

Aktuální trendy v léčbě roztroušené sklerózy

Jana Libertínová

Neurologická klinika, 2. LF UK Praha

Roztroušená skleróza je chronické onemocnění centrálního nervového systému, v jehož patogenезi hrají roli jak autoimunitně podmíněný zánět, tak neurodegenerace. Jde o závažné onemocnění diagnostikované nejčastěji v mladé dospělosti, které bez léčby představuje nejčastější příčinu netraumatické invalidity v tomto věku. Terapie, která je v současné době dostupná již bezprostředně po stanovení diagnózy, vede k zásadnímu zlepšení prognózy i kvality života pacientů.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, patogenезe, vysoce účinná léčba, chorobu modifikující léčiva.

Current trends in the treatment of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system, in the pathogenesis of which both autoimmune inflammation and neurodegeneration play a role. It is a serious disease diagnosed most often in young adulthood and, without treatment, is the most common cause of non-traumatic disability at this age. Therapy, which is currently available immediately after diagnosis, leads to a significant improvement in the prognosis and quality of life of patients.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, highly effective treatment, disease-modifying drugs.

Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Klinicky se projevuje poruchami zraku, hybnosti, citlivosti, rovnováhy, sfinkterovými poruchami či mozečkovým třesem. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy.

Patogenезe

V patogenезi RS hrají roli jak autoimunitně podmíněný zánět, tak neurodegenerace. Akutní zánět je zprostředkovaný aktivovanými T a B lymfocyty, které z periferie prochází přes hematoencefalickou bariéru (HEB) a vytváří v CNS zánětlivá ložiska detekovatelná na magnetické rezonanci (MR). Zánětem dochází k poškození myelinové pochvy nervového vlákna, demyelinizaci, která vede k poruše vedení nervových vzruchů a klinickému projevu onemocnění, tzv. atace, neboli relapsu. Vlivem zánětu může dojít i k poškození axonu, demyelinizované axony jsou v prozánětlivém mikroprostředí lézí k poškození i náchylnější (1). Axonální poškození pak znamená definitivní ztrátu funkce a nevratné poškození.

Progrese nezávislá na relapsech

Ovlivnění tohoto periferně iniciovaného zánětu je podkladem většiny současného terapeutického působení a díky používání vysoce účinných

protizánětlivých přípravků lze dosáhnout stavu, kdy je pacient bez ataky i nových ložisek na MR. Ukázalo se však, že ani takto účinná léčba nemusí nutně zastavit postupné zhoršování některých nemocných a že i při absenci zjevné zánětlivé aktivity onemocnění narůstá u části pacientů s RS neurologický deficit (Obr. 1). Tato skutečnost upozornila na nesoulad mezi mechanismy, které jsou podkladem zánětlivých atak, a mechanismy odpovědnými za postupnou progresi onemocnění. Je tak poměrně novým poznatkem, že celková invalidita pacientů s RS není jen následkem postižení při akutních zánětlivých vzplanutích (relapse associated worsening, RAW), ale že významnou složku v celkovém neurologickém nálezu hraje právě i tzv. „progrese nezávislá na relapsech (progression independent of relapses, PIRA). PIRA je zvolna narůstající neurologický deficit, který se může objevovat hned od počátku onemocnění a je dominujícím patogenetickým podkladem narůstající invalidity v pozdějších fázích RS (2). Patogenetickým podkladem PIRA je v první řadě neurodegenerace (3), dále ale i ztráta axonů vlivem chronické zánětlivé aktivity kompartmentalizované (uzavřené) za HEB v ektopických lymfoidních meningeálních folikulech tvořených zejména B lymfocyty, s dalším potenciálním přispěním tzv. „doutnajícího“ (smouldering) zánětu na periférii některých ložisek způsobeného aktivovanou mikroglií a makrofágy produkujícími prozánětlivé cytokiny a mediátory (4).

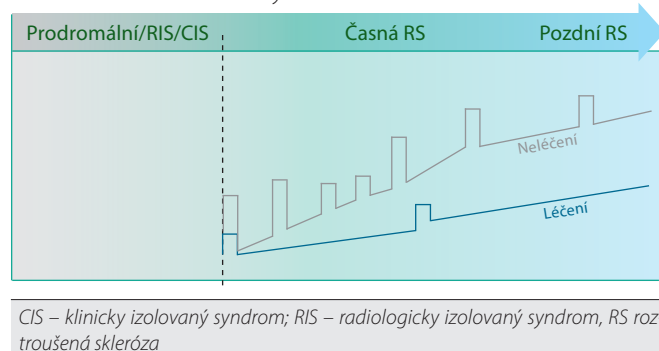
Změna paradigmatu

Díky tomu došlo v posledních letech ke změně paradigmatu patogeneze RS. Již neplatí posloupnost „nejprve zánět, pak neurodegenerace“, ale oba procesy jsou přítomny paralelně – neurodegeneraci lze prokázat i v časných fázích onemocnění, zánět je naopak možné najít i v terminálním nebo konečném stadiu RS (5).

