraparézou a nepochybně zasloužila efektivní léčbu. Ponesimod

snáší velmi dobře již třetím rokem, její nemoc se stabilizovala, nemá infekce ani jiné nežádoucí účinky. Jde o její první léčbu RS.

Ponesimod tedy představuje jednoduchou možnost zahájení léčby u nově diagnostikovaných pacientů, je možností switche z platform terapie, a pokud je třeba, není problém přejít na léčbu dalšími léky z řady vysoce efektivní léčby.

## Ponesimod jako nová možnost léčby u pacientky s lokálními nežádoucími účinky po injekčních aplikacích glatiramer acetátu

**MUDr. Radek Ampapa**

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Cílem léčby roztroušené sklerózy je především klinická stabilizace vlastního onemocnění. Důležitou součástí komplexní péče o pacienta je ale i snaha o minimalizaci nežádoucích účinků léčby včetně těch, které nejsou medicínsky závažné, ale mohou významně ovlivňovat kvalitu života pacienta. Rozvoj léčebných možností u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou v posledních letech umožňuje výběr z většího počtu léků s různými mechanismy účinku a způsoby podání. Prezentovaná kazuistika popisuje pacientku se stabilním klinickým i radiologickým nálezem, u které byla léčba změněna z důvodů lokálních nežádoucích účinků injekčních aplikací glatiramer acetátu na perorální ponesimod.

**Klíčová slova:** relaps-remitentní roztroušená skleróza, ponesimod, glatiramer acetát, nežádoucí účinky léčby.

### Ponesimod as a novel treatment option in a patient with local adverse effects following glatiramer acetate injections

The primary goal of multiple sclerosis treatment is clinical stabilization of the disease itself. An important part of comprehensive patient care is also the effort to minimize adverse effects of treatment including those that are not medically serious, but can significantly affect the quality of life of the patient. Evolving treatment options in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have made it possible to choose from a larger number of drugs with various mechanisms of action and routes of administration in recent years. The present case report describes a female patient with a stable clinical and radiological finding in whom treatment was shifted to oral ponesimod due to local adverse effects of glatiramer acetate injections.

**Key words:** relapsing-remitting multiple sclerosis, ponesimod, glatiramer acetate, adverse effects of treatment.

---

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, ampapar@gmail.com

---

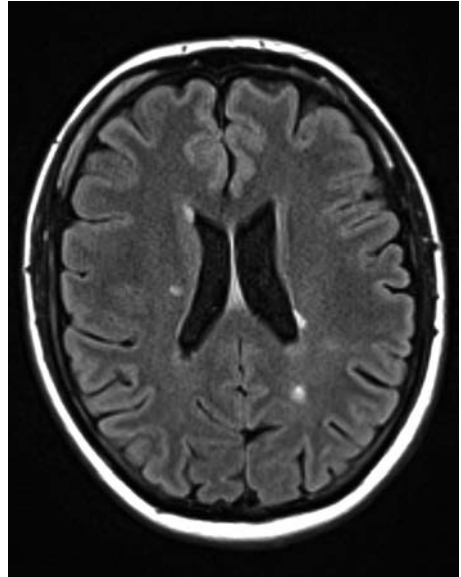
## Úvod

Ponesimod je jedním z nových perorálních léků užívaných v léčbě relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RS). Jedná se o modulátor receptoru sfingosin-1-fosfátu typu 1 (S1P1), jehož bezpečnost a účinnost byla potvrzena v hlavní registrační studii OPTIMUM. Ponesimod ve studii prokázal superioritu oproti teriflunomidu v cílovém ukazateli ARR (roční frekvence relapsů). Ponesimod snížil ARR v porovnání s teriflunomidem o 30,5 %, současně byla prokázána jeho superiorita i v magneticko-rezonanční aktivitě, hodnocení mozkové atrofie a parametru „no evidence of disease activity“ (Kappos et al., 2021).

Glatiramer acetát (GA) je lékem, který byl široce užíván v léčbě relaps-remitentní RS předtím, než došlo k rozšíření léčebných možností o nové léky s vyšší účinností. GA má příznivý bezpečnostní profil (Ziemssen et al., 2017). Dlouhodobé injekční aplikace GA mohou vést k obtěžujícím lokálním kožním změnám, které snižují kvalitu života a compliance pacienta k léčbě (Weinstock–Guttman, 2013).

S ohledem na absenci přímých srovnávacích studií neexistuje jednotné dělení léků užívaných k léčbě RS dle účinnosti. V současnosti je nejčastěji užívané dělení na léky základní linie a léky s vysokou účinností (HET – high efficacy therapy). Nicméně dle dostupných dat podpořených klinickou praxí lze aplikovat i podrobnější rozdělení do tří skupin – GA zařadit společně s interferony beta, teriflunomidem a dimethyl fumarátem mezi léky s nižší účinností, ponesimod pak do skupiny léků se střední účinností (společně s kladribinem, fingolimodem a ozanimodem). Do skupiny HET jsou pak řazeny monoklonální protilátky natalizumab, okrelizumab, ofatumumab a alemtuzumab (Singer et al., 2024).

**Obr. 1.** MR mozku – typická ložiska demyelinizace uložená juxtakortikálně a periventrikulárně



## Kazuistika

32letá pacientka byla v březnu roku 2008 došetřována pro závrativý stav, který byl zpětně hodnocen jako centrální vestibulární syndrom. Ke konci stejného roku u pacientky došlo k rozvoji slabosti pravé horní končetiny. Navazovalo doplnění magnetické rezonance mozku a krční míchy, kde bylo několik drobných demyelinizačních ložisek v typické lokalizaci pro roztroušenou sklerózu periventrikulárně a juxtakortikálně (Obr. 1). Postižení v oblasti mozkového kmene, mozečku ani míchy nebylo přítomno (Obr. 2). Diagnózu RS podpořil imunologický nálezn v mozkomíšním moku, kde bylo zjištěno 15 oligoklonálních pásmů IgG bez korelace v séru. V roce 2009 byla u pacientky s ohledem na tehdejší možnosti léčby zahájena léčba glatiramer acetátem v dávce 20 mg každý den. V roce 2010

**Obr. 2.** MR krční míchy – absence prognosticky rizikových ložisek, normální nález na zobrazené krční míše, oblast mozečku i mozkového kmene také bez přítomnosti demyelinizačních ložisek



prodělala relaps RS s lehkým oslabením pravostranných končetin. Po obvyklé léčbě intravenózním methylprednisolonem došlo k úpravě stavu, EDSS (Expanded Disability Status Scale) skóre měla pacientka pouze 1,5. V následujících letech byl klinický stav pacientky stabilní, dominovaly spíše vertebrogenní obtíže, s ohledem na výhřez meziobratlové ploténky bylo uvažováno i o operačním řešení, od kterého bylo ale pro úspěch konzervativní terapie upuštěno. MR nález na mozku i krční míše se v čase neměnil, klinický nález byl stabilní, další ataky RS se neobjevily. S přibývajícimi roky léčby se stupňovaly lokální kožní reakce po opakovaných injekčních aplikacích glatiramer acetátu. V rámci klinických kontrol bylo s pacientkou stále častěji diskutováno

spíše o vedlejších nežádoucích účincích léčby než o vlastní RS, která byla u pacientky stabilní (nadále EDSS 1,5). Stav se přechodně zlepšil po inovaci glatiramer acetátu, která umožnila začátkem roku 2016 subkutánní aplikaci vyšší dávky 40 mg pouze třikrát týdně (Khan et al., 2013). Přesto si pacientka postupem času stále častěji stěžovala na zarudnutí, svědění, bolestivost nebo i otok v místě vpichu, v důsledku pravidelných injekčních aplikací docházelo postupně k výraznějším lipoatrofiím v podkoží. Jako první perorální alternativa léčby byla s pacientkou diskutována možnost léčby teriflunomidem, který pacientka z obavy z nežádoucích účinků odmítla. Se změnou léčby souhlasila i přes zcela stabilní neurologický i MR nález až v březnu 2023, kdy byla u pacientky zahájena léčba ponesimodem. Před léčbou bylo provedeno vyšetření krevního obrazu, jaterních testů a sérových protilátek proti *Varicella zoster*, očního pozadí a EKG. Po zhodnocení všech výsledků byla zahájena léčba ponesimodem v obvyklém titračním schématu. V současnosti je pacientka na léčbě již více jak dva roky, klinický neurologický i MR nález jsou nadále stabilní, léčba je dobře tolerována. Pacientka udává zlepšení kvality života, které souvisí nejen s absencí nežádoucích účinků injekčních aplikací, ale i s komfortním způsobem užívání a skladování léků.

### Diskuze

Injekční aplikace léků (např. glatiramer acetátu nebo interferonu beta) mohou vést k lokálním reakcím, jako je erytém, otok, bolestivost nebo svědění. Dlouhodobé aplikace pak mohou způsobit lipodystrofie a lipoatrofie. Jako prevence může pacientům pomoci střídat místa vpichu,

aplikovat injekce správnou technikou do podkoží nebo případně používat aplikátor. Pacienta je nutné pravidelně edukovat a sledovat možné vedlejší účinky. U části pacientů je i přes dodržování preventivních postupů nutné změnit léčbu na perorální nebo infuzní lék, obzvláště pokud jsou injekčními léky léčeni již delší dobu.

V prezentované kazuistice byla změněna léčba z glatiramer acetátu na ponesimod. Přímá srovnávací studie obou léků sice neexistuje, ale z nepřímých srovnání jasně plyne vyšší účinnost ponesimodu v redukci roční frekvence relapsů a nových či aktivních ložisek na MR. Glatiramer acetát snižuje riziko relapsu cca o 30 % v porovnání s placebem, podobného výsledku docílil ponesimod v registrační studii OPTIMUM již vůči aktivnímu komparátoru (teriflunomidu). Účinnost ponesimodu byla podobná mezi naivními i předléčenými pacienty (Kappos et al., 2021). Naopak k výhodám glatiramer acetátu lze zařadit možnost podávání léku při plánování těhotenství, v průběhu těhotenství a i během kojení.

Je zajímavé se zamyslet, jakým lékem by byla zahájena léčba, pokud by byla pacientka z prezentované kazuistiky diagnostikována v současnosti. Splnila by současně platná diagnostická

kritéria pro RS, nicméně v kontextu úhradových kritérií by nedošlo k naplnění nepříznivých prognostických ukazatelů na MR. Zahájení léčby ze skupiny léků HET by tedy hned po první атаce nebylo možné. Při volbě léčebné strategie by byla důležitá otázka plánování těhotenství a preferencí pacientky. Vzhledem k tomu, že pacientka měla v době stanovení diagnózy již dvě děti a další těhotenství neplánovala, tak jedním z možných léčebných postupů by bylo i zahájení léčby ponesimodem.

## Závěr

Ponesimod je alternativou i pro pacienty s relaps-remitentní RS, u kterých byla v minulosti zahájena injekční forma léčby s nižší účinností a vzhledem ke stabilitě RS nebyla léčba eskalována na některý z léků HET. U těchto pacientů často zjišťujeme horší compliance k léčbě právě z důvodů mnohaleté pravidelné injekční aplikace, a s tím spojených nežádoucích vedlejších účinků. Změna z glatiramer acetátu na ponesimod nabízí pacientům nejen možnost opustit injekční aplikaci léčby, ale současně i léčbu s vyšší účinností, a tedy s nižším rizikem relapsu, MR aktivity či progrese disability.

## LITERATURA

1. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558-567. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405. PMID: 33779698; PMCID: PMC8008435.
2. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al.; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23686821.
3. Singer BA, Feng J, Chiong-Rivero H. Early use of high-efficacy

therapies in multiple sclerosis in the United States: benefits, barriers, and strategies for encouraging adoption. *J Neurol.* 271:3116-3130. (2024). <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12305-4>.

4. Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Managed Care.* 2013 Nov;19(17 Suppl):s343-54. PMID: 24494635.
5. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, et al. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/mL in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017;16:247-255. doi: 10.1080/14740338.2017.127472.

# Dušnost jako nežádoucí účinek ponesimodu u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou: kazuistika a praktický management

**MUDr. Martin Elišák, Ph.D.**

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Ponesimod, selektivní modulátor receptoru sphingosin-1-fosfátu typu 1, patří mezi novější perorální přípravky pro léčbu relaps-remitentní roztroušené sklerózy. Mezi jeho možné nežádoucí účinky patří i respirační komplikace, včetně dušnosti a objektivního poklesu plicních funkcí. Článek představuje kazuistiku pacientky s ponesimodem indukovanou bronchokonstrikcí a shrnuje patofyziologické mechanismy, objektivní změny plicních funkcí a praktická doporučení pro klinickou praxi.

**Klíčová slova:** ponesimod, roztroušená skleróza, dušnost.

## Dyspnea as an adverse effect of ponesimod in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: a case report and practical management

Ponesimod is a selective sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulator and an oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis. Its potential adverse effects include respiratory complications such as dyspnea and reduced pulmonary function. We present a case of ponesimod-induced bronchoconstriction in a woman with multiple sclerosis and discuss the pathophysiological mechanisms of this side effect, the objective changes in pulmonary function and practical recommendations for monitoring and managing dyspnea in patients treated with ponesimod.

**Key words:** ponesimod, multiple sclerosis, dyspnea.

---

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

[martin.elisak@gmail.com](mailto:martin.elisak@gmail.com)

---

## Úvod

Ponesimod je perorální selektivní modulátor sphingosin-1-fosfátu typu 1 (S1P1) receptorů schválený pro léčbu relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy (RR-RS). Jeho dominantní imunologický mechanismus účinku spočívá v reverzibilním zadržování lymfocytů v lymfatických uzlinách, a tím snížení jejich průniku do centrálního nervového systému. Vedle imunologických účinků je však S1P signalizace aktivní také v jiných tkáních včetně dýchacího traktu, kde hraje roli v regulaci bronchiálního tonu, vaskulární permeability a zánětlivých procesů.

Mezi potenciální nežádoucí účinky ponesimodu tak patří respirační komplikace, včetně dušnosti, respektive bronchospazmu. Tyto příznaky se obvykle objevují v průběhu prvních týdnů a souvisejí s funkčními změnami detekovatelnými pomocí spirometrie a měření difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý. Zároveň dušnost po nasazení ponesimodu představuje potenciální diferenciálně diagnostický problém.

## Kazuistika

Pacientka, ve věku 36 let, byla v roce 2021 diagnostikována s RR-RS. Kromě RR-RS je sledována pro glaukom (bez terapie), mírnou poruchu štítné žlázy (elevace tyreotropního hormonu bez potřeby substituce) a úzkostnou poruchu léčenou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. V osobní anamnéze uvádí rovněž dříve prodělanou mikrocytární anémii s úpravou po substituci železem. Pacientka je nekuřačka, byla bez anamnézy plicních obtíží. Po úvodní terapii teriflunomidem byla od března 2023 léčena ponesimodem pro subklinickou MR aktivitu. Neurologicky zůstávala stabilizovaná (EDSS 0,

MRI 3/2024 stacionární). Od srpna 2024 však udávala námahovou dušnost, která přetrvávala i po odeznění prodělaného virového respiračního infektu.

V rámci diferenciální diagnostiky byly vyloučeny závažné infekční či intersticiální komplikace (CT plic bez patologického nálezu), elektrokardiografie byla bez známek atrioventrikulární blokády či bradyarytmie, lymfopenie  $0,38 \times 10^9/l$  byla očekávaným důsledkem léčby ponesimodem, C-reaktivní protein byl v normě. Z tohoto důvodu byla odeslána na pneumologii, kde spirometrie v říjnu 2024 prokázala lehkou obstrukční ventilační poruchu: FEV<sub>1</sub> (usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu) 82 % náležité hodnoty, Tiffeneauův index (poměr jednosekundové vitální kapacity FEV<sub>1</sub> k usilovné vitální kapacitě FVC) 0,68 %. Difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (DLCO) byla na dolní hranici normy. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s mírnými změnami popsány u části pacientů léčených ponesimodem, u nichž dochází k farmakodynamicky navozenému zhoršení ventilace a difúze. Pneumologem byla nasazena symptomatická inhalační léčba formoterolem (dlouhodobě působící  $\beta_2$ -agonista), která vedla k ústupu dušnosti. Po několika měsících bez dechových obtíží pacientka léčbu formoterolem sama vysadila a od jara 2025 je trvale bez nutnosti bronchodilatace a s normalizací hodnot FEV<sub>1</sub>. Dušnost neprogredovala, pacientka je dosud klinicky i neurologicky plně stabilizovaná.

## Diskuze

Potenciální příčiny subjektivní dušnosti u pacienta po nasazení ponesimodu jsou zejména ovlivnění respiračního traktu, ovlivnění srdeční

frekvence a riziko respiračního infektu při selektivní imunosupresi.