Formy RS

Zastoupení jednotlivých patogenetických procesů (akutního a chronického zánětu i neurodegenerace) je u jednotlivých pacientů s RS velmi rozdílné. RS je typická svou interindividuální variabilitou a i u jednoho pacienta mění většinou s postupem času svůj charakter. Přesto byla na základě některých společných rysů rozdělena RS dle klinického průběhu na čtyři varianty: relaps-remitentní RS (RRRS), sekundárně progresivní RS (SPRS), primárně progresivní RS (PPRS) a progredující-relabující RS (6). Dělení na jednotlivé subtypy založené na vzájemném poměru patologických procesů je sice dílem schematické, ale umožňuje v běžné klinické praxi odhad prognózy i usnadňuje terapeutickou rozvahu. Asi 10–15 % pacientů trpí primárně progresivní RS (PPRS) – obtíže progredují od počátku onemocnění a disabilita postupně, bez atak, narůstá. Většina pacientů (80–85 %) má ale zpočátku relaps-remitentní průběh choroby. To znamená, že se u nich ataky neurologických symptomů střídají s klidovým obdo-

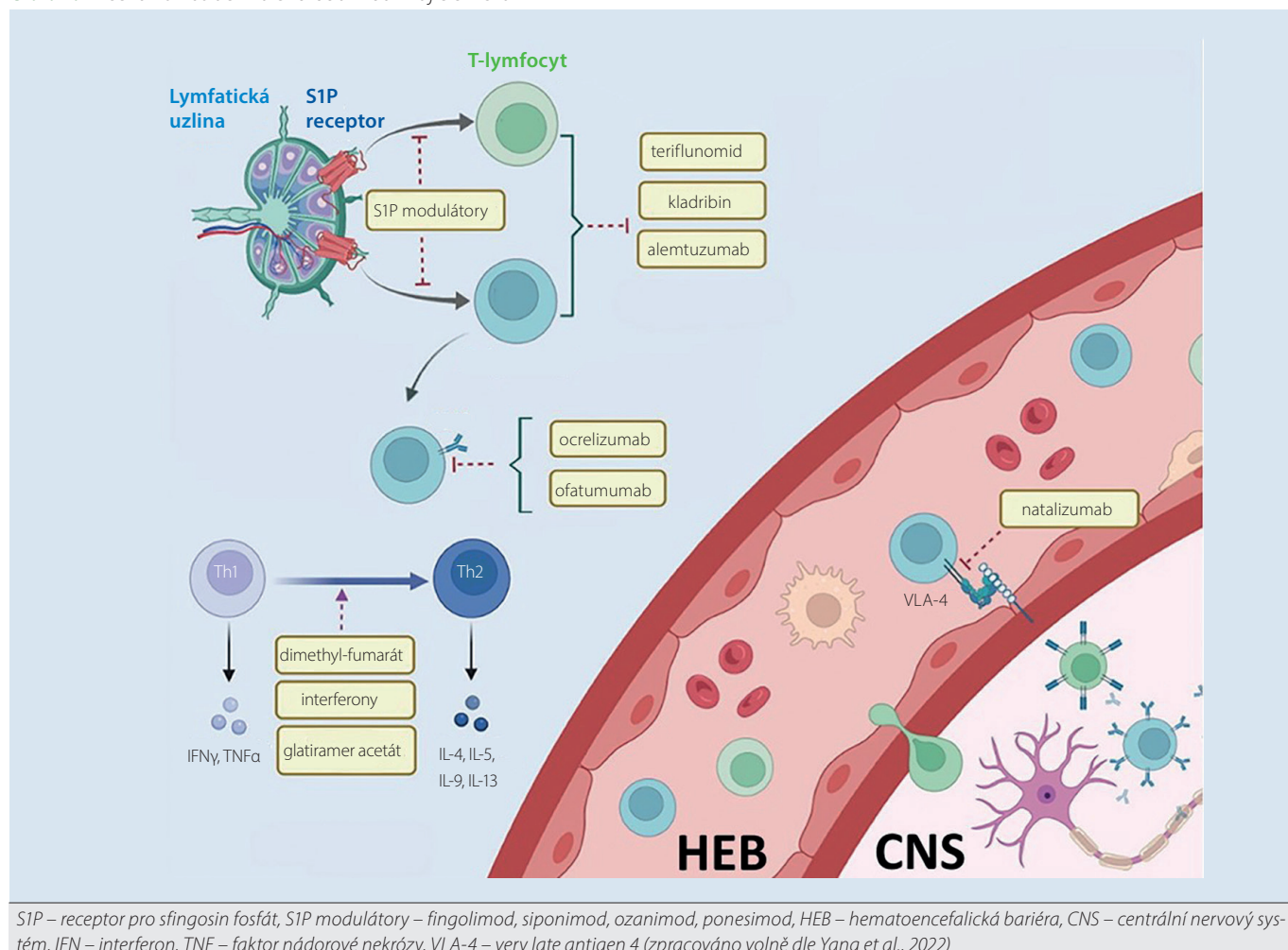
Obr. 1. Akumulace disability u RS neléčené a léčené HET



bím remise a vymizením obtíží (7). Časem pak dochází k vyčerpání rezerv CNS a přechodu do sekundárně progresivní formy, pro kterou je typický kontinuální nárůst trvalého neurologického deficitu. Doba přechodu RRRS do SPRS je značně variabilní, většinou se uvádí, že k němu u neléčených pacientů dochází po cca 10–15 letech.

V roce 2013 bylo toto dělení RS revidováno, byly zohledněny i nálezy na MR a RS byla rozdělena do dvou základních skupin – relabující-remitující a progresivní, každá skupina je dále dělena na aktivní a neaktivní. Aktivita RS je tu definována tradičně buď klinickým relapsem, a/nebo novou/zvětšenou T2 lézí na MR, a/nebo aktivní, kontrastní látkou se sytící, lézí na MR (8).

Obr. 2. Mechanismus účinku chorobu modifikujících léků



Tab. 1. Chorobu modifikující léky (DMD) v léčbě RS v ČR (volně dle (22))

Účinná látka	Mechanismus účinku	Podávání	Nežádoucí účinky	Typ RS Účinnost	Úroveň
Interferon beta-1a (i. m., s. c.), Interferon beta-1b, Peginterferon beta-1a	↓ exprese prozánětlivých a ↑ tvorby protizánětlivých cytokinů, ve stejném duchu regulace aktivity Th buněk, inhibice přestupu zánětlivých buněk do CNS	1x týdně i. m., 3x týdně s. c., ob den s. c., 1 x 14dnů s. c.	Chřipkové příznaky, lokální reakce v místě vpichu, hepatopatie, lymfopenie, deprese. Indukce neutralizačních protilátek (↓ MxA mRNA)	CIS, RRRS ↓ počtu relapsů o 34 % ve srovnání s placebem (Paty et al., 1993). Těhotenství ano	Základní
Glatiramer acetát	Kopolymer čtyř aminokyselin (glutamat, lysin, alanin, tyrozin), svou strukturou připomíná myelinový bazický protein, jeden z nejvíce podezíraných autoantigenů v patogenezi RS. Změna aktivity Th lymfocytů (↓ prozánětlivých, ↑ protizánětlivých)	Denně 20 mg nebo 3x týdně 40 mg s. c.	Reakce v místě vpichu, lipoatrofie, poinjekční systémové histaminové reakce	CIS, RRRS ↓ rizika relapsu o 29 %, zlepšení EDSS u 25 %, obojí ve srovnání s placebem (Johnson et al., 1995). Těhotenství ano	Základní
Teriflunomid	Blokuje mitochondriální enzym dihydroorotát dehydrogenázu = inhibuje syntézu pyrimidinů = antiproliferativní účinek	1x denně 14 mg p. o.	Gastrointestinální obtíže, alopecie, hepatotoxicita, arteriální hypertenze, četné lékové interakce, teratogenní	RRRS, (RIS?) Pokles relapsů ročně o cca 30 % oproti placebu (O'Connor et al., 2011)	Základní