Experimentální studie ukazují, že aktivace sphingosin-1-fosfátu typu 1 (S1P1) receptorů a sphingosin-3-fosfátu typu 3 (S1P3) receptorů podporuje kontrakci hladké svaloviny dýchacích cest a aktivaci mastocytů a eozinofilů, což vede k bronchokonstrikci a zánětlivým změnám v dýchacích cestách (Maceyka et Spiegel, 2014). To koreluje se sledovaným objektivním spirometrickým nálezem, ve studii OPTIMUM byl sledován pokles  $FEV_1$  o  $> 20$  % oproti výchozí hodnotě (usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu) u 19,4 % pacientů na ponesimodu (oproti 10,6 % pacientům na teriflunomidu). Průměrný pokles  $FEV_1$  po 2 letech léčby činil cca 8,3 % z procenta náležitých hodnot (u teriflunomidu 4,4 %) (Kappos et al., 2021). Největší pokles nastává v prvním měsíci léčby (SPC Ponvory, 2023). Kromě bronchokonstrikce mohou S1P1 receptory ovlivnit i plicní cirkulaci a difuzi (Maceyka et Spiegel, 2014). S1P1 se podílí na regulaci cévní permeability v plicích, a modulaace tohoto receptoru ponesimodem by mohla mírně změnit perfuzi plic či propustnost alveolokapilární membrány. Důsledkem je pozorovaný pokles DLCO u části pacientů, což poukazuje na narušení optimální výměny plynů. Pokles DLCO probíhá paralelně s  $FEV_1$ . Tyto změny jsou většinou reverzibilní – buď spontánně, nebo po vysazení ponesimodu (Kappos et al., 2021). Celkově tedy patofyziologie dušnosti plicní příčiny při ponesimodu spočívá pravděpodobně ve funkční bronchokonstrikci (způsobené S1P mediovaným stažením bronchiální svaloviny) a možném mírném ovlivnění plicní perfuze a difuzních schopností plic. Ve studii OPTIMUM se dušnost objevila u 5,3 % pacientů léčených ponesimodem (oproti

1,2 % u teriflunomidu) (Kappos et al., 2021). U 1,2 % pacientů vedla k přerušení léčby. Z hlediska dalších plicních komplikací nebyly v klinických studiích s ponesimodem hlášeny závažné strukturální plicní poškození (jako intersticiální plicní procesy nebo fibrotizace plic) (Kappos et al., 2021) – efekt se zdá být funkční a reverzibilní. Pokud se při léčbě objeví mírná dušnost či bronchospasmus, může být přínosné podat inhalační krátkodobě působící  $\beta_2$ -agonisty. Bronchokonstrikce navozená ponesimodem je reverzibilní po podání  $\beta_2$ -agonistů – pacient tak může mít úlevu od příznaků, zatímco je ponesimod ponechán, pokud přínosy léčby převáží rizika. U pacientů s lehkým průběhem dušnosti lze zvážit pokračování ponesimodu s tím, že budou sledováni a léčeni bronchodilatačně podle potřeby. Vždy je však nutné pečlivě zhodnotit klinický stav – například přetrvávající kašel, sípání či zhoršování dušnosti by měly vést k dalšímu vyšetření a úvaze o úpravě terapie. Z dosavadních údajů také vyplývá, že ponesimod nemá výrazně odlišný dopad na plicní funkce u pacientů se známým lehkým až středně těžkým chronickým plicním onemocněním (astma, CHOPN) ve srovnání s ostatními – v klinických studiích byly zaznamenané změny  $FEV_1$  u těchto pacientů obdobné jako u pacientů bez plicních komorbidit (SPC Ponvory, 2023). Přesto je doporučena zvýšená opatrnost u nemocných se závažným onemocněním plic. Klíčovým klinickým rozlišovacím faktorem dušnosti plicního původu je včasný nástup obtíží po zahájení léčby, reverzibilita po bronchodilataciích a typický spirometrický nález a vyloučení dalších příčin uvedených níže.

Prezentovaná kazuistika je atypická pozdějším nástupem obtíží (cca 17 měsíců od zahájení ponesimodu). Tento časový odstup může odrážet

**Tab. 1.** Algoritmus vyšetření pacienta s dušností při léčbě ponesimodem

<p><b>1. Zhodnocení vitálních funkcí a akutních příznaků:</b> Změřit krevní tlak, tepovou frekvenci, tělesnou teplotu, saturaci O<sub>2</sub>. Bradykardie &lt; 50/min nebo jiné arytmie na EKG vysvětlující obtíže jsou důvodem statim kardiologické konzultace.</p> <p><b>CAVE:</b> současné užívání dalších léků zpomalujících srdeční frekvenci.</p> <p><b>CAVE:</b> zejména u pacientů s recentní anamnézou užívání kortikosteroidů nutné také vyloučení plicní embolie / akutního koronárního syndromu.</p>
<p><b>2. Vyloučení infekce:</b> Ptát se na kašel, horečku, bolest na hrudi, vyšetřit CRP a krevní obraz. Při podezření na pneumonii ihned provést rentgen plic / CT hrudníku. Pozitivní nález (infiltráty, vysoké CRP, leukocytóza) vede k diagnóze respirační infekce – doplnit vyšetření mikrobiologické: sputum (kultivace, PCR) k průkazu původce, u atypických patogenů případně bronchoskopie. Při potvrzení infekce nasadit cílenou antimikrobiální léčbu. Pokud jde o závažnou infekci, přerušit dočasně léčbu ponesimodem.</p> <p><b>CAVE:</b> u vysoce rizikových nemocných (např. při hluboké lymfopenii) zvážit profylaxi oportunních infekcí – např. kotrimoxazol k prevenci pneumocystové pneumonie.</p>
<p><b>3. Posouzení bronchospasmu:</b> Pokud není prokázána infekce ani kardiální příčina, zaměřit se na průchodnost dýchacích cest. Fyzikálně poslechnout plíce – pískoty či prodloužený výdech nasvědčují bronchokonstrikci. Provést spirometrii s bronchodilatačním testem: významná obstrukce (FEV<sub>1</sub> snížen) potvrzuje bronchospasmus. Je-li nález nově pozitivní a časově souvisí se zahájením ponesimodu, suspektní je farmakodynamická bronchokonstrikce vlivem léčby. U pacienta s již známou anamnézou astmatu/CHOPN může jít o exacerbaci základní choroby.</p>
<p><b>4. Další laboratorní testy:</b> Pokud neprokážeme kardiorepirační příčinu, doplnit na krevní obraz (Hgb) a funkci štítné žlázy (TSH, FT4). Tím odhalíme případnou anémii či tyreopatii jako skrytou příčinu dušnosti.</p>
<p><b>5. Psychosomatické zhodnocení:</b> Při negativních výsledcích všech somatických vyšetření a přetrvávající dušnosti zvažujeme psychogenní původ obtíží (úzkostná porucha, panika). Pomůže detailní anamnéza (psychické trauma, stresory) a posouzení, zda dušnost mizí v klidu či ve spánku. Vhodné je zapojit psychologa/psychiatra; léčba úzkosti může zcela odstranit subjektivní vnímání dušnosti.</p>

kombinaci farmakodynamicky podmíněné bronchokonstrikce s přechodnou postinfekční bronchiální hyperreaktivitou. Podpůrným argumentem je reverzibilita příznaků na bronchodilatacích a normalizace spirometrie při ponechání ponesimodu. V registračních a dlouhodobých datech je zdůrazněn časný výskyt respiračních změn; pozdější výskyt však nelze vyloučit a byl zaznamenán v rámci dlouhodobého sledování (Freedman et al., 2022).

Dušnost po nasazení ponesimodu může být také projevem srdeční arytmie, byť ta se obvykle manifestuje spíše palpitacemi či hypotenzí s (pre) synkopou. Ve studii OPTIMUM byla sinusová bradykardie zaznamenána u 5,8 % pacientů léčených ponesimodem (oproti 1,6 % u teriflunomidu),

příčemž tyto změny nastávaly typicky během prvních 24 hodin léčby a byly asymptomatické a reverzibilní. AV blok I. stupně byl pozorován u ~3–4 % pacientů na ponesimodu (vs. 2,2 % na teriflunomidu), zatímco vyšší stupně blokády či klinicky významná hypotenze byly extrémně vzácné (< 0,1 %) (Kappos et al., 2021). U pacienta s nově vzniklou dušností po zahájení léčby je proto vhodné provést EKG k vyloučení arytmie nebo výrazné bradykardie jako možné příčiny. V prezentovaném případě vyšetření EKG žádnou poruchu rytmu (ani AV převodu) neprokázalo, čímž byla kardiální příčina obtíží nepravděpodobná.

V širší diferenciální diagnostice de novo rozvinuté dušnosti u imunosuprimovaných pa-

cientů je vždy nutné pomýšlet také na infekční příčiny, včetně oportunních respiračních infekcí. Respirační infekce (zejména nekomplikované infekce horních cest dýchacích) se při léčbě ponesimodem vyskytují poměrně často – ve studii OPTIMUM byla jejich incidence zhruba u čtvrtiny pacientů (oproti asi pětině pacientů léčených teriflunomidem). Závažnější infekce dolních cest dýchacích, jako je bronchitida či pneumonie, byly pozorovány jen u menšího procenta nemocných (pneumonie pod 2 % při léčbě ponesimodem, u teriflunomidu raritně) (Kappos et al., 2021). Oportunní respirační nákazy po ponesimodu dosud nebyly pozorovány, avšak v literatuře jsou popsány ojedinělé případy pneumocystové pneumonie, diseminovaných herpetických infekcí či infekcí atypickými mykobakteriemi při hluboké ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) lymfopenii, zejména pokud je dlouhodobá. Dušnost způsobená oportunní pneumonií bývá navíc provázena febriliemi, hypoxemií, kašlem a radiologickým nálezem intersticiálního postižení plic, což pomáhá odlišit infekční etiologii od pouhé funkční bronchokonstrikce. Z praktického hlediska je proto nutné během léčby ponesimodem pravidelně monitorovat krevní obraz (včetně lymfocytů) a pečlivě sledovat případné známky

infekce. U pacientů s protražovanou a výraznou lymfopenií je vhodné zvážit nasazení antibiotické profylaxe. Vzhledem k tomu, že během léčby ponesimodem lze podávat pouze neživé vakcíny a imunitní odpověď na očkování může být snižena, doporučuje se před zahájením léčby provést sérologické testy, a pokud je to možné, zajistit očkování ještě před zahájením.

### Závěr

Dušnost je možným nežádoucím účinkem léčby ponesimodem, vyplývajícím zejména z jeho farmakodynamického působení na S1P receptory v dýchacích cestách. Objevuje se hlavně v prvních týdnech po zahájení léčby a je většinou spojena s mírnou bronchokonstrikcí a přechodným poklesem parametrů plicních funkcí (FEV<sub>1</sub>, DLCO). Naše kazuistika dokumentuje, že se může rozvinout i s delším časovým odstupem. Klinická praxe ukazuje, že tyto projevy bývají reverzibilní a potenciálně ovlivnitelné bronchodilatační léčbou. Aktivní sledování respiračních příznaků včetně funkčních vyšetření je proto klíčové, avšak výskyt dušnosti nemusí být automatickým důvodem k přerušení léčby. Při nezávažném průběhu a u pečlivě monitorovaných pacientů je možné v léčbě pokračovat.

### LITERATURA

1. Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Ponesimod Phase II Study Group. Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results From Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. *Neurology*. 2022 Aug 23;99(8):e762-e774. doi: 10.1212/WNL.0000000000200606.
2. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a ran-

domized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.

3. Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. *Nature*. 2014;510:58-67. doi: 10.1038/nature13475.

4. Ponvory – Souhrn údajů o přípravku (SPC) [online]. 2023 [cit. 9. 7. 2025]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_cs.pdf).

# Farmakokinetická výhoda ponesimodu v praxi: klinické využití rychlého eliminačního poločasu

**MUDr. Veronika Krejčíková, MUDr. Marta Vachová**

Neurologické oddělení nemocnice Teplice, Krajská zdravotní, a. s., Teplice

V této kazuistice se zabýváme výhodou rychlého eliminačního poločasu ponesimodu u pacientky s relaps-remitující formou roztroušené sklerózy. Představujeme pacientku vstupně s klinicky izolovaným syndromem a následným rozvojem do klinicky definitivní relaps-remitující formy roztroušené sklerózy. Vzhledem k nižšímu věku pacientky a k nálezu na magnetické rezonanci byl s přihlédnutím k rychlé eliminaci léčiva zvolen preparát ponesimod. Kazuistika poukazuje na výhody farmakokinetiky ponesimodu u mladých pacientů i v kontextu potencionálního plánování gravidity.

**Klíčová slova:** ponesimod, roztroušená skleróza, eliminace.

## Pharmacokinetic advantage of ponesimod in practice: clinical use of its rapid elimination half-life

In this case report, we discuss the benefit of the rapid elimination half-life of ponesimod in a female patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. We present a patient initially diagnosed with clinically isolated syndrome and subsequent progression to clinically definite relapsing-remitting multiple sclerosis. Given the patient's younger age and the findings on magnetic resonance imaging, ponesimod was chosen specifically with regard to its rapid elimination. The case report aim to highlight the benefits of ponesimod pharmacokinetics in young patients and in the context of potential pregnancy planning.

**Key words:** ponesimod, multiple sclerosis, elimination.

---

MUDr. Veronika Krejčíková

Neurologické oddělení nemocnice Teplice, Krajská zdravotní, a. s., Teplice

veronika.hlinena@kzcr.eu

---

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Jedná se o autoimunitní zánět způsobený aktivovanými CD4+ T buňkami, s významným podílem B buněk i rezidentních buněk CNS. V patogenezi se předpokládá narušení autotolerance vůči myelinu a dalším antigenům CNS s následným přestupem aktivovaných T lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru, což vede ke spuštění kaskády s uvolněním cytokinů, chemokinů s následným poškozením myelinu. Dalšími buňkami, které se podílí na poškození CNS, jsou CD8+ T buňky, které mohou indukovat axonální poškození související se ztrátou axonů. Prevalence roztroušené sklerózy celosvětově narůstá, na čemž se podílí možná vyšší incidence onemocnění, spolu s časnějši diagnostikou a prodloužením doby života (Yamout et Alroughani, 2018; Garg et Smith, 2015).

Ponesimod je jedním z preparátů zařazených do tzv. vysoce účinné terapie (HET) relaps-remitující formy roztroušené sklerózy. Mechanismus účinku tohoto léku je spojen s omezením vyplavení lymfocytů z lymfatických uzlin, čímž se snižuje jejich množství v krvi a následně i v centrálním nervovém systému (Ianniello et Pozzilli,

2021). Výhodou ponesimodu oproti jiným S1P modulátorům je jeho farmakokinetika. Preparát se užívá obdobně jako jiné S1P modulátory perorálně v tabletové formě 1x denně. Absorpce, tedy doba potřebná k dosažení maximální koncentrace léku v krvi, je 2–4 hodiny. Z velké části se váže na plazmatické proteiny v krvi a snadno prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Metabolizace ponesimodu probíhá v játrech, eliminační poločas po užití jedné dávky je přibližně 33 hodin, v případě pravidelného užívání dochází k eliminaci do 7 dnů po vysazení, ponesimod nemá žádné aktivní metabolity. Na druhou stranu však nesmíme zapomínat na možnosti rebound fenoménu a exacerbace aktivity onemocnění po vysazení ponesimodu. Ačkoli jsou klinická data ohledně rebound fenoménu prozatím velmi omezená, ve vzácných případech k němu dojít může (Ponvory, product information, 2025).

Ponesimod řadíme mezi S1P modulátory, jejichž srovnání můžeme vidět v tabulce 1.

## Kazuistika

Pacientka, narozená v roce 1994, dosud léčená pouze pro arteriální hypertenzi, je ve sledování našeho RS centra od roku 2019, přičemž prvotní obtíže se objevily již v září roku 2018.

**Tab. 1.** Farmakokinetika S1P modulátorů

	<b>Ponesimod</b>	<b>Ozanimod</b>	<b>Fingolimod</b>	<b>Siponimod</b>
Dávka	20 mg per os denně	0,92 mg per os denně	0,5 mg per os denně	2 mg per os denně
T <sub>max</sub> (čas k dosažení maximální koncentrace v krvi)	2–4 hod.	6–8 hod.	12–16 hod.	3–8 hod.
Eliminační poločas	33 hod.	21 hod. aktivní metabolity CC112273 a CC1084037 – 10 dní	6–9 dní	30 hod.
Dosažení ustáleného stavu	3 dny	7 dní	1–2 měsíce	6 dní

(Coyle et al., 2024)

Jednalo se o epizodické parestzie horních končetin, ponámahové bolesti a vyšší únavnost horních končetin. Dále pacientku trápil také únavový syndrom a intermitentní parestzie pravé dolní končetiny, zejména v klidu. Postupně došlo k rozvoji i ponámahových bolestí dolních končetin s omezením chůze na 1 kilometr. V klinickém neurologickém nálezů dominovala kvadruparalýza s převahou vlevo, břišní areflexie a statický jemný tremor horních končetin, EDSS (Expanded disability status scale) 1,0.

V rámci diferenciální diagnostiky a zahájení vyšetřování pacientky bylo prvotně indikováno vyšetření multimodálních evokovaných potenciálů, které byly s normálním nálezem. Stejně tak byla s normálním nálezem i elektromyografie, bez podpory k perifernímu poškození. Následně pacientka podstoupila magnetickou rezonanci (MR) mozku a krční míchy, bez známek akutních či jiných ložiskových změn. Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo čtyři nekoreluující oligoklonální pásy, vzorec typu II. Vzhledem k negativnímu nálezem na magnetické rezonanci byl zvolen terapeutický postup „watch and wait“. Existují publikace prokazující, že vitamin D může ovlivňovat imunitní systém a snižovat produkci cytokinů tvořených T buňkami (Feige et al., 2020). S ohledem na tuto skutečnost a zejména pak pro hypovitaminózu byla do medikace zavedena substituce vitamínu D.