Dimethyl fumarát	Protizánětlivý a neuroprotektivní účinek – ovlivňuje transkripční faktor Nrf2 = redukce oxidativního stresu, tvorba protizánětlivých (IL-4, IL-10) a ↓ prozánětlivých cytokinů (TNF alfa)	Titrace: první týden 2x denně 120 mg p. o., dále 2x denně 240 mg p. o.	Epizodické zčervenání kůže a její svědění (flush sy), gastrointestinální obtíže, lymfopenie	RRRS, (RIS?) Pokles rizika progresu o 38 % oproti placebu, snížení počtu nových MR lézí o 85 % oproti placebu (Gold et al., 2012)	Základní
Natalizumab	Monoklonální protilátka proti integrinu α4 na povrchu lymfocytů, po navázání znemožnění přestupu autoreaktivních lymfocytů přes HEB	1x za 4 týdny i. v. nebo s. c.	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), hypersenzitivita	RRRS Snížení počtu relapsů o 68 % oproti placebu, snížení počtu nových MR lézí o 83 % oproti placebu (Polman et al., 2006). V těhotenství ano, ale přísně individuálně, do 34. týdne. U novorozenců pak přechodná trombocytopenie a anémie	HET
Alemtuzumab	Monoklonální protilátka proti CD52 – destrukce B a T lymfocytů = panlymfocytární deplece, v menší míře i snížení NK buněk, monocytů, makrofágů. Imunorekonstituce	1. rok: 1x denně 12 g 5 dnů i. v. / 2. rok: 1x denně 12 g 3 dny i. v.	Infuzní reakce (až u 90 %) – cytokinová bouře při rozpadu buněk, infekce, s odstupem sekundární autoimunitní komplikace (30 % tyreopatie, 3 % idiopatické trombocytopenické purpury), malignity?	RRRS Snížení počtu relapsů o 50 % a snížení rizika disability o 42 %, obojí ve srovnání interferonem beta (Cohen et al., 2012)	HET
Okrelizumab	Monoklonální protilátka proti CD20, váže se na velkou extracelulární smyčku molekuly CD20, tím preferenčně aktivuje protilátkově zprostředkovanou cytotoxicitu – destrukce a selektivní deplece B-lymfocytů (s výjimkou kmenových buněk a plazmatických buněk)	1x za 6 měsíců 600 mg i. v. nebo 920 mg s. c. (podání s rekombinantní hyaluronidázou)	Infuzní/injekční reakce, infekce (HCD, uroinfekty), hypogamaglobulinemie, malignity?	RRRS – možnost nasazení po 1. příznaku v případě nepříznivých MR parametrů. Ve srovnání s interferonem beta NEDA-3 u 72 % pacientů (Hauser et al., 2017). PPRS: Snížení progresu disability o 30 % ve srovnání s placebem (Montalban et al., 2017)	HET
Ofatumumab	Monoklonální protilátka proti CD20, váže se na malou i velkou extracelulární smyčku molekuly CD20, tím výrazněji aktivuje cytotoxicitu zprostředkovanou komplemtem – destrukce a selektivní deplece B-lymfocytů (s výjimkou kmenových buněk a plazmatických buněk)	Po úvodní titraci 1x měsíčně s. c.	Injekční reakce, infekce, malignity?	RRRS – možnost nasazení po 1. příznaku v případě nepříznivých MR parametrů. Snížení četnosti relapsů o 58 %, rizika progresu disability o 32 %, vše ve srovnání s teriflunomidem (Hauser et al., 2020)	HET

Fingolimod	Blokáda receptoru pro S1P (sfingosinfosát), který se nachází na T i B lymfocytech, v CNS a kardiovaskulárním systému (podtyp 1, 3, 4 a 5). Výsledkem zadržení lymfocytů v lymfatických uzlinách = nedochází k jejich destrukci a není ani ovlivněna tvorba cytokinů, pouze pokles lymfocytů v periférii	1x denně p.o. (1. podání za 6 hod. EKG monitorace)	Bradykardie až AV blok při první dávce, CAVE betablokátory, makulární edém, bazaliom, lymfopenie, infekce (l generalizace VZV – CAVE nutná přítomnost protiláték, či vakcinace), hepatotoxicita, teratogenní	RRRS Snížení počtu relapsů o 50 % oproti placebo, snížení počtu nových MR lézí o 74 % oproti placebo (Kappos et al., 2010)	HET
Siponimod	Selektivní blokáda receptoru pro S1P (sfingosinfosát) – jen podtyp 1 a 5. Zadržení lymfocytů v lymfatických uzlinách = pokles periferních lymfocytů. Lipofilní, prochází HEB, ovlivňuje zánětlivé děje v CNS – remyelinizace? neuroprotektce?	1x denně p.o., dávka dle genetiky, postupná titrace (5 dnů), nejsou-li rizika, není nutná monitorace EKG	Bradykardie při první dávce minimálně, kontroly oční – makulární edém a kožní – bazaliom, lymfopenie, infekce, hepatotoxicita, teratogenní	SPRS Snížení rizika progresu disability až o 28 % ve srovnání s placebem (Kappos et al., 2018)	HET
Ozanimod	Selektivní blokáda receptoru pro S1P (sfingosinfosát) – jen podtyp 1 a 5. Zadržení lymfocytů v lymfatických uzlinách = pokles cirkulujících lymfocytů. Lipofilní, prochází HEB, ovlivňuje zánětlivé děje v CNS – remyelinizace? neuroprotektce?	1x denně p.o., postupná titrace dávky (7 dnů), nejsou-li rizikové faktory, není nutný EKG monitoring	Díky selektivitě lepší bezpečnostní profil – bradykardie při první dávce minimálně, riziko jen u rizikových pacientů, makulární edém, bazaliom, lymfopenie, infekce, hepatotoxicita, teratogenní	RRRS Snížení počtu relapsů až o 38 % v porovnání s interferonem beta (Cohen et al., 2019). Hrazení i pro terapii ulcerózní kolitidy	HET
Ponesimod	Selektivní blokáda receptoru pro S1P (sfingosinfosát) – blokuje jen podtyp 1 = zadržení lymfocytů v lymfatických uzlinách = pokles cirkulujících lymfocytů	1x denně p.o., při zahájení postupná titrace dávky (14 dnů), nejsou-li rizika, není nutná monitorace EKG	Díky selektivitě lepší bezpečnostní profil – bradykardie při první dávce minimálně, riziko jen u rizikových jedinců, makulární edém, bazaliom, lymfopenie, infekce, plicní postižení, hepatotoxicita, teratogenní, interakce s ostatními léky minimálně	RRRS Snížení počtu relapsů o 30 % oproti teriflunomidu (Kappos et al., 2021)	HET
Kladribin	Purínový analog, interferuje se syntézou DNA – selektivní deplece B a T lymfocytů. Imunorekonstituce	První rok 1x denně 5dnů v 1. a 2. měsíci p.o., opakuje se za 12 měsíců (dávka dle hmotnosti: 3,5 mg/kg/2 roky)	Lymfopenie, infekce (pásový opar), malignity	RRRS – možnost nasazení po 1. příznaku v případě nepříznivých MR parametrů. Pokles rizika relapsu o 58 %, pokles rizika disability o 50 % ve srovnání s placebem (Giovannoni et al., 2010)	HET

CIS – klinicky izolovaný syndrom; HEB – hematoencefalická bariéra; RRRS – relaps-remitentní roztroušená skleróza; SPRS – sekundárně progresivní roztroušená skleróza; HET – high efficacy treatment/vysoce účinná léčba

Aktuální trendy v léčbě RS

Strategie léčby RS v České republice (ČR) se v nedávné době významně proměnila.

Zůstává základní dělení na akutní a dlouhodobou terapii. Akutní léčba znamená léčbu každého vzplanutí onemocnění, každé ataky. Ataku je nutno léčit vždy, lékem první volby je methylprednisolon, cílem je potlačení akutního imunitního zánětu. Standardní dávka je 1 000 mg methylprednisolonu intravenózně každý den po dobu 3–5 dnů, samozřejmostí je prevence případných nežádoucích účinků – ochrana žaludeční sliznice inhibitory protonové pumpy, sledování a případná korekce iontogramu (kalium), kontrola glykemie či prevence trombóz zejména u predisponovaných jedinců.

Cílem následně zahajované dlouhodobé léčby je prevence dalších relapsů a zpomalení progresu onemocnění. Usilujeme o dosažení konceptu tzv. NEDA, „no evidence of disease activity“ (9). V běžné klinické praxi to dnes znamená koncept tzv. NEDA-3, tedy stabilizaci třech

parametrů – dvou klinických (relapsů a disability), třetím je stacionární nález lézí na MR. V blízké budoucnosti lze aspirovat na udržení konceptu NEDA-4 (kde je dalším MR parametrem mozková atrofie).

Disease modifying drugs

Léčiva používaná v léčbě RS označujeme jako choroby modifikující léčiva, (disease modifying drugs, DMD). První DMD přípravky k léčbě RR RS (interferony beta) přišly na trh v polovině devadesátých let minulého století a ač máme v posledních letech k dispozici jejich podstatně širší škálu (v současné době více než deset), ovlivnit dokážeme stále pouze zánětlivou patogenetickou složku.

Jednotlivé přípravky nicméně cílí na různé úrovně autoimunitního zánětu – využívají imunodepleci, blokují pronikání aktivovaných lymfocytů do CNS, eliminují prozánětlivé lymfocyty sekvencí v lymfatických uzlinách či poruchou syntézy jejich DNA (10) (Obr. 2).