Pacientka byla nadále bez nových obtíží, postupně došlo ke zlepšení únavnosti končetin po zátěži, chůze byla bez limitace. Během dalšího monitorovacího zobrazovacího vyšetření v roce 2022 bylo na MR mozku a krční míchy nově zachyceno ložisko subkortikálně temporálně vpravo. Vzhledem k přihlídnutí k prvotním obtížím

pacientky byla diagnóza zpětně přehodnocena na klinicky izolovaný syndrom (CIS), pro klinickou asymptomaticnost v daný okamžik nebyl podán bolus kortikosteroidů. Toho času pacientka nespĺňovala kritéria pro nasazení DMD (disease modifying drugs), byla tedy nadále sledována. Další kontrolní magnetická rezonance byla bez progresu a klinický stav pacientky byl nadále stacionární.

Zlom nastal v září 2024, kdy bylo na MR mozku a krční míchy popsáno, kromě již známého stacionárního ložiska, také nové ložisko při zadním rohu postranní komory vlevo. Pacientka na ambulantní pravidelné kontrole udávala asi dva měsíce trvající zhoršení zraku na pravém oku a sfinkterové obtíže. Kontrolní vizuální evokované potenciály (VEP) byly s normálním nálezem, oční vyšetření neprokázalo jasné známky optické neuritidy. Klinické příznaky však byly vysoce suspektní na optickou neuritidu. Došlo k progresi EDSS na 2,0. Byly podány 3 gramy Solu-Medrolu intravenózně, diagnóza byla přehodnocena na klinicky definitivní RS a pacientka byla indikována k zahájení specifické terapie roztroušené sklerózy.

Vzhledem k nálezem na MR mozku, který byl bez negativních prognostických markerů, dále s přihlídnutím k věku pacientky a s ohledem na její preference (pacientka preferovala perorální formu podání), byl zvolen preparát ponesimod. Ponesimod byl v tomto případě vhodnou terapií pro mladou pacientku i s ohledem na předpoklad možného budoucího těhotenství a tedy potenciálního benefitu plynoucího z krátkého eliminačního poločasu po vysazení léku (ač je samozřejmě v průběhu užívání ponesimodu těhotenství kontraindikováno). Nasazenou léčbu

pacientka toleruje dobře a doposud je na léčbě stabilní, vede plnohodnotný život s možností otěhotnět záhy po vysazení léčby.

### Diskuze

Ponesimod je selektivním modulátorem receptoru sfingosin-1-fosfátu (S1P modulátor), svým působením blokuje vyplavení lymfocytů z lymfatických uzlin. Oproti předchozím preparátům se stejným mechanismem účinku není u ponesimodu díky 14denní titraci dávky vyžadována nutnost monitorace srdečního rytmu (Ianniello et Pozzilli, 2021).

Výše uvedená kazuistika ilustruje výhodu volby tohoto preparátu nejen u mladých pacientů, u kterých je jistě nahlíženo také na životní styl s možností aktivního neomezeného cestování a preferenci perorální terapie. Ve specifických situacích může být zvolen i s ohledem na plánování budoucí rodiny. Ačkoliv je ponesimod kontraindikovaný u žen ve fertilním věku bez účinné kontracepce, díky své farmakokinetice a rychlé eliminaci může být v některých případech vhodný právě v této populaci. Na paměti bychom však stále měli mít i rizika s tímto po-

stupem spojená, a to včetně potenciálního rizika rebound fenoménu.

### Závěr

Ponesimod je preparát s vyšší účinností, můžeme jej díky jeho farmakokinetickým vlastnostem, které ho zvyhodňují oproti jiným S1P modulátorům, volit v určitých specifických situacích i u mladých pacientek. Samozřejmě však nesmíme zapomínat na další preparáty, které mohou být v řadě případů při plánování těhotenství vhodnější volbou. Výhoda rychlé eliminace léčiva je také patrná v případě rozvoje nežádoucích účinků a nutnosti rychlého vysazení. Zapomínat nesmíme ani na příznivou formu podání vedoucí jen k minimálnímu omezení během běžného aktivního života a nepřinášející nutnost přídatných návštěv zdravotnických zařízení. To vše přispívá ke zlepšení kvality života pacientů a otevírá nové možnosti s ohledem na plánování budoucnosti. Touto kazuistikou bychom chtěli ukázat, že ponesimod je bezpečným a účinným preparátem s farmakokinetickou výhodou, která může být v určitých případech zásadní při rozhodování o volbě vhodné terapie.

### LITERATURA

1. Coye P, Freedman M, Cohen B, Cree B, Markowitz C. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2024. [cit. 2025-08-06]. Available from: <https://doi.org/10.1002/acn3.52017>.
2. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*. 2020. [cit. 2025-08-06]. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12030783>.
3. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015; Epub 2015. [cit. 2025-08-06]. Available from: <https://doi.org/10.1002/brb3.362>.
4. Ianniello A, Pozzilli C. Ponesimod to treat multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(12):745-758. doi:10.1358/dot.2021.57.12.3353166
5. Ponvory; EPAR – Product information. Online. [cit. 2025-05-16]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/search?search\\_api\\_fulltext=ponvory&f%5B0%5D=ema\\_search\\_entity\\_is\\_document%3ADocument](https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=ponvory&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument).
6. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38(2):212-225. doi:10.1055/s-0038-1649502.

# Kazuistika – vliv ponesimodu na mozkovou atrofii u pacienta s roztroušenou sklerózou

**MUDr. Eliška Kopáčová**

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy, u něhož od počátku, kromě zánětlivého procesu, probíhá i neurodegenerace, která vede k mozkové atrofii. Mozková atrofie je asociována se zhoršováním disability a poklesem kognitivních funkcí. Ponesimod prokázal ve studii fáze III OPTIMUM signifikantní vliv na snížení úbytku mozkové tkáně v porovnání s teriflunomidem. V následující kazuistice je popsán případ mladého pacienta s roztroušenou sklerózou s mozkovou atrofii již od počátku onemocnění, u nějž výsledky měření změn objemu mozkové tkáně v průběhu let naznačují možný příznivý vliv léčby ponesimodem.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, mozková atrofie, ponesimod, kognitivní testování.

## Case report – the effect of ponesimod on brain atrophy in patient with multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, characterized from the outset not only by an inflammatory process but also by neurodegeneration, which leads to brain atrophy. Brain atrophy is associated with worsening disability and a cognitive functions. Ponesimod has demonstrated a significant effect in reducing brain tissue loss compared to teriflunomide in the phase III OPTIMUM study. The following case report describes a young patient with multiple sclerosis who exhibited brain atrophy from the onset of the disease, and whose brain tissue volume measurements over the years suggest a potential beneficial effect of treatment with ponesimod.

**Key words:** multiple sclerosis, brain atrophy, ponesimod, cognitive testing.

---

MUDr. Eliška Kopáčová

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

kopacovae@fnplzen.cz

---

### Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, jehož základním patofyziologickým procesem je autoimunitně zprostředkovaná demyelinizace s následnou axonální ztrátou a současně probíhající neurodegenerace, a to již od počátku choroby. Tyto procesy vedou ve svém důsledku k nevratnému poškození části mozkové tkáně a rychlejšímu snižování jejího objemu, mozkové atrofii, ve srovnání se zdravou populací. U zdravých jedinců dochází přirozeně s věkem k mírnému úbytku mozkové tkáně. Uvádí se roční úbytek v rozmezí 0,1–0,3 % (De Stefano, 2014). U většiny pacientů s neléčenou roztroušenou sklerózou je roční míra mozkové atrofie vyšší, a to 0,5–1,35 % (Giovannoni et al., 2016). Mозková atrofie je asociována s výraznější disabilitou a poklesem kognitivních funkcí (Matthews et al., 2023).

V časně fázi nemoci má důležitý podíl na ztrátě mozkové tkáně zánět. Následně dochází k aktivaci mikroglie, chronickému zánětu v oblasti mening, oxidativnímu stresu, jenž je podporován akumulací železa z rozpadajících se buněk, a difuzní axonální ztrátě. Neurodegenerace tak pokračuje i v době absence akutního zánětu (Andravizou et al., 2019). S ohledem na tyto poznatky je v léčbě roztroušené sklerózy snaha ovlivnit nejen počet relapsů a nových demyelinizačních lézí, ale i zpomalení mozkové atrofie, která může být u těchto pacientů akcelerovaná a má vliv na jejich prognózu.

Ponesimod je lékem ze skupiny modulátorů sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR1). Váže se s vysokou afinitou na subtyp 1 tohoto receptoru nacházejícího se na lymfocytech a blokuje schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje jejich množství v periferní krvi a může tak omezit migraci lymfocytů do centrálního ner-

vového systému. Ve studii fáze III OPTIMUM byl ponesimod srovnáván s aktivním komparátorem teriflunomidem. Mezi hodnocenými ukazateli bylo mimo jiné i sledování vlivu na parametry mozkové atrofie. U skupiny léčené ponesimodem (20 mg denně) byla ztráta objemu mozkové tkáně ve 108. týdnu (BVL – brain volume loss) o 0,34 % nižší v porovnání se skupinou léčenou teriflunomidem (Kappos et al., 2021). Při dlouhodobé léčbě byla roční míra BVL srovnatelná se zdravými jedinci, celková ztráta BVL činila ve 408. týdnu 2,4 %, tj. 0,3 % ročně (Freedman et al., 2022).

Na našem pracovišti je k dispozici software k měření mozkové atrofie od ledna 2024. Klinika zobrazovacích metod Fakultní nemocnice Plzeň využívá program AI Morphometry vyvinutý firmou Siemens Healthineers, který provádí automatickou segmentaci mozkové tkáně z T1 vážené MPRAGE sekvence, volumetrické měření segmentů a jejich znázornění do barevné mapy. Porovnáváním objemů s normativními hodnotami pro daný věk a pohlaví vytváří barevné mapování odchylky Z-skóre.

### Kazuistika

Jednatřicetiletý muž, bez interních komorbidit, se středoškolským vzděláním, je v péči našeho RS centra od dubna 2021, kdy mu byla nově diagnostikována relaps-remitentní forma roztroušené sklerózy. Tehdy se u něho objevily první obtíže v podobě optické neuritidy vlevo. Po přeléčení vysokodávkovou kortikoterapií došlo ke zlepšení. Zůstala však porucha barvocitu, lehké snížení centrální zrakové ostrosti a menší změny na perimetru. Bylo doplněno MR mozku a krční míchy s typickým obrazem demyelinizačního postižení s mnohočetnými ložisky supratentoriálně i infratentoriálně, postkontrastně se

**Tab. 1.** Naměřené hodnoty objemu mozku v průběhu let u našeho pacienta. Výsledné číslo je uváděno v procentech z celkového intrakraniálního objemu; v závorkách jsou uvedeny referenční meze pro daný věk a pohlaví. Hodnoty mimo normu jsou označeny symbolem \*

	04/2021	08/2022	03/2023	05/2024	06/2025
Celkový objem mozku	*77,0 (78,0–84,9)	*76,0 (77,5–84,4)	*75,4 (77,5–84,4)	*76,1 (77,3–84,1)	77,3 (77,1–83,9)
Šedá hmota	50,2 (46,9–52,7)	49,0 (46,5–52,3)	50,1 (46,5–52,3)	49,5 (46,4–52,1)	50,5 (46,2–51,9)
Bílá hmota	*26,8 (29,4–33,9)	*27,0 (29,3–33,8)	*25,3 (29,3–33,8)	*26,6 (29,2–33,8)	*26,7 (29,2–33,7)
Komorový systém	*23,0 (16,8–20,9)	*24,0 (17,1–21,3)	*24,6 (17,1–21,3)	*23,9 (17,3–21,5)	*22,7 (17,4–21,7)

sytilo ložisko periventrikulárně vlevo. Další ložiska se nacházela v krční míše a byly patrné známky neuritidy optického nervu vlevo. V likvoru byla přítomna mononukleární pleocytóza, prokázala se intratékální syntéza imunoglobulinů a celkem 5 oligoklonálních páسů bez sérového korelátu.

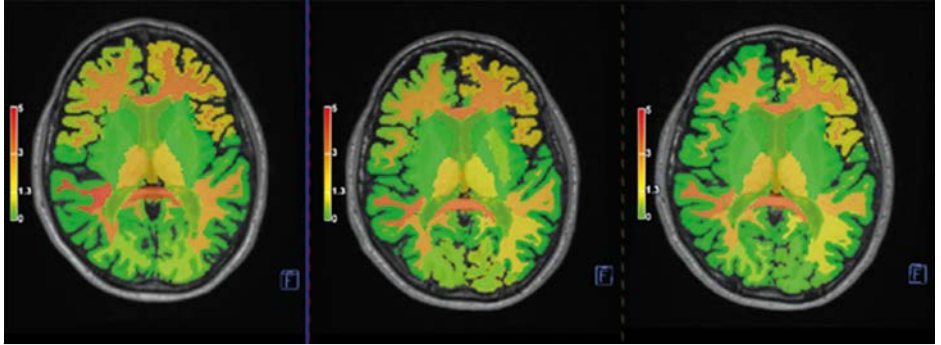
V květnu téhož roku u něj byla zahájena léčba subkutánním interferonem beta-1a. Při této léčbě měl pacient opakovaně výraznější lokální reakce v místě vpichu a obtěžující flu-like symptomy. Na kontrolní MR mozku v srpnu 2022 přibyla dvě nová demyelinizační ložiska periventrikulárně vpravo bez známek restrikce difuze, která by svědčila pro jejich aktivitu. V únoru 2023 u něho bylo opět nutné přeléčení kortikoidy pro rozvoj lehké senzitivní ataky a došlo k nárůstu EDSS z 2,0 na 2,5. Zároveň v té době začalo u pacienta kolísání psychického stavu se sklony k depresím. Začal docházet na psychoterapie a cestou psychiatra zahájil antidepressivní léčbu s dobrým efektem. V březnu 2023 byl na kontrolní MR mozku nález stacionární stran počtu a velikosti ložisek ve srovnání s vyšetřením z předchozího roku. Vzhledem k nežádoucím účinkům stávající léčby interferonem a aktivitě choroby byla po domluvě s pacientem indikována změna léčby na ponesimod, která byla zahájena

v květnu 2023. Na této léčbě je pacient doposud klinicky stabilní, bez relapsů a bez nežádoucích účinků. Na kontrolní MR mozku v květnu 2024 a červnu 2025 je nadále stacionární nález beze změny počtu, velikosti či charakteru ložisek.

Na konci roku 2024 jsme zavedli v rámci našeho RS centra do praxe pravidelné testování kognitivních funkcí v elektronické podobě využitím aplikace CogEval, která vychází z testu SDMT (Symbol Digit Modalities Test) a využívá prvků pozornosti, psychomotorické rychlosti, vizuálního zpracování a pracovní paměti. U našeho pacienta jsme provedli první testování v únoru 2025. Dosáhl výsledku 40 bodů se Z-skóre -1,64, kdy výkon pod -1,5 směřodané odchylky od průměru zdravých jedinců stejné věkové kategorie a vzdělání je považován za indikátor možného kognitivního deficitu (Motýl et Uher, 2022). Pacient na sobě subjektivně pokles kognice nepozoruje a podrobnější neuropsychologické vyšetření kognitivních funkcí si zatím nepřeje. Při kontrolním testování SDMT s odstupem tří měsíců dosáhl srovnatelného výsledku.

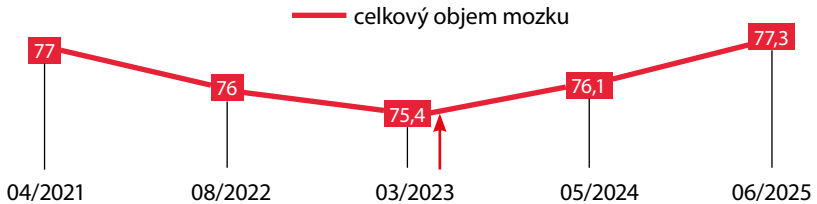
Vzhledem k asociaci kognitivní dysfunkce s mozkovou atrofií jsme se u pacienta zaměřili na retrospektivní posouzení objemu mozkové tkáně na dosud provedených MR zobrazeních. Z morfo-

**Obr. 1.** Barevné mapování odchylek objemů jednotlivých segmentů mozkové tkáně od normativních hodnot na MR; porovnání výsledků z 03/2023 před nasazením ponesimodu (vlevo) a z 05/2024 (uprostřed) a 6/2025 (vpravo) již na zavedené terapii ponesimodem; nejvýraznější atrofie je patrna v bílé hmotě mozku a v obou thalamech; zdroj: Klinika zobrazovacích metod, LF UK a FN Plzeň



Zdroj: Klinika zobrazovacích metod, LF UK a FN Plzeň

**Graf 1.** Vývoj celkového objemu mozku v průběhu sledování; hodnoty představují procento z celkového intrakraniálního objemu; červená šipka značí zahájení léčby ponesimodem v 05/2023



metrických údajů uvedených v tabulce 1 je již na první diagnostické MR mozku (tedy v době prvních klinických obtíží) patrné snížení celkového objemu mozku s dominantním postižením bílé hmoty ve srovnání se zdravou populací stejného věku. Jednalo se zejména o oblast frontálního, temporálního a parietálního laloku, corpus callosum, z šedé hmoty byl postižen hlavně thalamus (Obr. 1). Na následné kontrole v roce 2022, již po roční léčbě interferonem beta-1a, došlo dle měřených hodnot k dalšímu poklesu celkového objemu mozku o 1 % a v následujících sedmi měsících o dalších 0,6 %. Zároveň byl

patrný nárůst objemu mozkových komor. Krátce poté byl pacient převeden na léčbu ponesimodem. Na kontrolní MR mozku v roce 2024, tedy po 1. roce užívání ponesimodu, již k dalšímu poklesu objemu mozku nedochází, naopak byly hodnoty prakticky srovnatelné s rokem 2022 (Graf 1). Při posledním MR zobrazení byla hodnota celkového objemu mozku vyšší, objem bílé hmoty byl stabilní.