Personalizace

O léčbě je tak nyní možné přemýšlet v širším kontextu a přizpůsobovat ji konkrétním potřebám pacienta, na což je kladen stále větší důraz. Při výběru léčiva to znamená kromě zohledňování klinických hledisek vliv mj. i například genetických nebo imunologických faktorů. V průběhu léčby je také stále důležitější důsledné monitorování účinnosti léčby, neboť je možná flexibilní úprava terapeutického plánu, pokud lék nefunguje optimálně.

Včasně nasazení vysoce účinné terapie

Zohlednění individuálních charakteristik pacienta v úvodu onemocnění znamená při výběru léku zejména detekci prognosticky nepříznivých faktorů. V současné době se jedná zejména o známky nepříznivé prognózy na MR, ke kterým patří ložiska uložená infratentoriálně, spinálně nebo průkaz kontrastní látkou sytícího se ložiska. Studie sledující nasazení vysoce účinné léčby (high efficacy treatment – HET) v co nejranějších stádiích RS potvrdily její přínos v potlačení zánětlivé aktivity, oddálení nástupu invalidity a významné zlepšení prognózy pacienta (11). Při časnějším zahájení HET je z dlouhodobého hlediska u RRRS nižší riziko konverze do sekundárně-progresivní RS (12). Tento evidentně pozitivní dopad časného zahájení HET se v roce 2022 propsal i do změny úhradových kritérií léčby v ČR a v současné době je možné u pacientů s nepříznivými MR prognostickými známkami při stanovení diagnózy, bezprostředně po 1. příznaku, zahájit rovnou léčbu HET, konkrétně léčbu preparáty antiCD20 či kladribinem (Tab. 1).

Indukční strategie

Důraz na co nejrychlejší zahájení vysoce účinné léčby v ČR posunul koncept léčby od historicky tradičního eskalačního postupu (dle kterého jsou v první řadě využívány základní DMD s příznivějším bezpečnostním profilem, teriflunomid a dimethyl fumarát, případně interferony a glatirameracetát, a teprve v případě jejich nedostatečného efektu se eskaluje na HET) spíše k tzv. indukční strategii léčby. Při indukční léčbě jde o rychlou stabilizaci onemocnění bez odkladu volenými přípravky s vysokou účinností. (V budoucnu nelze vyloučit, s ohledem na potenciální nežádoucí účinky – zejména infekty, možnou úvahu o opětovné deeskalaci při navození dlouhodobé stabilizaci onemocnění).

Imunorekonstituce

V léčbě stále převažují tradiční režimy s kontinuálním podáváním léčiv jakožto nezbytnou podmínkou účinnosti léčby, tedy trvalým vlivem na imunitní systém a kontinuální imunosupresi. Alternativu nabízí tzv. imunorekonstituční terapie v případě alemtuzumabu nebo kladribinu. Tato léčiva jsou podávána v krátkých pulzech, mezi nimiž jsou dlouhá období bez podávání léčiva, kdy klinická účinnost přetrvává díky proběhlé rekonstrukci imunitního systému. Vlivem léčby zde totiž dochází nejen k prvotnímu poklesu, ale postupně hlavně ke kvalitativním změnám imunitních buněk. Repopulující lymfocyty vykazují výraznější protizánětlivé působení, které je klíčové pro udržení klinické účinnosti i bez faktického podávání terapie. Na podobném principu je založena i vysokodávkovaná chemoterapie následovaná autologní transplantací hematopoetických buněk (aHSCT), indikovaná u pacientů, u kterých se vysokou aktivitu RS nedaří stabilizovat standardními DMD. Jejím cílem je stejně jako u kladribi-

nu a alemtuzumabu resetovat imunitní systém eliminací autoreaktivních lymfocytů a navodit tak dlouhodobou remisi. Účinnost a bezpečnost této léčby se v posledních letech zlepšila díky rostoucím zkušenostem, lepšímu výběru pacientů a optimalizovaným režimům, u RRRS je výrazně účinnější než u progresivních forem nemoci (13).

Chorobu modifikující léčba RS

Léčba RRRS

DMD používané k léčbě RRRS můžeme rozdělit dle účinnosti na léčiva tzv. základní linie (platform therapy), kam řadíme teriflunomid, interferony beta, glatirameracetát a dimethylfumarát, a léčiva vysoké účinnosti, HET, s přípravky ze skupiny S1P modulátorů nebo monoklonálních protilátek – CD20 depletory, alemtuzumab (anti CD52) a natalizumab, nebo kladribin (detailně viz Tab. 1 i Obr. 2). V poslední době lze zaznamenat jistý posun k perorálním formám DMD či preferenci subkutánní cesty podání, což je při narůstajícím počtu pacientů důležité i s ohledem na kapacitu center.

Léčba progresivních forem RS

Na rozdíl od široké škály možností léčiv, které jsou schopny ovlivnit zánět, tedy RRRS, je léčba progresivní formy RS, tedy dominující PIRA, velmi omezená. U progresivní RS převažuje neurodegenerativní složka, kterou terapeuticky stále ovlivnit neumíme. Problémem je u progresivních forem RS i uzavření hematoencefalické bariéry a kompartmentalizace chronického zánětu uvnitř CNS, kvůli čemuž se většina DMD nedokáže k cílovému místu dostat (14). V posledním desetiletí ale studie potvrdily účinnost léčiv jako okrelizumab a siponimod u pacientů s primárně, resp. sekundárně progresivní RS, u kterých snížily riziko progresivní disability o 20–30 % (15). Vysoce účinné DMD cílí na minoritní zánětlivou komponentu, která je u progresivních forem RS, v souladu s novým patogenetickým paradigmatem přítomna, a tím, že tento zánět zpomalí, dochází i ke zpomalení procesu neurodegenerace. Od roku 2019 tak můžeme v běžné klinické praxi léčit pacienty s PPRS okrelizumabem, od roku 2021 pacienty s SP formou RS siponimodem.

Mimo tyto již registrované preparáty je v různých fázích klinického zkoušení u pacientů s progresivní formou RS celá řada dalších látek – za zmínku stojí zejména inhibitory tyrosin kinázy – Bruton Tyrosine Kinase inhibitory – BTKi, nová třída léků cílených na B-buňky a mikroglie (tedy na chronicky „doutnající/smouldering“ zánět) (16).

Terapie schopná snížit nebo zvrátit postižení posílením opravných mechanismů včetně remyelinizace dostupná zatím není.

Radiologicky izolovaný syndrom

S cílem zabránit rozvoji autoimunitního zánětu při RS v úplném počátku onemocnění je zvažováno podávání protizánětlivé terapie i velmi časně, ještě v preklinické fázi onemocnění (v době tzv. radiologicky izolovaného syndromu – RIS – kdy jsou přítomny jen typické změny na magnetické rezonanci, u pacienta detekované většinou náhodou) (17). Tento stav předchází klinickému stanovení diagnózy v řádu i několika let. Již proběhly studie s léčbou RIS dimethylfumarátem (18) či teriflunomidem (19) a v obou případech došlo oproti placebo ke statisticky významnému snížení rizika rozvoje první klinické příhody RS. Problematika léčby RIS ale není jednoznač-

ná. Nelze ignorovat skupinu pacientů, kteří přes nález na MR v budoucnu klinicky zjevnou RS nikdy nevyvinou a lék by tak užívali „zbytečně“.

Důraz na bezpečnost

Vysoká účinnost většiny dnešních DMD s sebou přináší nutnost důslednějšího sledování bezpečnosti léčby, detekci a prevenci potenciálních nežádoucích účinků terapie. Z nich k nejtypičtějším patří zejména časté infekty, především infekty dýchacích a močových cest. Obecně je třeba u léčených pacientů pravidelně monitorovat krevní obraz s ohledem na potenciální leukopenii, lymfopenii, případně neutropenii. Je třeba kontrolovat jaterní parametry, funkci štítné žlázy, zejména u antiCD20 přípravků i hladinu imunoglobulinů i zastoupení jednotlivých subpopulací lymfocytů. Důležité jsou pak, i z hlediska nežádoucích účinků, pravidelné MR kontroly a u vybraných pacientů léčených HET i přiměřený onkoscreening.

V ČR hraje klíčovou roli ve farmakovigilanci celostátní registr pacientů REMUS sbírající data pacientů s RS od roku 2013. Na rozdíl od dat ze studií poskytuje reálná klinická data pacientů a umožňuje tak sledovat a hlavně hodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby (20).

Symptomatická léčba

DMD přípravky pacientům významnou měrou mění prognózu onemocnění, symptomatická terapie pak ovlivňuje kvalitu jejich současného života. K přípravkům tohoto typu, specifickým pro RS, patří fampridin – jediný lék schválený ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s RS a od roku 2022 hrazený ze zdravotního pojištění při doložení efektu léčby.