### Diskuze

Případ v naší kazuistice ukazuje mladého pacienta, u něhož již při prvních klinických pří-

znacích onemocnění roztroušenou sklerózou můžeme pozorovat známky mozkové atrofie, která svědčí pro to, že neurodegenerativní procesy postihují mozkovou tkáň od počátku choroby.

Výsledky našich měření mozkové atrofie zatím naznačují příznivý vliv léčby ponesimodem, kdy v prvních dvou letech byl patrný klesající trend objemu mozkové tkáně s odpovídajícím rozšiřováním komorového systému se stabilizací po nasazení léku. Uvědomujeme si však, že se zatím jedná o krátkou dobu sledování a pro podpoření tohoto tvrzení budou potřeba data z dalších MR kontrol.

Dále nelze vyloučit, že výsledky měření v roce 2023 nemohly být do jisté míry ovlivněny předchozím podáním kortikoidů pacientovi z důvodu ataky. Vysoké dávky kortikoidů mohou způsobit krátkodobé reverzibilní změny v objemu mozku v důsledku redukce intracelulární tekutiny a ovlivnění vaskulární permeability (Zivadinov et al., 2005).

Diskutabilní je nárůst hodnot celkového objemu mozku při poslední MR kontrole. Může se

samozejmě jednat o chybu měření. Předpokládá se však, že v některých případech může skutečně k nárůstu objemu mozku dojít v důsledku biologických vlivů, jako přesunu tekutin v důsledku zánětu, stavu hydratace, endokrinních vlivů, kardiiovaskulárních faktorů či denní době (Uher, 2023).

## Závěr

Neurodegenerativní procesy probíhají u pacientů s roztroušenou sklerózou od počátku onemocnění. Vedou k mozkové (i míšňní) atrofii, která je spojena s nárůstem disability a deteriorací kognitivních funkcí. Z tohoto důvodu je vhodné provádět v ambulantní praxi jednoduché screeningové kognitivní testy, které pomáhají odhalit tento problém, jenž nemusí být běžným neurologickým vyšetřením patrný. U postižených pacientů je pak vhodné toto zohledňovat při volbě terapie. Ponesimod je jedním z léků, který vykazuje příznivý vliv na snižování ztráty mozkové tkáně.

## LITERATURA

1. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights*. 2019 Aug 10;10(1):7. doi:10.1186/s13317-019-0117-5. PMID:32257063; PMCID:PMC7065319.
2. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):147-56. doi:10.1007/s40263-014-0140-z. PMID:24446248.
3. Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Ponesimod Phase II Study Group. Long term treatment with ponesimod in relapsing remitting multiple sclerosis: results from randomized phase 2b core and extension studies. *Neurology*. 2022 Aug 23;99(8):e762-774. doi:10.1212/WNL.0000000000200606. PMID:35667837; PMCID:PMC9484728.
4. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl. 1:S5-S48. doi:10.1016/j.msard.2016.07.003. Epub 2016 Jul 7. PMID:27640924.
5. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405.
6. Matthews PM, Gupta D, Mittal D, et al. The association between brain volume loss and disability in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jun;74:104714. doi:10.1016/j.msard.2023.104714. Epub 2023 Apr 9. PMID:37068369.
7. Motýl J, Uher T. Pravidelný monitoring kognitivních funkcí při roztroušené skleróze. *Neurol. praxi*. 2022;23(5):400-405. doi:10.36290/neu.2022.042.
8. Uher T. Clinical relevance of brain atrophy measures in multiple sclerosis. 2023;38-39. ISBN 978-80-246-5196-5.
9. Zivadinov R. Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Jun 15;233(1-2):73-81. doi:10.1016/j.jns.2005.03.006. PMID:15882880.

## Laterální switch v rámci přípravků první linie léčby roztroušené sklerózy z perorálního teriflunomidu na ponesimod z důvodu radiologické aktivity

**MUDr. Zdeněk Kunáš**

Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

Možnosti léčby RS a její dostupnost se v posledních letech významně zlepšují. Představujeme kazuistiku pacienta, u kterého byl indikován switch z perorálního teriflunomidu na ponesimod z důvodu radiologické aktivity. Změna byla provedena v rámci přípravků první linie léčby (z hlediska úhradových kritérií), kam je v ČR řazen i ponesimod, který jinak svou účinností náleží do skupiny HET (high-efficacy therapy). Jedná se tedy o změnu v rámci první linie, přesto jí můžeme považovat za eskalaci. Pacient je klinicky i radiologicky stabilní, bez komplikací, nová léčba mu plně vyhovuje.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, teriflunomid, ponesimod, eskalace, aktivita nemoci.

### Lateral switch within the first line treatment of multiple sclerosis from oral teriflunomide to ponesimod due to radiological activity

The treatment options for MS and their availability have improved significantly in recent years. We present a case report of a patient in whom a switch from oral teriflunomide to ponesimod was indicated due to radiological activity. The change was made within the first-line treatment (in terms of reimbursement criteria), which in the Czech Republic also includes ponesimod, which otherwise belongs to the HET (high-efficacy therapy) group in terms of its effectiveness. This is therefore a change within the first-line treatment, but we can still consider it an escalation. The patient is clinically and radiologically stable, without complications, and the new treatment is fully satisfactory to him.

**Key words:** multiple sclerosis, teriflunomide, ponesimod, escalation, disease activity.

---

MUDr. Zdeněk Kunáš

Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

kunas.zdenek@nemcb.cz

---

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy (CNS). Postihuje typicky mladé pacienty v produktivním věku a je nejčastější neurologickou příčinou neúrazové invalidity (Walton et al., 2020).

Za jeden z klíčových cílů léčby můžeme považovat dosažení tzv. NEDA (no-evidence of disease activity). Pojem NEDA-3 je z klinického hlediska definován absencí relapsů i absencí nárůstu neurologického deficitu hodnoceného ve škále EDSS (Expanded Disability Status Scale). Radiologicky je posuzován vývoj nálezu na magnetické rezonanci (MR), kde v případě NEDA-3 nejsou nová gadolinium sytící a/nebo nová/zvětšující se T2 ložiska (Havrdova et al., 2009). NEDA-4 je pak kromě již uvedeného podmíněna ještě atrofií mozku nepřesahující 0,4 % ročně (Newsome et al., 2023). Jedná se tedy o ukazatel, který v sobě zahrnuje obě hlavní patofyziologické složky RS, zánětlivou i neurodegenerativní.

Naším záměrem je u pacienta dosáhnout stavu NEDA-3 co nejdříve a na co nejdéle dobu. Pokud vývoj nemoci naznačuje, že stavu NEDA-3 nebylo dosaženo, je to pro lékaře RS center vždy impulz k tomu, aby léčbu zrevidovali a případně upravili tak, aby bylo dosaženo plné kontroly. Určitě ale nesmíme ve svých úvahách pominout i existující rizika plynoucí z chronické léčby. Na jedné straně vah je tedy účinnost, na pomyslné druhé straně máme bezpečnost léčby a kvalitu života pacienta. Hledáme vhodný průnik uvedených vlastností terapie.

Z hlediska léčebné strategie rozlišujeme dva přístupy. Prvním, tradičnějším, je léčba eskalační. Při ní je pacient při stanovení diagnózy relaps-remitentní RS nasazen na léčbu příprav-

ky základní linie – v literatuře také známé jako platform. Mezi ně řadíme interferony, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl-fumarát. Jedná se o přípravky, jejichž účinnost je ve srovnání se zástupci skupiny tzv. HET (high-efficacy therapy) obecně nižší. Na druhou stranu jsou z hlediska bezpečnosti léčby považovány za méně rizikové. Eskalační přístup byl preferován spíše v dřívějších letech, v současné době se postupně čím dál více odborná veřejnost přiklání k léčbě HET již v úvodu nemoci. Vede prokazatelně k rychlejší stabilizaci nemoci a pacienti z ní více profitují (Edan et Page, 2023).

Při volbě konkrétního léku zohledňujeme mnoho faktorů, jako věk, pohlaví a plánování rodiny, komorbidity. Pochopitelně i samotný klinický průběh a laboratorní/MR nálezy hrají velmi významnou roli v našem rozhodování (Cohen, 2025; Singer et al., 2024). Proto dosud neexistuje jeden univerzální lék pro všechny pacienty. Konečné rozhodnutí je ale vždy výsledkem komplexní diskuse s pacientem a často i jeho blízkými.

Kromě všech uvedených parametrů, které při výběru léčby zvažujeme, nesmíme opomenout ještě kritéria úhradová, která jsou pro všechna RS centra závazná a určují přesně, za jakých podmínek má konkrétní přípravek schválenou indikaci a úhradu. V posledních letech se v tomto ohledu v ČR ukazuje příznivý trend. Změny úhradových kritérií vedou k čím dál lepším možnostem nasazení/změny léčby pro více pacientů.

Jednou z užitečných obměn z úhradového hlediska je zařazení ponesimodu do první linie léčby, ačkoliv jej lze z hlediska účinnosti chápat jako součást skupiny HET. Na uváděné kazuistice demonstrujeme možnost eskalace léčby i přes

absenci klinické aktivity – pouze na základě aktivity radiologické. Změna léčby je v dané situaci podmíněna neúčinností stávajícího léku první linie, kdy jsme oprávněni provést změnu v rámci linie na kterýkoliv jiný přípravek. Kromě jiného mechanismu účinku může benefit vycházet i z obecně vyšší účinnosti preparátu, která byla jasně potvrzena ve studiích.

### Kazuistika

Prezentujeme případ 31letého muže léčebného pro relaps-remitentní formu roztroušené sklerózy (RR-RS). První příznaky pozoroval v roce 2011 (v 17 letech), kdy rozvinul parestezie obou dolních končetin s maximem na chodidlech, proximální hranice citlivosti byla v úrovni kolen. Pacient se do té doby s ničím neléčil, neužíval žádnou chronickou medikaci, rodinná anamnéza byla rovněž negativní.

MR mozku a krční míchy byla provedena na spádovém pracovišti v červnu 2011 s nálezem mnohočetných T2 a FLAIR hypersignálních ložisek v bílé hmotě obou mozkových hemisfér, nejvíce periventrikulárně, méně juxtakortikálně. Ve spinální a infratentoriální oblasti v té době ložiska nebyla. Vyšetření likvoru prokázalo v rámci izoelektrické fokuse (IEF) velmi silně vyjádřený vzorec II. Jinými slovy byla jasně prokázána intratékální syntéza, což dobře koreluje s již vysloveným podezřením na demyelinizační onemocnění. Diagnóza RR-RS byla potvrzena.

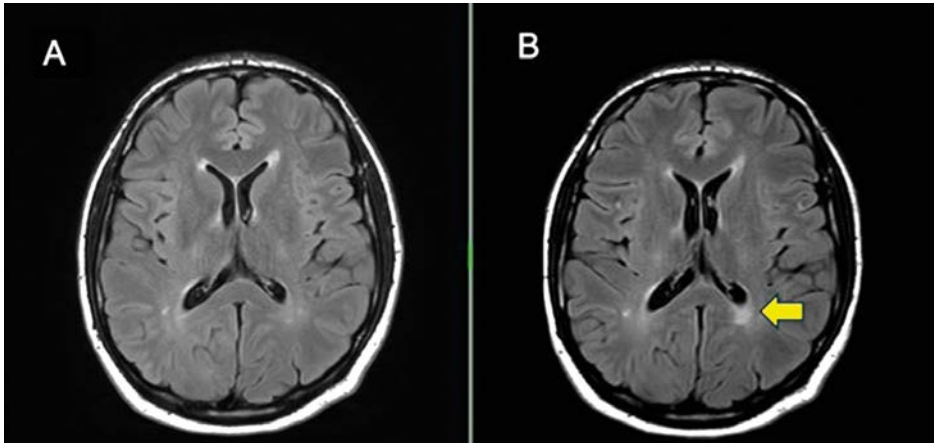
Pacient byl přeléčen za hospitalizace celkem 3 g intravenózního methylprednisolonu s dobrým efektem, došlo prakticky k restituci ad integrum. Následně byla již cestou RS centra navržena a zahájena DMD (disease modifying drugs) léčba.

V rámci tehdejších možností byl zvolen interferon beta-1b, který si pacient od roku 2012 aplikoval subkutánně s frekvencí obden. Další vývoj byl z hlediska klinického stavu příznivý, ale v roce 2015 byla zjištěna progresse na MR – nové ložisko periventrikulárně vpravo a spinálně v úrovni C2. Pro vyloučení ztráty biologické aktivity interferonu byly testovány neutralizační protilátky (NABs) s negativním výsledkem. Dále byla otestována hodnota MxA (Myxovirus resistance protein A), jakožto markeru biologické dostupnosti interferonu (Libertínová et al., 2016), laboratoří byla stanovena na 906, což je bezpochyby v pásmu plného účinku. Léčba interferonem byla tedy ponechána.

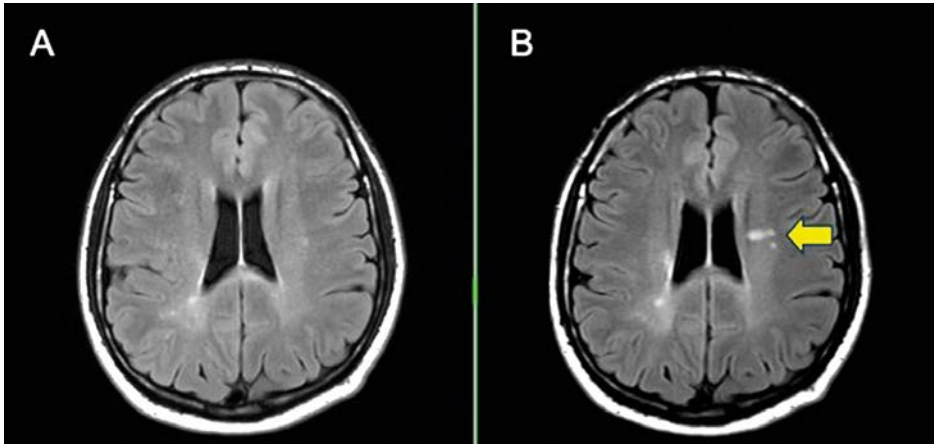
V roce 2018 nastává významná komplikace v podobě abscesu hýždě v místě aplikace léku, která si vyžádala chirurgické ošetření. Bylo doporučeno v injekční aplikaci DMD dále nepokračovat. Pacientovi byl v rámci kontinuity léčby indikován laterální switch na teriflunomid podávaný v tabletové formě 1x denně. Klinická aktivita u pacienta nadále nebyla patrná, nicméně kontrolní MR v roce 2021 prokazuje 1x nové ložisko v krční míše. V červnu 2023 byla opět zjištěna progresse na další kontrolní MR mozku v podobě nového ložiska periventrikulárně vlevo a akcentace jednoho stávajícího ložiska nad trigonem postranní komory vlevo (Obr. 1, 2).

Vzhledem k nesporné radiologické aktivitě byla pacientovi doporučena další změna léčby. Pacient nadále preferoval setrvávání na perorální/tabletové formě, která mu obecně vyhovovala, proto byl zvolen laterální switch na ponesimod. Od října 2023 až dosud je pacient na této léčbě klinicky zcela stabilní. Kontrolní MR mozku v roce 2024 byla bez známek aktivity. Léčba je dobře

**Obr. 1.** A: MR mozku, axiální FLAIR 17. 12. 2021; B: MR mozku – axiální FLAIR 2. 6. 2023 – šipka označuje periventrikulární ložisko v progresi (MR – reprodukována s laskavým souhlasem prim. MUDr. P. Lhotáka, Radiologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.)



**Obr. 2.** A: MR mozku, axiální FLAIR 17. 12. 2021; B: MR mozku – axiální FLAIR 2. 6. 2023 – šipka označuje nové periventrikulární ložisko (MR reprodukována s laskavým souhlasem prim. MUDr. P. Lhotáka, Radiologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.)



snášena, laboratorně bez významných odchylek, v krevním obraze je setrvale mírnější lymfopenie v absolutních počtech kolem  $0,5 \times 10^9/l$ . Nebyla zaznamenána vyšší četnost infekcí. EDSS se dlouhodobě drží na úrovni 1,5.

## Diskuze

Ponesimod řadíme mezi perorální přípravky určené k léčbě RR-RS. Jedná se o zástupce skupiny modulatorů receptorů pro sfingosin-1-fosfát (S1P). Ponesimod je selektivní výhradně na typ 1

S1P receptoru, čímž se odlišuje od siponimodu, ozanimodu i fingolimodu, které tak selektivně nejsou (Coyle et al., 2024). Mechanismus účinku všech S1P modulátorů spočívá v reverzibilním snížení počtu lymfocytů v periferní krvi způsobeném zablokováním výstupu aktivovaných lymfocytů z lymfatických uzlin (Freedman et al., 2022). Vyšší selektivita k S1P receptorům přispívá k lepší snášenlivosti i bezpečnosti léčby (D'Ambrosio et al., 2016).