Fampridin (LP Fampyra) je blokátor draslíkových kanálů, jenž zlepšuje vedení akčního potenciálu na demyelinizovaných vláknech, na kterých odkrytými draslíkovými kanály volně uniká draslík, hladina membránového potenciálu se tak snižuje a brání rychlému přenosu vzruchu. Fampridin vazbou na odkryté draslíkové kanály únik snižuje

a upravuje tím šíření akčního potenciálu, čímž dochází ke zlepšení funkce (21). Lék se podává perorálně 2x denně (10 mg po 12 hodinách). Bohužel ale pouze 38 % pacientů může být označeno jako respondér, zatímco u ostatních pacientů efekt léku nenastane (22).

Léčba v těhotenství

Specifickou kapitolou léčby je volba přípravku s ohledem na plán těhotenství či léčba přímo během těhotenství. Vlivem těhotenské imunitolerance je zánětlivá aktivita RS většinou spíše potlačena, nicméně data o možné progresi během těhotenství již existují (23). Zároveň může k aktivaci onemocnění, tzv. rebound fenoménu, dojít i vlivem prekoncepčního vysazení teratogenních léčiv (např. fingolimodu). Významně pak RS mohou aktivovat hormonální změny v návaznosti na porod a případně i během kojení. V současnosti tak disponujeme řadou přípravků, které podáváme i těhotným (interferon beta, glatirameracetát, v přísně kontrolovaném režimu i natalizumab) či kojícím pacientkám (interferon beta, glatirameracetát, ofatumumab, okrelizumab), nebo lze při plánování těhotenství cíleně využít prodlouženého efektu některých DMD preparátů, zejména antiCD20, případně zmíněného imunorekonstitučního účinku kladribinu či alemtuzumabu.

Závěr

Roztroušená skleróza se v ČR léčí ve vysoce specializovaných centrech. Platí, že léčba DMD léčiv je u RRRS zahajována po prvním příznaku onemocnění a v případě přítomných MR nepříznivých prognostických faktorů je s ohledem na studiemi potvrzené významné zlepšení prognózy indikována vysoce účinná terapie. Její použití je ale podmíněno přísnou farmakovigilancí a monitoringem případných nežádoucích účinků. Některé přípravky HET prokázaly efekt na snížení rizika progresu disability i u progresivních forem RS, kde je léčba vzhledem k převažující neurodegenerativní patogenetické komponentě stále omezená.

LITERATURA

1. Franklin RJM, Ffrench Constant C, Edgar JM, et al. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:624-634.
2. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022 Sep 14;145(9):3147-3161.
3. Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech Dis*. 2023 Jan;15(1):e1583.
4. Frischer JM, Weigand JD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78:710-721.
5. Luchetti S, Fransen NL, Van Eden CG, et al. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol*. 2018;135:511-528.
6. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11.
7. Horáková D. Roztroušená skleróza a úloha praktického lékaře. *Med. praxi* 2008; 10: 378-382.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
9. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-333.
10. Giovannoni G, Popescu V, Wuelfel J, et al. Smouldering MS, the real MS. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864211066751.
11. Filippi M, Danesi R, Derfuss T, et al. Early and unrestricted access to high efficacy disease modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(3):1670-1677.
12. Brown JW, Coles A, Horáková D, et al. Association of initial disease modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187.
13. Muraro PA, Mariottini A, Greco R, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplan-

tation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder – recommendations fromECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025;21:140-158.

14. Šťastná D, Horáková D. Ovlivnění dlouhodobé progresse roztroušené sklerózy – svítá na lepší časy? *Neurol praxi*. 2021;22(1):40-44.
15. Šťastná D, Menkyová I, Horáková D. Progresivní RS ve světle nejnovějších poznatků. *Cesk Slov Neurol N*. 2023;86(1):10-17.
16. Kramer J, Bar Or A, Turner TJ, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:289-304.
17. Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):211-214.
18. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun Frénay CH, et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol*. 2023;93(3):604-614.
19. Lebrun-Frénay C, Siva A, Sormani MP, et al. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023 Oct 1;80(10):1080-1088.
20. Horáková D. Jaká data nabízí celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou RemuS? *Neurol praxi*. 2020;21(5):410-413.
21. McDonald S, Clements JN. Dalfampridine: a new agent for symptomatic management of multiple sclerosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(24):2335-2340.
22. Novotná K, Lízrová Preiningerová J. Možnosti zlepšení chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou s RS. *Neurol praxi*. 2022;23(3):239-244.
23. Uher T, Havrdová EK, Vodehnalová K, et al. Pregnancy induced brain magnetic resonance imaging changes in women with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2022;29(5):1446-1456.
24. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-1390.e2.
25. Šťastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurol praxi*. 2023;24(1):40-44.