Ve studii OPTIMUM byla prokázána superiority ponesimodu v přímé komparaci s teriflunomidem (Kappos et al., 2021). Z hlediska roční míry relapsů (ARR), jakožto primárního endpointu, došlo u pacientů léčených ponesimodem k 242 relapsům a u léčených teriflunomidem ke 342 relapsům. Byla tedy prokázána signifikantní 30,5% redukce ARR ve skupině s ponesimodem. Dále bylo prokázáno snížení radiologické aktivity. MR mozku u pacientů léčených ponesimodem vykazovaly 56% redukcí počtu tzv. CUALs (combined unique active lesions), což jsou všechna nová T1 gadolinium sytící ložiska a všechna nová/zvětšená T2 ložiska (bez zdvojení), oproti skupině léč-

né teriflunomidem. NEDA-3 dosáhlo během 108 týdnů trvajícího hodnocení ve skupině s ponesimodem 25% pacientů, na teriflunomidu dosáhlo NEDA-3 celkem 16,4% pacientů. Bezpečnostní profil obou porovnávaných látek byl obdobný.

Za současných podmínek máme v případě radiologické aktivity u pacientů na léčbě přípravky první linie ještě další možnost eskalace, a to na perorální kladribin a alemtuzumab. Jedná se ale pouze o případy, u kterých došlo k nárůstu minimálně o 3 a více nových/zvětšených T2/FLAIR hypersignálních ložisek v mozku. Tedy u pacientů s výraznou radiologickou aktivitou nemoci nejsme nuceni vyčkávat na klinickou aktivitu, ale můžeme do léčby aktivně vstoupit a eskalovat do druhé linie léčby/HET.

### Závěr

Kazuistikou byla prezentována možnost eskalace léčby RR-RS v rámci první linie z teriflunomidu na ponesimod při izolované radiologické aktivitě. Pro pacienta zůstává terapie i nadále perorální, se změnou je spokojen, trvá klinická i radiologická stabilita.

### LITERATURA

1. Cohen BA, Choosing initial MS therapy; personal, disease, and medication factors, *Neurotherapeutics*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2025.e00582>.
2. Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Apr;11(4):842-855. doi: 10.1002/acn3.52017.
3. D'Ambrosio D, Freedman MS, Prinz J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Jan;7(1):18-33. doi: 10.1177/2040622315617354.
4. Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs*. 2023 Oct;83(15):1351-1363. doi: 10.1007/s40265-023-01942-0.
5. Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Ponesimod Phase II Study Group. Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results From Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. *Neurology*. 2022 Aug 23;99(8):e762-e774. doi: 10.1212/WNL.0000000000200606.
6. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8:254-60. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3.
7. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple

Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558–567. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405.

8. Libertínová J, Meluzínová E, Maťoška V, et al. Neutralizační protilátky a Myxovirus resistance protein A při sledování biologické účinnosti interferonu  $\beta$ . *Cesk Slov Neurol N.* 2016; 5:628-641.

9. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, et al. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative

Review]. *Neurol Ther.* 2023 Dec;12(6):1909-1935. doi: 10.1007/s40120-023-00549-7

10. Singer BA, Morgan D, Stamm JA, et al. Patient and Physician Perspectives of Treatment Burden in Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* 2024;13:1507-1525. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00654-1>.

11. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal.* 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841

## Ponesimod v léčbě roztroušené sklerózy u mladé ženy: kazuistika

**doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.**

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Vyskytuje se především u žen ve fertilním věku, takže těhotenství představuje významný problém jak pro pacienty s roztroušenou sklerózou, tak pro lékaře. Pro pomoc těmto pacientkám v dosažení jejich přání otěhotnět je nezbytné důkladně porozumět vztahu mezi těhotenstvím a roztroušenou sklerózou. Článek popisuje kazuistiku pacientky s roztroušenou sklerózou ve fertilním věku léčené glatiramer acetátem a následně ponesimodem.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, těhotenství, glatiramer acetát, ponesimod.

### **Ponesimod in the treatment of multiple sclerosis in young women: case report**

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. It is primarily found in women of childbearing age, making pregnancy a significant concern for both patients with MS and clinicians. To assist these patients in achieving their desire for pregnancy, a thorough understanding of the relationship between pregnancy and MS is essential. The article describes a case report of a patient with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate and subsequently with ponesimod in her fertile age.

**Key words:** multiple sclerosis, pregnancy, glatiramer acetate, ponesimod.

### **Kazuistika**

Pacientkou je 25letá žena narozená v roce 2000 s negativním předchorobím. První obtíže ve smyslu zánětu zrakového nervu vlevo se objevily v říjnu 2018. V rámci diagnostického pátrání

po příčině obtíží absolvovala MR mozku a krční páteře. Nález podporoval diagnózu roztroušené sklerózy (RS) pro přítomnost ložisek v supratentoriální distribuci (Obr. 1 a 2). Při vyšetření mozkomíšního moku byl zjištěn nález 9 oligoklonálních

---

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

[zbysekpavelek@email.cz](mailto:zbysekpavelek@email.cz)

---

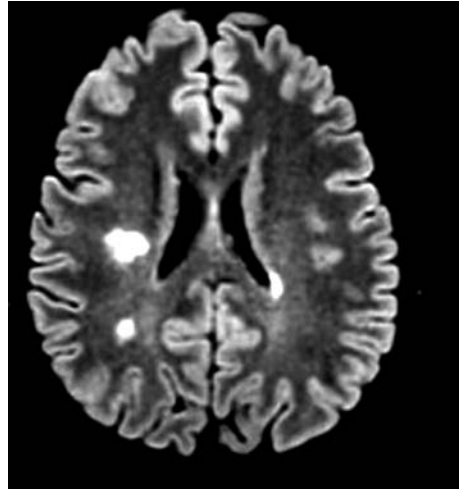
pásů v likvoru, které neměly korelát v séru. Panel autoprotilátek anti-MOG, MAG a AQP-4 byl negativní. Integrita optické dráhy byla vyšetřena metodou zrakových evokovaných potenciálů. Výsledkem vyšetření byl pokles amplitudy a prodloužení latence vlny P100, resp. celého N-P-N komplexu vlevo, což svědčilo pro poruchu oblasti prechiasmatické části zrakové dráhy. Pacientka byla přeléčena 3 g methylprednisolonu intravenózně s výborným efektem. Nemocné byla stanovena diagnóza roztroušené sklerózy a po prvním relapsu při EDSS 1,5 byla zahájena léčba glatiramer acetátem v dávce 40 mg 3x týdně. Byť byly kontrolní magnetické rezonance s příznivým nálezem (bez progresse velikosti ložisek či nových ložisek) a neurologický nález byl stabilní, v dalším průběhu pacientka popisovala postupně narůstající a omezující lokální reakce včetně lipoatrofie podkoží. Při setrvalé hodnotě EDSS 1,5 byla zvažována perorální léčba ponesimodem. V rámci bezpečnosti a minimalizace rizik bylo u pacientky provedeno EKG vyšetření, vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu, vyšetření jaterních testů, oftalmologické vyšetření očního pozadí včetně makuly, test na protilátky proti varicella zoster viru a těhotenský test. Protože nebyla shledána kontraindikace k léčbě, byla v roce 2024 zahájena terapie ponesimodem. Dosavadní průběh léčby ponesimodem je bez komplikací.

## Diskuze

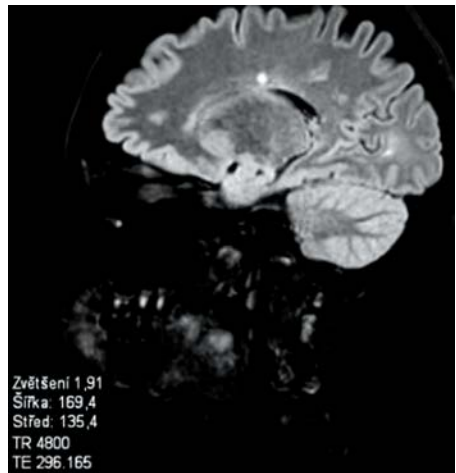
Léčba RS dosáhla v poslední době významného rozvoje. K dispozici jsou léky perorální, k injekční či infuzní aplikaci.

Pacientce byl po prvním relapsu nasazen glatiramer acetát, který je v ČR řazen mezi prvoli-

**Obr. 1.** MR mozku – FLAIR s podporujícím nálezem pro RS



**Obr. 2.** MR mozku – FLAIR s podporujícím nálezem pro RS



niové léky. Obecně nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou lokální reakce v místě vpichu, jako je erytém, bolest, zatvrdnutí, pruritus, otok, zánět a přecitlivělost, které lze podstatně

omezit správnou injekční technikou a střídáním míst vpichu. U malého procenta pacientů byl zejména při dlouhodobém podávání zaznamenán výskyt lipoatrofie podkoží (Wynn, 2019). Lokální nežádoucí účinky se objevily i u této pacientky. Pro intoleranci inj. léčby byla nemocné změněna terapie na perorální ponesimod.

Roztroušená skleróza postihuje převážně ženy; v posledních čtyřech desetiletích se poměr výskytu u žen a mužů zvýšil přibližně na 2:1–3:1 (Koch-Henriksen et Magyari, 2021). Nemoc je nejčastěji diagnostikována ve věku mezi 20 a 45 lety, kdy jsou pro mnoho lidí důležité úvahy o plánování rodiny. Většina žen s RS může mít bezpečné těhotenství a zdravé děti. Neurologové a pacienti často spoléhají na relativní ústup aktivity roztroušené sklerózy během těhotenství (Confavreux et al., 1998). Imunologické změny v těhotenství však nestačí k ochraně žen, které vysadí DMD (Disease Modifying Drug), jako je natalizumab nebo fingolimod, před závažnou reaktivací onemocnění (Alroughani et al., 2018). Důležité je, že riziko relapsu po porodu se v posledních letech snížilo, přičemž v moderních kohortách (od roku 2010) a v historických kohortách (před rokem 2004) došlo k relapsu během 3 měsíců po porodu u 14 %, resp. 31 % žen (Confavreux et al., 1998; Dobson et al., 2020).

Proaktivní diskuze s ženami a jejich rodina je nezbytná a vyžaduje pečlivou rozvahu. Cílem je dosáhnout optimální rovnováhy mezi riziky pozastavení léčby RS a zamezením nežádoucích účinků DMD na plod. Tato rovnováha není u všech žen stejná vzhledem k heterogenitě aktivity onemocnění a rozdílným profilům DMD v období kolem těhotenství. V posledních letech byly publikovány odhady rizik u moderních kohort (z roku 2010 a novějších) těhotných

žen s RS s různou expozicí DMD a také rostoucí množstvím údajů o bezpečnosti expozice lékům během těhotenství i kojení (Alroughani et al., 2018; Yeh et al., 2021).

Nezdá se, že by RS přímo ovlivňovala plodnost (Kopp et al., 2022). V letech před a po stanovení diagnózy byla u žen s RS pozorována nižší míra těhotenství a porodnosti než u věkově srovnatelných osob bez RS, což pravděpodobně odráží fyzický a psychologický dopad časné RS (Hotchens et al., 2020). Jiné studie prokázaly mírný nárůst porodnosti u osob s RS v průběhu času; jednou z hypotéz je, že rostoucí dostupnost DMD mění reprodukční chování. U mužů ukázala rozsáhlá studie vazeb potenciální souvislost mezi mužskou neplodností a zvýšeným rizikem RS (Glazer et al., 2018).

Co se týče hormonální antikoncepce, studie uvádějí rozporuplné výsledky týkající se vlivu užívání perorální antikoncepce na riziko vzniku RS. Přesto není konzistentně uváděna žádná souvislost mezi užíváním perorální antikoncepce a následným zvýšeným rizikem RS (Hellwig et al., 2016). Užívání perorální antikoncepce před nebo po rozvoji klinicky izolovaného syndromu nemá významný vliv na riziko konverze na RS nebo na rozvoj postižení (Otero-Romero et al., 2022).

RS by neměla mít vliv na management porodu, kromě úvah souvisejících s postižením a případně únavou. Ačkoli ženy s RS mají vyšší míru indukce porodu, elektivního císařského řezu a malé velikosti novorozence vzhledem ke gestačnímu věku než těhotné ženy bez roztroušené sklerózy, neexistují žádné důkazy o zvýšeném riziku jiných nepříznivých výsledků u novorozenců (Andersen et al., 2021). Únava byla zaznamenána jako limitující faktor pro vaginální porod (Biringer et al., 2021). Epidurální anestezie nebo způsob

porodu nejsou spojeny se zvýšenou mírou recidivy v poporodním období (Harazim et al., 2018).

S pacientkou byl diskutován vliv těhotenství a porodu na dlouhodobý průběh RS. Byla probrána potenciální závažná rizika pro plod a potřeba účinné antikoncepce během léčby ponesimodem. Jelikož od ukončení léčby trvá přibližně jeden týden, než se ponesimod z těla vyloučí, potenciální riziko pro plod může přetrvávat a žena musí během této doby používat účinnou antikoncepci.

Ponesimod neměl žádný vliv na fertilitu samic a samic potkanů při plazmatických expozicích až přibližně 18 a 31násobných (u samic a samic, v uvedeném pořadí) oproti plazmatickým expozicím u lidí při doporučené humánní dávce 20 mg/den. Pokud se ponesimod podával perorálně březím potkanům během období organogeneze, došlo k závažnému zhoršení embryofetálního přežití, růstu a morfologického vývoje. Byly rovněž pozorovány teratogenní účinky s velkými abnormalitami na skeletu a na viscerálních orgánech. Pokud se ponesimod během období organogeneze perorálně podával březím králíků, byl zaznamenán lehký vzestup poimplantačních ztrát a náleží na plodech (viscerálních a na skeletu).

Rychlá eliminace ponesimodu a reverzibilita jeho účinku na hladinu lymfocytů umožňují rychlý návrat normální funkce imunitního systému. V průběhu klinických studií bylo zaznamenáno 19 případů těhotenství u pacientek s RS při léčbě ponesimodem. U 6 případů byl zaznamenán normální výsledek těhotenství, v 8 případech následovalo umělé přerušování těhotenství a 3 těhotenství byla ukončena spontánním potratem. Z těchto 11 případů potratů byly fetální abnormality neznámé u 10 případů a u jedno-

ho byla reportována benigní mola hydatidóza. Ženy by neměly otěhotnět do jednoho týdne po vysazení ponesimodu.

Ačkoli je ponesimod vysoce vázán v mateřské plazmě a je nepravděpodobné, že by se ve velkém množství dostal do mateřského mléka, je pro kojene dítě potenciálně toxický. Vzhledem k tomu, že s ponesimodem během kojení nejsou žádné publikované zkušenosti, je doporučeno vyhnout se jeho užívání během kojení (SPC Ponvory).

S pacientkou bylo rovněž pohovořeno o účinnosti ponesimodu. Ten je řazen mezi vysoce účinné léky ovlivňující průběh roztroušené sklerózy (HET – High Efficacy Treatment). Jeho účinnost byla potvrzena multicentrickou randomizovanou studií fáze III OPTIMUM (Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis). Účinek ponesimodu v denní dávce 20 mg byl porovnáván s teriflunomidem podávaným v denní dávce 14 mg. Roční počet relapsů během studie byl významně nižší u pacientů léčených ponesimodem: 0,202 (95 % interval spolehlivosti [CI] 0,173–0,235) ve srovnání se skupinou léčenou teriflunomidem (0,290; 95 % CI 0,254–0,331; poměr četnosti výskytu [RR] 0,695;  $p < 0,001$ ) (Kappos et al., 2021).

## Závěr

Uvedená kazuistika představuje jednu z léčebných možností u pacientek s relabující-remitující formou RS. Uvádí pacientku ve fertilním věku, která byla pro RS léčena glatiramerem acetátem a následně ponesimodem z důvodu nežádoucích lokálních reakcí způsobených injekční léčbou. Ponesimod představuje inovativní léčebnou možnost pro pacienty s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy. Jeho eliminační poločas při perorálním podání je přibližně 33

hodin, navíc k návratu hladiny lymfocytů k normálnímu rozsahu dochází během jednoho týdne po ukončení léčby. Ženy ve fertilním věku musí během léčby ponesimodem a nejméně jeden týden po jejím skončení používat účinnou anti-

koncepti. Léčba ponesimodem se musí ukončit nejméně jeden týden před pokusem o početí. Pacientka neplánuje v dohledné době těhotenství a považuje přínos léčby za jednoznačný oproti možným rizikům.

### LITERATURA

1. Andersen JB, Kopp TI, Sellebjerg F, Magyari M. Pregnancy-Related and Perinatal Outcomes in Women With Multiple Sclerosis: A Nationwide Danish Cross-sectional Study. *Neurol Clin Pract.* 2021 Aug;11(4):280-290.
2. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology.* 2018 Mar 6;90(10):e840-e846.
3. Biringir K, Sivak S, Sivakova J, et al. Fatigue as the limiting factor for vaginal birth in patients with multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2021 Aug 28;42(4):222-228.
4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):285-91.
5. Dobson R, Jokubaitis VG, Giovannoni G. Change in pregnancy-associated multiple sclerosis relapse rates over time: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102241.
6. Glazer CH, Tøttenborg SS, Giwercman A, et al. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Mult Scler.* 2018 Dec;24(14):1835-1842.
7. Harazim H, Štourač P, Janků P. Obstetric anesthesia/analgesia does not affect disease course in multiple sclerosis: 10-year retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2018 Sep;8(9):e01082.
8. Hellwig K, Chen LH, Stanczyk FZ, Langer-Gould AM. Oral Contraceptives and Multiple Sclerosis/Clinically Isolated Syndrome Susceptibility. *PLoS One.* 2016 Mar 7;11(3):e0149094.
9. Houtchens MK, Edwards NC, Hayward B, et al. Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102541.
10. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558-567.
11. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2021 Nov;17(11):676-688.
12. Kopp TI, Pinborg A, Glazer CH, Magyari M. Women with female infertility seeking medically assisted reproduction are not at increased risk of developing multiple sclerosis. *Hum Reprod.* 2022 May 30;37(6):1324-1333.
13. Otero-Romero S, Carbonell-Mirabent P, Midaglia L, et al. Oral contraceptives do not modify the risk of a second attack and disability accrual in a prospective cohort of women with a clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022 May;28(6):950-957.
14. Rosas-Ballina M, Wooller A, Jones R, et al. Fetal exposure with ponesimod treatment across clinical development studies [abstract P080]. *Mult Scler.* 2022;28(1 suppl):56.
15. SPC PONVORY. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158588/anx\\_158588\\_cs.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158588/anx_158588_cs.pdf).
16. Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. *Mult Scler Int.* 2019;2019:7151685.
17. Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, et al. MSBase Study Group. Natalizumab, Fingolimod and Dimethyl Fumarate Use and Pregnancy-Related Relapse and Disability in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Jun 15;96(24):e2989-e3002.

# Ponesimod v léčbě aktivní formy relabující roztroušené sklerózy: kazuistika s hepatálními nežádoucími účinky

**MUDr. Mgr. Matouš Rous, MUDr. Zuzana Rous, Ph.D.**

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Prezentovaná kazuistika popisuje případ pacientky s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RR-RS), u níž došlo k progresi onemocnění navzdory předchozí terapii chorobu modifikujícími přípravky první linie. Po selhání této léčby byla zvolena terapie ponesimodem – selektivním modulátorem sfingosin-1-fosfátového receptoru. Léčba vedla k dlouhodobé klinické i radiologické stabilizaci bez výskytu relapsů či progresu nálezu na magnetické rezonanci. V úvodních měsících se objevila asymptomatická elevace jaterních enzymů, která byla úspěšně zvládnuta režimovými opatřeními a hepatoprotektivní terapií, a to bez nutnosti přerušení léčby. Kazuistika potvrzuje účinnost a dobrou snášenlivost ponesimodu u pacientů s aktivní formou RS a podtrhuje jeho přínos zejména u těch, kteří preferují perorální podání a méně frekventované návštěvy specializovaného centra.

**Klíčová slova:** ponesimod, roztroušená skleróza, účinnost, bezpečnost, hepatopatie.

## Ponesimod in the treatment of active relapsing multiple sclerosis: a case report with hepatic adverse effects

This case report describes a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) who experienced disease progression despite prior treatment with first-line disease-modifying therapies. Following treatment failure, ponesimod – a selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator – was initiated. The therapy resulted in long-term clinical and radiological stabilization, with no further relapses or progression on magnetic resonance imaging. During the initial months of treatment, asymptomatic elevation of liver enzymes occurred but was successfully managed through lifestyle adjustments and hepatoprotective therapy,

---

MUDr. Mgr. Matouš Rous

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Neurologická klinika FN Olomouc  
matous.rous@fnol.cz

---

**without the need to discontinue treatment. This case supports the efficacy and good tolerability of ponesimod in patients with active MS, particularly in those who prefer oral administration and less frequent visits to specialized care center.**

**Key words: ponesimod, multiple sclerosis, efficacy, safety, hepatopathy.**

## Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je nejčastější neurologické onemocnění způsobující invaliditu u mladých dospělých (Walton et al., 2020). Její etiopatogeneze a klinický průběh jsou výsledkem komplexní interakce zánětlivých procesů, demyelinizace a neurodegenerace, přičemž dominance jednotlivých mechanismů se liší v závislosti na stadiu nemoci a věku pacienta (Compston et al., 2008).

Diagnóza RS vychází z McDonaldových kritérií, která zohledňují klinické symptomy s nálezem magnetické rezonance (zejména lézemi v bílé hmotě mozku a míchy) a analýzou mozkomíšního moku, včetně průkazu intratékální syntézy oligoklonálních páسů imunoglobulinů.

Onemocnění se typicky manifestuje mezi 20. a 40. rokem života a postihuje ženy 2–4× častěji než muže (Walton et al., 2020). RS významně ovlivňuje kvalitu života pacientů, a to jak v osobní, tak v profesní rovině. Průběh onemocnění je často nepředvídatelný a může zahrnovat různý stupeň fyzické disability, kognitivních dysfunkcí, únavy i psychických obtíží (Goris et al., 2022).

## Kazuistika

Pacientka narozená v roce 1987 zaznamenala první příznaky roztroušené sklerózy v květnu 2015. Klinické obtíže zahrnovaly poruchu vizu na levém oku ve smyslu zamlženého vidění, poruchu barvocitu a retrobulbární bolest. Oftalmologickým vyšetřením bylo vysloveno

podezření na retrobulbární neuritidu levého oka (RBN OS) a pacientka byla odeslána k hospitalizaci na spádové neurologické oddělení. Při přijetí byla v neurologickém nálezem přítomna kvadruhyperreflexie, ostatní nález byl v normě. Vizualní evokované potenciály byly v mezích normy. Magnetická rezonance mozku prokázala vícečetná ložiska v periventrikulární a juxtakortikální bílé hmotě s morfologií typickou pro RS. Vyšetření mozkomíšního moku potvrdilo přítomnost intratékální oligoklonální syntézy všech tříd imunoglobulinů bez korelátu v séru. Na základě klinického obrazu a paraklinických nálezů byla stanovena diagnóza klinicky izolovaného syndromu (CIS). Pacientka byla залéčena intravenózní aplikací metylprednisolonu v celkové dávce 5 g a následně odeslána do našeho RS centra.

Při první návštěvě našeho RS centra v červnu 2015 byl v neurologickém nálezem přítomen obraz kvadruhyperreflexie s absencí břišních kožních reflexů, ostatní nález byl topicky negativní. EDSS skóre (Expanded Disability Status Scale), které hodnotí závažnost postižení u pacientů s RS, bylo 1,0. Byla doplněna magnetická rezonance krční míchy s normálním nálezem a vyšetření OCT (optická koherentní tomografie), které prokázalo mírné snížení tloušťky vrstvy RNFL (retinal nerve fibre layer, vrstva nervových vláken sítnice) v horním temporálním kvadrantu levého oka, korelující s proběhlou RBN OS. Sérologické vyšetření protilátek proti aquaporinu-4 bylo negativní. Pacientka neudávala jiná závažná onemocnění

a rodinná anamnéza byla negativní ve vztahu k neurologickým chorobám.

Na základě dosavadních nálezů byla potvrzena diagnóza CIS a zahájena diskuze o možnostech léčby chorobu modifikujícími léky (DMD). Vzhledem k omezeným terapeutickým možnostem dostupným v roce 2015 a s ohledem na přání pacientky otěhotnět v horizontu 2–3 let byl zvolen glatiramer acetát, jehož užívání bylo zahájeno v červenci 2015.

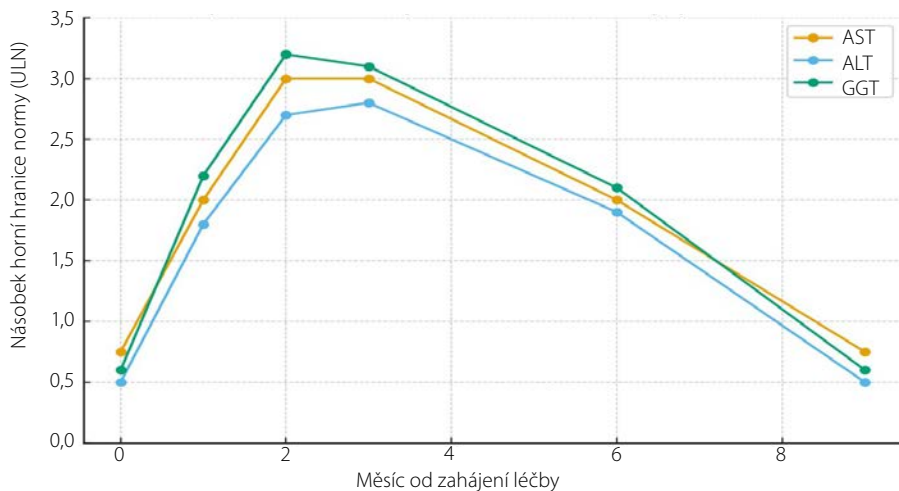
V dubnu 2016 prodělala pacientka postinfekční ataku nemoci s lehkou levostrannou hemiparézou, která byla úspěšně zaléčena intravenózním methylprednisolonem v celkové dávce 5 g. Kontrolní magnetická rezonance prokázala jedno nové ložisko periventrikulárně a dvě ložiska v juxtakortikální oblasti. S ohledem na přetrvávající aktivitu onemocnění a progresi nálezu na MR byla léčba změněna na vysokodávkovaný interferon beta-1a, podávaný 3x týdně subkutánně. Tato léčba byla pacientkou tolerována a pokračovala až do léta 2020, s jediným přerušením v roce 2018 z důvodu gravidity. Pacientka porodila zdravou dceru spontánně v termínu a po dobu tří měsíců ji kojila. V létě 2020 si pacientka začala stěžovat na nežádoucí účinky ve formě chřipkových příznaků po každé aplikaci interferonu, přetrvávajících i přes podávání nesteroidních antiflogistik, a rovněž na lokální kožní reakce v místě vpichu. Kontrolní MR vyšetření neprokázalo známky aktivity onemocnění. Vzhledem k dobré kontrole nemoci, intoleranci stávající léčby a tomu, že pacientka neplánovala další těhotenství, byla zvolena změna terapie v rámci stávající léčebné linie na perorální teriflunomid.

V březnu 2022 prodělala pacientka další klinickou ataku onemocnění, opět charakteru

lehké levostranné hemiparézy. Byla přeléčena intravenózní aplikací methylprednisolonu v celkové dávce 5 g. Kontrolní magnetická rezonance mozku odhalila dvě nová ložiska v periventrikulární oblasti a jedno nové ložisko juxtakortikálně. S ohledem na přetrvávající klinickou i radiologickou aktivitu onemocnění byla doporučena eskalace léčby na DMD s vyšší účinností. Vzhledem k trvalému bydlišti pacientky přibližně 50 km od RS centra preferovala režim s nižší frekvencí návštěv. Na základě těchto okolností byla zvolena léčba ponesimodem, která byla zahájena v květnu 2022 při EDSS skóre 1,5. V rámci předléčebného bezpečnostního screeningu byly stanoveny mimo jiné hodnoty jaterních enzymů (AST, ALP, GGT) a hladina bilirubinu – všechny hodnoty byly v normě.

Terapie ponesimodem byla od počátku dobře tolerována. Přibližně jeden měsíc po zahájení léčby však došlo k elevaci jaterních enzymů (AST, ALP, GGT) na dvojnásobek horní hranice normy. Pacientce byla doporučena abstinence pití alkoholu a byla nasazena hepatoprotektivní léčba Silymarinem AL v dávce 150 mg denně. Při kontrolním odběru po měsíci byly jaterní enzymy zvýšeny přibližně na trojnásobek normálních hodnot. Po konzultaci s hepatologem byly doplněny laboratorní testy na virové hepatitidy a sonografie břicha – vše s negativním či normálním nálezem. Dávka Silymarinu AL byla navýšena na 300 mg denně. Po dalším měsíci došlo ke stagnaci hodnot jaterních enzymů. Pacientka neudávala žádné subjektivní obtíže, přála si pokračovat v léčbě, dodržovala jaterní dietu. Dávka Silymarinu AL byla zvýšena na 600 mg denně. Následně došlo k postupnému poklesu hladin jaterních enzymů. Přibližně šest měsíců po

**Graf 1.** Průběh jaterních enzymů (AST, ALT, GGT) během léčby ponesimodem



zahájení léčby byly hodnoty jaterních enzymů sníženy na dvojnásobek normy (Graf 1). Kontrolní magnetická rezonance byla bez známek progresse. Dávka Silymarinu AL byla redukována zpět na 150 mg denně. K normalizaci hladin jaterních enzymů došlo až 9 měsíců od zahájení terapie, v únoru 2023. Od této doby pacientka přestala dodržovat jaterní dietu a vysadila hepatoprotektivní terapii. Při následujících kontrolách byly hodnoty jaterních enzymů stabilní, s ojedinělými mírnými elevacemi, které nikdy nepřesáhly dvojnásobek normy.

Léčba ponesimodem je pacientkou dlouhodobě dobře tolerována, bez klinických atak či známek progresse onemocnění v neurologickém ani MR nálezu (Obr. 1). Pacientka je s léčbou spokojena a vede plnohodnotný život.

## Diskuze

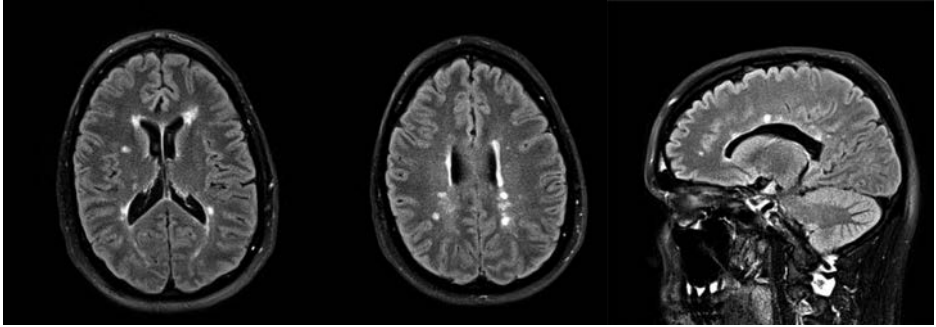
Ponesimod, selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR), představuje

významný pokrok v léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy (Chun et al., 2020). Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici migrace T a B lymfocytů z lymfatických uzlin, čímž dochází k redukcí imunitního zánětu v centrálním nervovém systému – klíčovém patologickém procesu u RS (Pérez-Jeldres et al., 2021).

V prezentované kazuistice byl ponesimod zvolen jako lék s vyšší účinností u pacientky s přetrvávající aktivitou onemocnění navzdory předchozí DMD terapii. Při výběru vhodné léčby byly zvažovány různé možnosti s ohledem na efektivitu, bezpečnostní profil a preference pacientky. Vzhledem k trvalému bydlišti pacientky ve vzdálenosti přibližně 50 km od RS centra byl kladen důraz na volbu terapie s nižší frekvencí návštěv. Ponesimod se ukázal jako vhodná volba díky své účinnosti, perorální formě podání a jednoduššímu režimu sledování.

Dalším faktorem, který může ovlivnit volbu eskalační terapie u pacientek s RS, jsou jejich

**Obr. 1.** Nález na posledním MR vyšetření zobrazující ložiska demyelinizace (hypersignální změny ve FLAIR sekvenci v rovinách transverzální a sagitální)



reprodukční plány. U žen v reprodukčním věku je při rozhodování nutné zohlednit bezpečnost léčby během těhotenství a kojení, stejně jako doporučenou délku wash-out periody při plánované graviditě. Ponesimod není indikován během těhotenství a u pacientek s plánovanou graviditou je proto vhodné individuálně zvážit alternativní léčebné postupy. V prezentovaném případě pacientka další těhotenství neplánovala, což umožnilo bezpečné zahájení léčby ponesimodem.

Co se týče snášenlivosti, pacientka léčbu tolerovala velmi dobře. Přestože mezi časté nežádoucí účinky ponesimodu patří infekce horních cest dýchacích a elevace jaterních enzymů (Coyle et al., 2024), u naší pacientky došlo k poměrně významnému, avšak asymptomatickému zvýšení jaterních enzymů v prvních měsících léčby. Tento stav byl úspěšně zvládnut pomocí dietních opatření a hepatoprotektivní terapie, bez nutnosti přerušení léčby.

Úspěšná stabilizace onemocnění v této kazuistice dokládá terapeutický potenciál ponesimodu u pacientů s aktivní formou RS, kteří vykazují známky progresu navzdory DMD terapii

se střední účinností. Studie OPTIMUM prokázala, že ponesimod snižuje roční míru relapsů (ARR) o 30,5 % ve srovnání s teriflunomidem (Kappos et al., 2021), což dokládá jeho vyšší účinnost v kontrole aktivity nemoci. V prezentovaném případě vedla léčba ponesimodem ke klinické i radiologické stabilizaci RS, včetně zvládnutí přechodné elevace jaterních enzymů režimovými opatřeními, což potvrzuje jeho schopnost zpomalit progresi nemoci (Roy et al., 2021). Tato kazuistika tedy podporuje účinnost a bezpečnost ponesimodu jako vysoce účinné léčby pro pacienty s aktivní RS, kteří preferují perorální podání a méně časté návštěvy zdravotnického zařízení. Vzhledem k tomu, že ponesimod byl schválen pro léčbu relabující-remitující RS teprve v roce 2021 (Peterka et Potužník, 2023), jsou nadále potřebná dlouhodobá data potvrzující jeho účinnost a bezpečnost v klinické praxi.

## Závěr

Léčba ponesimodem se v této kazuistice ukázala jako účinná a dobře tolerovaná volba u pacientky s aktivní relabující-remitující formou roztroušené sklerózy. Klinická stabilita,

absence atak či progresu magnetickorezonančních nálezů svědčí o schopnosti ponesimodu zajišťovat dlouhodobou kontrolu nad průběhem onemocnění. Výhodou je rovněž perorální forma podání a nízká frekvence nutných návštěv RS centra, což z něj činí vhodnou volbu pro pacienty preferující komfortní a flexibilní léčebný režim.

### LITERATURA

1. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy for multiple sclerosis: differential downstream receptor signalling and clinical profile effects. *Drugs*. 2020;81(2):207-231. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
3. Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: a practical review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(4):842-855. <https://doi.org/10.1002/acn3.52017>.
4. Goris A, Vandeborgh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):830-842. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00255-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00255-1)
5. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM study. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>.
6. Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis. *Drugs*. 2021;81(9):985-1002. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01528-8>.
7. Peterka M, Potužník P. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in the treatment of early phase multiple sclerosis. *Neurol. praxi*. 2023;24(5):360-366. <https://doi.org/10.36290/neu.2023.064>.
8. Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(4):385-402. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00798-w>.
9. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841.
10. Wiendl H, Hauser S, Nicholas J, et al. Longer-term safety and efficacy of ofatumumab in people with relapsing multiple sclerosis for up to 6 years (P9-6.010). *Neurology*. 2024;102(17 Suppl. 1). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000205570>.

# Včasná léčba aktivní roztroušené sklerózy ponesimodem vede k dlouhodobé stabilizaci nemoci

**MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.**

Neurologická klinika a Centrum neurovřed 1. LF UK a VFN v Praze

Ponesimod je indikován k léčbě aktivní roztroušené sklerózy u dospělých pacientů. Působí jako selektivní agonista a funkční antagonist S1PR1, který zabraňuje lymfocytům vystoupit z lymfatických uzlin a vytvářet zánět v CNS. Jeho účinnost byla ověřena ve dvou randomizovaných klinických studiích. Náš soubor zahrnuje 13 a 10 pacientů, kteří se zúčastnili studií fáze II a III a po jejich ukončení byli léčeni komerčním ponesimodem. Pacienti byli sledováni po dobu až 15 a 9 let, v průměru 13,7 a 8,5 roku. Léčba ponesimodem vedla ke snížení aktivity nemoci v prvním roce o 83 a 87 % ve fázi II a III a udržela se na velmi nízké průměrné hodnotě 0,153, resp. 0,12 relapsu za rok po dobu sledování. EDSS zůstalo stabilní po celou dobu sledování u 6 pacientů u každé skupiny (tj. u 46 a 60 %) a 4 pacienti z první a 3 ze druhé skupiny (39 a 30 %) neměli během celé doby léčby žádné známky klinické aktivity nemoci.

**Klíčová slova:** ponesimod, relaps-remitentní roztroušená skleróza, včasná léčba, sfingosin-1-fosfát, agonista S1PR.

## Early treatment of active multiple sclerosis with ponesimod leads to long-term disease stabilization

Ponesimod is indicated for the treatment of active multiple sclerosis (MS) in adult patients. It acts as a selective agonist and functional antagonist of sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1), preventing lymphocyte egress from lymph nodes and thereby reducing central nervous system (CNS) inflammation. Its efficacy and safety have been demonstrated in two randomized clinical trials. Our cohort included 13 and 10 patients who participated in phase II and phase III clinical studies and subsequently continued treatment with commer-

---

MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum neurovřed 1. LF UK a VFN v Praze

Veronika.Ticha@vfn.cz

---

cial ponesimod. Patients were followed for up to 15 and 9 years, with an average follow-up duration of 13.7 and 8.5 years, respectively. Ponesimod therapy resulted in a reduction of disease activity during the first year by 83 % and 87 % in phase II and III cohorts, respectively. The mean annualized relapse rate (ARR) remained very low throughout the observation period, at 0.153 and 0.12 relapses per year. Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores remained stable in six patients from each group (46 % and 60 %), while four patients in the first group and three in the second (39 % and 30 %) showed no signs of clinical disease activity during the entire treatment period.

**Key words:** ponesimod, relapsing-remitting multiple sclerosis, early treatment, sphingosine-1-phosphate, S1PR agonist.

### Úvod

Do stále se rozšiřujícího spektra léků indikovaných k terapii roztroušené sklerózy (RS) patří i skupina tzv. agonistů receptorů pro sfingosin-1-fosfát (S1PR).

Přirozený sfingosin-1 fosfát (S1P) je extracelulární signální molekula, která se váže na pět podtypů receptorů S1PR1–5 přítomných na mnoha orgánových systémech včetně imunitního systému, centrálního nervového systému (CNS) a kardiovaskulárního systému (Chun et al., 2021). Signální cesta S1P hraje důležitou roli v různých tělesných procesech, jako například angiogenezi, buněčném růstu a přežívání, vývoji nervového systému, funkci buněk CNS a migraci imunitních buněk (Pyne et al., 2017).

Účinek modulátorů S1PR je zprostředkován funkčním antagonismem, neboť jejich dlouhodobé podávání vede k rychlé internalizaci a degradaci receptorů pro S1P, a tedy zablokování této signální cesty. Odlišná afinita jednotlivých modulátorů k různým podtypům S1PR je příčinou různého spektra vedlejších účinků těchto léků a jejich rozdílná farmakokinetika a farmakodynamika má za následek rozdílnou dobu nástupu jejich účinku a také délku přetrvávajícího efektu po jejich vysazení.

Prvním z této skupiny perorálních léků, který byl uvedený na trh v ČR v roce 2012, byl neselektivní S1PR agonista fingolimod. Po něm následoval selektivní S1PR1,5 agonista siponimod a od roku 2022 je u nás dostupný selektivní S1PR1 agonista ponesimod. Posledním v řadě modulátorů S1PR je také selektivní S1PR1,5 agonista ozanimod.

V České republice je ponesimod zařazen mezi léky první volby s širokými úhradovými kritérii – je hrazen u dospělých pacientů s relabující-remitentní RS s invaliditou nepřesahující skóre 5,0 EDSS, pokud je přítomná vysoká aktivita choroby (1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky) (On-line – SÚKL).

### Mechanismus účinku

Ponesimod je selektivní agonista a funkční antagonist a podtypu 1 S1PR a jeho mechanismus účinku v léčbě roztroušené sklerózy spočívá především v zablokování výstupu lymfocytů z lymfatických uzlin. Ponesimod v tomto smyslu ovlivňuje zejména centrální paměťové T-lymfocyty včetně autoagresivních T-lymfocytů, ale i B-lymfocyty, které tak nemohou dosáhnout

tkáně centrálního nervového systému jako svého cílového orgánu a podporovat v něm autoimunitní zánět. Kromě toho také prostřednictvím degradace S1PR1 potlačuje diferenciaci T-lymfocytů mj. na Th17 buňky, které jsou považovány za hlavní subpopulaci efektorových buněk udržujících zánět ve tkáni centrálního nervového systému při RS (2). Při léčbě ponesimodem dochází k rychlému poklesu hladin lymfocytů v periferní krvi a vzhledem k jeho krátkému poločasu 33 hodin se normalizují počty lymfocytů v periferní krvi již do 7 dnů po jeho vysazení (Baldin et Lugaresi, 2020).

### **Přímý účinek v CNS**

Kromě lymfocytů je S1PR1 exprimován také na oligodendrocytárních prekurzorových buňkách (OPC) a může proto ovlivňovat remyelinizaci tkáně CNS postižené demyelinizačním onemocněním. Na myších modelech kuprizonem indukované demyelinizace bylo prokázáno, že léčba ponesimodem vedla oproti placebo ke zlepšení pracovní paměti, zkrácení latence zrakových evokovaných potenciálů a zvýšení kvantity myelinového bazického proteinu v corpus callosum, cortexu a hippocampu jako známky zesílené remyelinizace (Willems et al., 2024). Ponesimod také podporoval diferenciaci a vyzrání oligodendrocytárních prekurzorových buněk směrem ke zralým oligodendrocytům jako klíčový krok k iniciaci remyelinizace (Kihara et al., 2022).

### **Klinické studie s ponesimodem**

Účinnost a bezpečnost léčby ponesimodem byla ověřena ve dvou randomizovaných klinických studiích fáze II a III.

Studie fáze II zahrnovala 464 pacientů s relaps-remitentní RS s EDSS do 5,5 včetně. Pacienti byli randomizováni do čtyř skupin – placebo, 10, 20 a 40 mg ponesimodu denně po dobu 24 týdnů. Primárním cílem studie byl počet nových gadolinium enhancujících lézí, který poklesl u skupiny léčené 20 mg ponesimodu o 83 % a u pacientů léčených 10 a 40 mg o 43 na 77 % oproti placebo (6). Roční četnost potvrzených relapsů poklesla u skupiny léčené 20 mg o 37 %, u skupiny s 10 mg o 21 % a u skupiny léčené 40 mg denně o 52 % proti placebo. Na konci studie ve 24. týdně byl pozorován mírný nárůst objemu mozkové hmoty u všech tří skupin léčených ponesimodem (o 0,02, 0,05 a 0,23 % na léčbě 10, 20 a 40 mg), u placebové skupiny se naopak za 24 týdnů studie snížil objem mozku v průměru o 0,26 %. Počet leukocytů v periferní krvi poklesl o 50–69% oproti výchozím hodnotám na léčbě ponesimodem a po vysazení ponesimodu se hladiny upravily do 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla úzkost, závrať, dušnost, zvýšení ALT, chřipka a nespavost. U 2 % pacientů byla po podání první dávky 10 mg ponesimodu pozorována bradykardie, u 1,2 % A-V blok I. a u 0,9 % A-V blok II. stupně. Sedm pacientů (z toho 6 ve skupině s 40 mg ponesimodu) ukončilo léčbu v důsledku dušnosti během prvních 2 týdnů studie a také byl pozorován průměrný pokles vitální kapacity plic na konci studie o 5, 6 a 10 % u pacientů léčených 10, 20 a 40 mg ponesimodu oproti 0,6 % poklesu u placebové skupiny (Olsson et al., 2014).

Výsledky extenze této studie až do téměř 10letého sledování (7,95 roku v průměru) byly publikovány v roce 2022 (Freedman et al., 2022). Lepší klinická účinnost dávky 20 mg oproti 10 mg ponesimodu denně a lepší tolerance 20 mg opro-

**Tab. 1.** Demografické údaje

	Fáze II	Fáze III OPTIMUM
Počet zařazených pacientů / n	13	10
■ Ženy n (%)	8 (62)	5 (50)
■ Muži n (%)	5 (38)	5 (50)
Věk při zahájení léčby / roky ± SD	30,3 ± 7,7	39,6 ± 5,4
■ Medián	29,2	41,7
■ Min; Max	20; 45,8	28,5; 44,9
Trvání nemoci od prvních příznaků / roky ± SD	3,3 ± 2,7	6,8 ± 6,3
■ Medián	1,9	4,8
■ Min; Max	0,6; 7,9	0,2; 20,7
Vstupní EDSS	1,65	2,45
■ Medián	1,50	2,50
Roční četnost relapsů		
■ 2 roky (r -2 až -1) před zahájením léčby	1,00	0,50
■ 1 rok (r -1 až 0) před zahájením léčby	1,39	1,60
Průměrná doba sledování / roky	13,7	8,5
Předchozí léčba DMD / n	1	2

ti dávce 40 mg denně vedly k tomu, že všichni pacienti byli během extenze studie postupně převedeni na dávku 20 mg denně. Roční četnost relapsů zůstala nízká (0,154 relapsu za rok v průměru) a 64 % pacientů neprodělalo žádný relaps během celé doby sledování. Neobjevila se žádná nová bezpečnostní rizika léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby, který vedl k jejímu ukončení, byla dušnost a elevace ALT.

Klinická studie fáze III OPTIMUM, která ve své základní části porovnávala účinnost a bezpečnost ponosimodu vůči teriflunomidu, prokázala snížení roční četnosti relapsů o 30 % (0,20 vs. 0,29) a snížení počtu aktivních lézí na magnetické rezonanci o 56 % u skupiny léčené ponosimodem oproti teriflunomidu (Kappos et al., 2021). Ponesimod také prokázal vyšší účinnost na příznaky únavy hodnocené dotazníkem a o 17 % oproti teriflunomidu snížil riziko 12týdenní potvrzené progresse. Během léčby nebyla zaznamenána žádná závažná kardiovaskulární příhoda a v souvislosti

s první dávkou léku nebyla pozorována závažnější A-V blokáda než I. stupně.

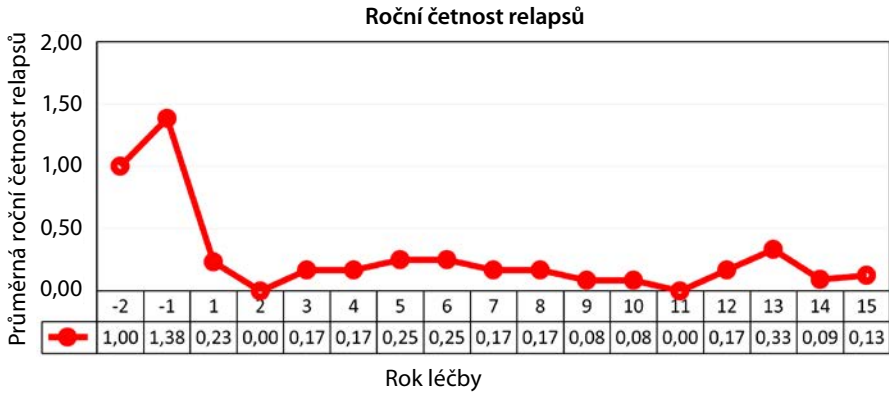
Potenciální kardiovaskulární nežádoucí účinky tak byly postupnou titrací léku do cílové dávky 20 mg během prvních 10 dnů léčby minimalizovány. Výsledky dlouhodobé extenze, která trvala v průměru 8,2 roku, ukázaly dlouhodobé snížení četnosti relapsů na průměrnou hodnotu 0,143 relapsu za rok a stabilní hodnoty EDSS v průběhu sledování. 56,7 % pacientů neprodělalo během extenze studie žádný relaps.

### Vlastní soubor

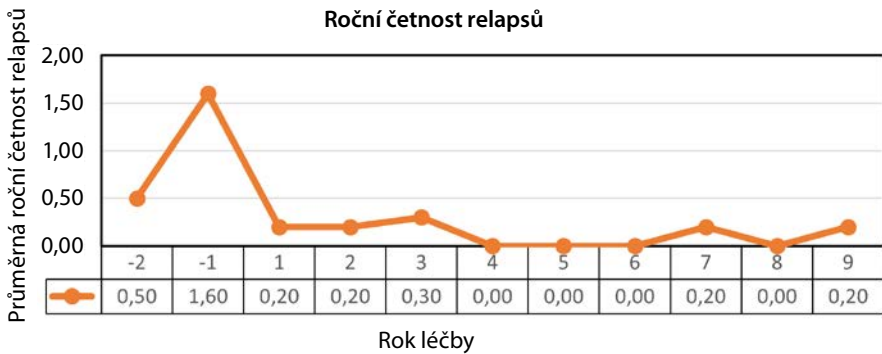
Náš vlastní soubor tvoří dvě skupiny pacientů, kteří se zúčastnili fáze II a III klinických studií s ponosimodem. Po ukončení extenzí obou klinických studií na konci roku 2022 byli pacienti převedeni na komerční léčbu Ponvory.

Do fáze II jsme zařadili 13 pacientů, 8 žen a 5 mužů a do fáze III studie OPTIMUM bylo zařazeno 10 pacientů, 5 žen a 5 mužů. 8 ze 13 pacientů

**Graf 1.** Fáze II – roční četnost relapsů



**Graf 2.** Fáze III – roční četnost relapsů

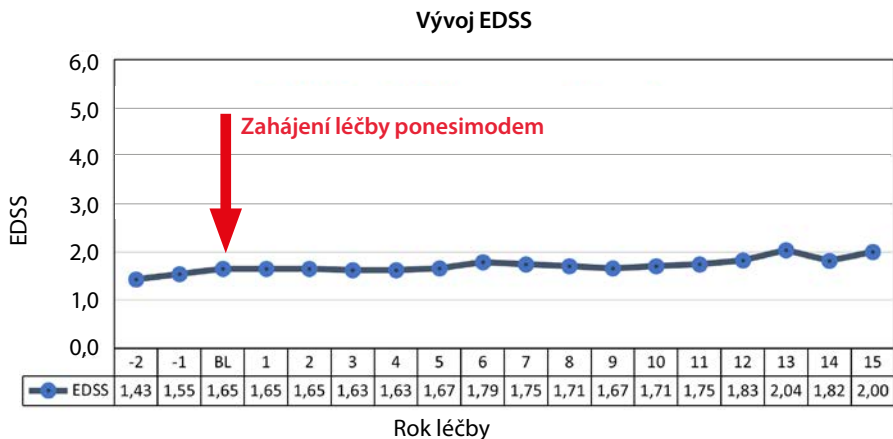


z fáze II a 9 z 10 pacientů z fáze III je dosud léčeno ponesimodem. Dva pacienti z každé skupiny byli již léčeni imunomodulačními nebo imunosupresivními léky před vstupem do studie. Průměrný věk pacientů byl při vstupu do fáze II studie  $30,3 \pm 7,7$  let a do fáze III  $39,6 \pm 5,4$  (medián 29,2 a 41,7 let) a doba trvání jejich nemoci od prvních příznaků byla  $3,3 \pm 2,7$  a  $6,8 \pm 6,3$  roku (medián 1,9 a 4,8 roku). Průměrné EDSS při vstupu do studie bylo 1,65 a 2,45. Dva roky před vstupem do studie měli pacienti z fáze II průměrnou roční četnost relapsů

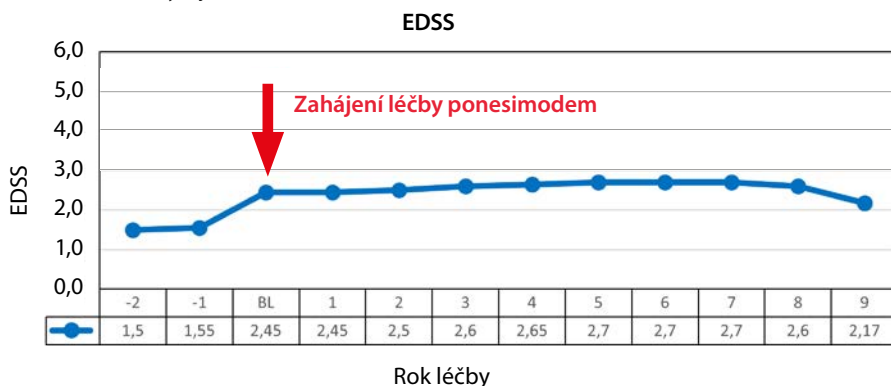
1,00 a pacienti z fáze III studie 0,50 (hodnoceno bylo 9, resp. 8 pacientů) a v posledním roce před vstupem do studie byla průměrná roční četnost relapsů 1,39 a 1,60 relapsu za rok. Pacienti byli v průměru sledováni po dobu 13,7 roku v základní části a následně extenzi studie fáze II a 8,5 roku v základní části a extenzi studie fáze III (Tab. 1).

U obou skupin jsme pozorovali během prvního roku léčby výrazný pokles roční četnosti relapsů. U pacientů z fáze II se snížila o 83,3 % na 0,23 a ve druhém roce dokonce na 0,00 relapsu za rok, stejně

**Graf 3.** Fáze II – vývoj EDSS



**Graf 4.** Fáze III – vývoj EDSS



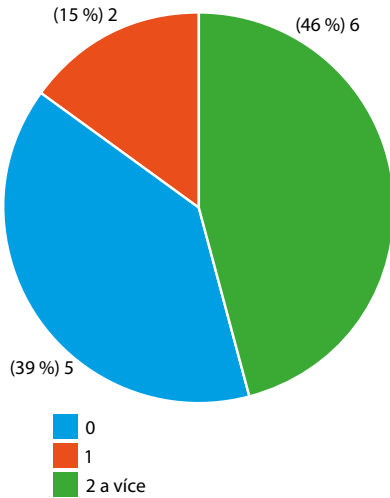
tak u skupiny pacientů ze III. fáze poklesla roční četnost relapsů o 87,5 % na 0,20 v prvním i druhém roce léčby. U obou skupin zůstala v následujících letech roční četnost relapsů velmi nízká – u pacientů z II. fáze v průměru 0,153 relapsu za rok (0,0–0,33) a u pacientů z fáze III v průměru 0,12 relapsu za rok (0,00–0,30) po dobu sledování (Graf 1 a 2).

Pacienti z II. fáze měli průměrné vstupní EDSS 1,65 (medián 1,50) a pacienti z fáze III 2,45

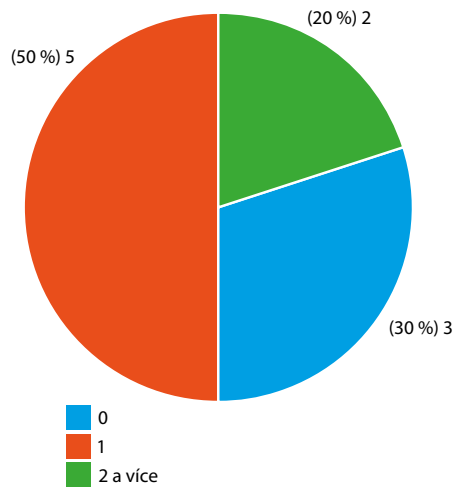
(medián 2,50). Během až 15letého sledování první skupiny pacientů se průměrné EDSS zvýšilo o necelého půl bodu na 2,0 a u druhé skupiny se během 9 let zvýšilo o maximálně 0,25 bodu v 6. a 7. roce (Graf 3 a 4).

Žádný relaps neprodělalo během celé doby sledování 5 (39 %) pacientů ze druhé a 3 (30 %) pacienti ze třetí fáze studie (Graf 5 a 6). Stabilní EDSS mělo na konci sledování oproti vstupnímu

**Graf 5.** Fáze II – počet relapsů

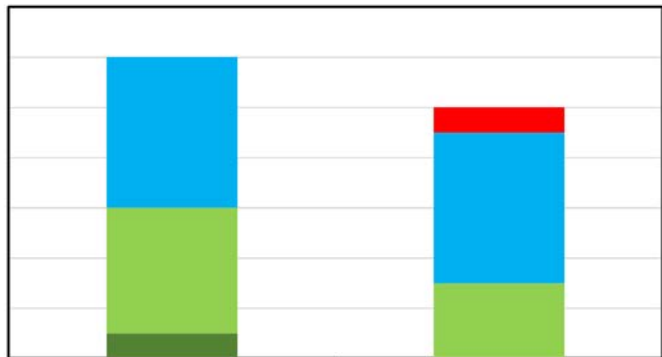


**Graf 6.** Fáze III – počet relapsů



**Graf 7.** Změna EDSS u obou skupin pacientů na konci sledování oproti vstupním hodnotám

**Změna EDSS**



	Fáze II	Fáze III
■ Zlepšení	0	1
■ Stabilní	6	6
■ Zhoršení o 0,5-1 b	5	3
■ Zhoršení o více než 1 b	1	0

EDSS 6 pacientů z každé skupiny (46 %, resp. 60%), 1 pacient z fáze III se zlepšil o 0,5 bodu v EDSS a 5 pacientů z fáze II a 3 pacienti z fáze III se zhoršili o maximálně 1 bod. Jedna pacientka z II. fáze se po 13 letech léčby zhoršila o 2,5 bodu (Graf 7).

Čtyři pacienti z první a tři pacienti z druhé skupiny (tj. 31 %, resp. 30 %) neměli po celou dobu léčby žádné známky klinické aktivity nemoci, tedy neprodělali žádný relaps ani se nezhoršili v EDSS.

### Závěr

Klinický efekt ponesimodu byl stejně výrazný u obou skupin pacientů a zajistil jim dlouhodobě

stabilní míru neurologického postižení a velmi nízkou aktivitu nemoci. Zatímco ale pacienti z fáze III měli trvale EDSS skóre na úrovni 2,6–2,7, tedy mírné funkční postižení s určitou mírou omezení v běžném životě, u pacientů z fáze II zůstalo po dobu až 15 let EDSS 1,6–2,0, tedy pouze abnormální neurologický nálezn bez funkčního postižení nebo minimální postižení pouze v jednom funkčním systému, což může být z pohledu kvality jejich života podstatný rozdíl. Zatím tedy jedinou cestou, jak zajistit pacientům s roztroušenou sklerózou co nejlepší kvalitu jejich života, je zahájit léčbu účinným lékem včas, nejlépe ještě v období žádného nebo minimálního neurologického postižení.

### LITERATURA

1. Baldin E, Lugaesi A. Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Nov;21(16):1955-1964. doi: 10.1080/14656566.2020.1799977. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808832.
2. Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Ponesimod Phase II Study Group. Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results From Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. *Neurology.* 2022 Aug 23;99(8):e762-e774. doi: 10.1212/WNL.0000000000200606. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35667837; PMCID: PMC9484728.
3. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs.* 2021 Feb;81(2):207-231. doi: 10.1007/s40265-020-01431-8. PMID: 33289881; PMCID: PMC7932974.
4. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558-567. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405. PMID: 33779698; PMCID: PMC8008435.
5. Kihara Y, Jonnalagadda D, Zhu Y, et al. Ponesimod inhibits astrocyte-mediated neuroinflammation and protects against cingulum demyelination via S1P1-selective modulation. *FASEB J.* 2022 Feb;36(2):e22132. doi: 10.1096/fj.202101531R. PMID: 34986275; PMCID: PMC8740777.
6. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Nov;85(11):1198-208. doi: 10.1136/jnnp-2013-307282. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24659797; PMCID: PMC4215282.
7. Available from: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/leciva/0255075](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0255075).
8. Pyne NJ, Pyne S. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 signaling in mammalian cells. *Molecules.* 2017;22(3):344. <https://doi.org/10.3390/molecules22030344>.
9. Willems E, Schepers M, Piccart E, et al. The sphingosine-1-phosphate receptor 1 modulator ponesimod repairs cuprizone-induced demyelination and induces oligodendrocyte differentiation. *FASEB J.* 2024 Jan 31;38(2):e23413. doi: 10.1096/fj.202301557RR. PMID: 38243760.





MAGNOSOLV®  
Mg2+



# K LÉČBĚ STAVŮ PROVÁZENÝCH NEDOSTATKEM HOŘČÍKU



Mg

Mg

**Název přípravku:** Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. **Složení:** jeden sáček o hmotnosti 5,6 g obsahuje: 670 mg léčivého zásaditého uhličitanu hořečnatého (= 169 mg hořečnicku), 342 mg léčivého oxidu hořečnatého (= 196 mg hořečnicku). Celkový obsah hořečnicku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů. **Indikace:** léčba stavů provázených nedostatkem hořečnicku, kteří nevyskytují parenterální substituaci, podávají léčbu u onemocnění kongenitních děje. **Dávkování:** dávkování se řídí mírou nedostatku hořečnicku. Doporučovaná střední denní dávka činí 4,5 mg hořečnicku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti. **Dospělí a dospívající od 14 let užívají 1 sáček rozpuštěný ve 200 ml vody 1x nebo 2x denně. Bedlastrická populace:** děti ve věku od 10 do 12 let a dospívající ve věku od 12 do 14 let užívají 100 ml až 200 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozděleno do 2 dávek. Děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlednutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořečnicku v přípravku. **Způsob podání:** Obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody. Vyšší popsané množství roztoku, které vznikne rozpuštěním obsahu 1 sáčku, se pije v době mezi jídly. Užití před jídlem zlepšuje vstřebávání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, akutní renální insuficience v anurické fázi, terminální oligurická fáze chronické renální insuficience, dehydratace, hypermagnesémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné provést pravidelné kontroly sérové hladiny hořečnicku v krvi kvůli riziku otravy hořečnickem a může být zapotřebí snížit dávku. V případě rozvoje průjmů je nutné snížit dávku přípravku nebo přípravek dočasně vysadit. Tento přípravek obsahuje 232,85 mg draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce:** V důsledku tvorby soli, popř. komplexních sloučenin, může dojít ke snížení resorpce železa, tetracyklinů, chlorpromazinu, digoxinu a litia sodného. Tyto látky se proto mají užívat 3 až 4 hodiny před nebo po užití přípravku s obsahem magnezia. Při současném aplikaci kationtů šetrných diuretik je třeba zohlednit množství draslíku v přípravku. V tomto případě je vhodné dodržovat dietu s nízkým obsahem draslíku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tento léčivý přípravek má však být používán během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod. Vzhledem k nedostatku údajů o léčbě v období kojení je však u kojící ženy třeba vždy zvážit nutnost podávání. **Nežádoucí účinky:** řídká stolice nebo průjem, únava po vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání. **Uchování:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné léčivé formy a velkosti balení:** 30 sáčků. **Dříteľ rozhodnutí o registraci:** Viartis Healthcare Limited, Donmstown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** 39/895/92-ČR. **Datum revize textu:** 17. 7. 2024. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částičně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi SPC. Distributor v ČR:** MagnaPharm CZ, s.r.o., Karla Engliša 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG\_25\_13\_CZ. Datum přípravy: 13.5.2025.



**PŘIPRAVENI  
NA  
NEOČEKÁVANÉ**

## PŘÍPRAVEK PONVORY® NABÍZÍ UNIKÁTNÍ KOMBINACI:

**VYŠŠÍ ÚČINNOST PROKÁZANÁ V PŘÍMÉ SROVNÁVACÍ STUDII VŮČI TERFLUNOMIDU<sup>1,2</sup>**

### MOŽNOST RYCHLÉHO PŘERUŠENÍ LÉČBY

Přípravek PONVORY® nabízí možnost rychle přerušit a znovu zahájit léčbu v případě, že to klinická situace vyžaduje.\*\*

#### ZKRAČENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

**Název léčivého přípravku:** Ponvory 2/3/4/5/6/7/8/9/10/20 mg potahované tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje 2/3/4/5/6/7/8/9/10 nebo 20 mg ponesimodu. **Terapeutické indikace:** léčba dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování a způsob podání:** zahájení léčby: léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením. Léčba začíná jednou 2 mg tabletou podanou perorálně jednou denně 1. den a zvyšování dávky postupuje podle titračního schématu: 1. a 2. den: 2 mg, 3. a 4. den: 3 mg, 5. a 6. den: 4 mg, 7. den: 5 mg, 8. den: 6 mg, 9. den: 7 mg, 10. den: 8 mg, 11. den: 9 mg, 12. 13. a 14. den: 10 mg. Pokud je titrace dávky přerušena, je nutno postupovat podle polynómy platných pro vymečanou dávku. **Udržovací dávka:** po dokončení titrace dávky se doporučuje udržovat dávku přípravku Ponvory jednou 20 mg tabletou užívanou perorálně jednou denně. **Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky:** pokud se vymečají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vymečanou dávkou. Pokud se vymečají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu začněte 1. dnem titračního režimu (2 mg) (nové zahajovací balení). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku léčivého přípravku, imundefiční stav, pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třetí třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA), pacienti, kteří mají atrioventrikulární blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární (AV) blokádu třetího stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor, závažné aktivi infekce, aktivi chronické infekce, aktivi malignity, středně závažná nebo závažná porucha funkce jater (Child-Pughova třída B, respektive C), během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** před zahájením léčby ponesimodem se má u všech pacientů natočit elektrokarдиограм (EKG), aby se stanovilo, zda u nich nejsou přítomny již existující abnormality vedení vzruchu. Zahájení léčby ponesimodem může vést k předchozímu zpomalení srdeční frekvence (SF) a k prodloužení AV vedení), proto se k dosažení udržovací dávky ponesimodu (20 mg) musí použít schéma vzestupné titrace. Opatření se třeba při zahájení léčby ponesimodem u pacientů léčených beta-blokátory z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence. U pacientů léčených stabilní dávkou beta-blokátorem se má před zahájením léčby ponesimodem vzít v úvahu křídlová SF. První dávku ponesimodu podávejte v zařízení, kde jsou k dispozici prostředky pro řádné náleznutí symptomatické bradykardie. Pacienti sledujte 4 hodiny po první dávce s ohledem na známky a symptomy bradykardie a mělením pulsu a krevního tlaku minimálně každou hodinu. Natočte EKG u těchto pacientů na konci 4hodinové doby monitorování. Ponesimod způsobuje na dávce závislý pokles počtu periferních lymfocytů na 30 - 40 % východných hodnot v důsledku reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfoidních tkáních. Před zahájením léčby ponesimodem se má zkontrolovat nejméně kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálním rozpočtem leukocytů (včetně počtu lymfocytů) (tj. ne starší 6 měsíců nebo po přerušení předchozí léčby). Zahájení léčby ponesimodem se má odložit u pacientů se závažnou aktivi infekcí, dokud není vyřešena. **Interakce:** ponesimod nebyl v kombinaci s cytotatickými, imunomodulačními ani immunosupresivními terapiemi studován. Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v týdně následujících po jejím podání opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém. Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek je u žen ve fertilním věku a v těhotenství kře nepoužívají účinnou antikoncepci, kontraindikován. Přípravek se během kojení nemá používat. **Nežádoucí účinky:** nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rhinitida, infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, faryngitida, sinusitida, virová infekce, herpes zoster, faryngitida, pneumonie, lymfopenie, počles počtu lymfocytů, deprese, nespavost, úzkost, točení hlavy, hyperstezie, ospalost, migréna, epileptický záchvat, makulární edém, vertigo, hypertenze, dušnost, kašel, dyspnoe, bolest v zádech, artralgie, bolest v končetinách, poranění vazu (podvrtnutí), únava, pyrexie, periferní edém, nejpříjemně počty na hrudi, zvýšení hladiny asparaginaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, zvýšení hladiny aminotransferázy, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi. **Zvláštní opatření pro uchování:** tento léčivý přípravek neryžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LABORATOIRES JUVESS PHARMACEUTIQUES, 149 Boulevard Battaille de Stalingrad, 69100 Villeurbanne, France. **Registrační číslo:** EU/1/21/1550/001, EU/1/21/1550/002. **Datum revize textu SPC:** 04.02.2025

**Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je částec hrazten z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o léčivém přípravku.**

\* V průběhu více než dvou let v rámci klinické studie fáze III s přímým srovnáním (head-to-head) s vysokým počtem dospělých pacientů (n=1 133) s aktivní RRS. \*\* Po vysazení modulatoru receptoru S1P byly zaznamenány závažné exacerbace nemoci, včetně rebový fenoménu. Po ukončení léčby přípravkem PONVORY® se má vzhledem k možnosti závažné exacerbace nemoci. Pacienti mají být po vysazení sledováni s ohledem na závažnou exacerbaci nebo návrat silné aktivity nemoci, přičemž a podle potřeby zavřít zahájení příslušné léčby.

Reference: 1. European Medicines Agency. Ponvory Souhrom údajů o přípravku. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> Datum ověření posledního přístupu: říjen 2024. 2. Kappes L, et al. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-567.

Zástupce držitele rozhodnutí o registraci v České republice:  
MagnaPharm CZ s.r.o., Karla Engliša 6/3201, 150 00 Praha 5

[www.magnapharm.cz](http://www.magnapharm.cz)



**MagnaPharm**  
One Team. One Solution.