

Nová éra léčby roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Roztroušená skleróza je závažné neurologické onemocnění, které v případě neléčení vede k závažné invalidizaci nemocného. S příchodem moderní terapie v devadesátých letech minulého století vznikla určitá naděje na ovlivnění této nemoci. Ovšem poslední desetiletí přináší revoluční změny v její léčbě. Mimo léky, které je nutné užívat k ovlivnění onemocnění kontinuálně, je k dispozici specifická léčebná skupina, tzv. imunitní rekonstituční terapie (IRT), která umožňuje navození dlouhodobé remise nemoci bez nutnosti setrvalého užívání léčby. Nová vysoce účinná terapie mění pohled na cíle v terapii roztroušené sklerózy. Aktuálním cílem je dosažení dlouhodobé remise onemocnění, která je definována konceptem No Evidence of Disease Activity (NEDA).

Klíčová slova: roztroušená skleróza, udržovací/eskalační terapie, imunitní rekonstituční terapie, no evidence of disease activity (NEDA)

A new era of multiple sclerosis treatment

Multiple sclerosis is very serious neurological disease. If not treated it causes severe disability of patients. New hope in treating MS arose in the nineties due to arrival of modern therapy. However only last couple decades have brought revolutionary changes in the treatment of this disease. Besides medicaments used continuously to affect the disease, we now have new specific therapeutic group called immune reconstitution therapy (IRT), which can induce long-term remission of the disease without continual treatment. New highly efficient therapy changes our views of goals in therapy of MS. Now our main goal is to achieve long-term remission of the disease, which is defined by the concept of No Evidence of Disease Activity (NEDA).

Key words: multiple sclerosis, maintenance/escalation therapy, immune reconstitution therapy, no evidence of disease activity (NEDA)

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní primárně demyelinizační onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS). Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění CNS, které sekundárně vede k axonální ztrátě a s tím spojené mozkové atrofii. V posledních desetiletích byla léčba zaměřena zejména na potlačení zánětlivých procesů v rámci onemocnění. Recentní výzkumy léčby se věnují také schopnostem nových léků omezit či přímo zamezit axonální ztrátám, a s tím spojenému úbytku mozkové tkáně. Nové léky, které se objevily v léčbě relaps-remitentní (RR) formy RS, přinášejí inovativní přístupy na základě nového poznání imunopatologických procesů v rámci této choroby. Jsou zaměřeny na potlačení zejména specifické imunity, která hraje hlavní roli v poškozování mozkové tkáně. Poslední dekáda přináší léky s vysokou účinností, ale velmi rozličným spektrem nežádoucích účinků. To vede k posílení pohledu na individualizovaný přístup při léčbě pacientů s RS (Oksenberg et al., 2007).

Jak závažným onemocněním je roztroušená skleróza?

RS je závažné onemocnění, které vede k invalidizaci nemocného. Nejedná

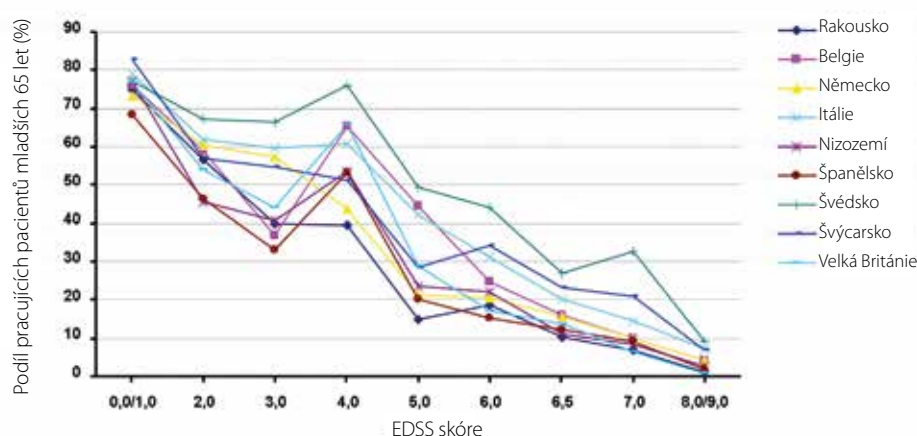
se jen o omezení mobility, jak může být toto slovo někdy v užším slova smyslu chápáno, ale v tomto případě je postižení nemocného komplexní. U pacientů s RS dochází také k postižení zraku, poruchám stability, poruchám sfinkterových a sexuálních funkcí, ale i k poruchám kognitivních funkcí. V klinické praxi je stupeň invalidity hodnocen pomocí Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983). Na základě analýz přirozeného průběhu RS víme, že středně významného stupně invalidity EDSS 3,0 dosahuje 50 % pacientů za 6–9 let od stanovení diagnózy, těžkého stupně invalidity EDSS 6,0, kdy pacient potřebuje k chůzi oporu jedné hole, dosahuje 50 % nemocných za 16–17 let. Kvalita života významně klesá s narůstajícím EDSS. Doba přežití pacientů s RS je zkrácena o 8–12 let, 50 % pacientů umírá na základě komplikací základního onemocnění (Torkildsen et al., 2008). U 65 % pacientů se rozvíjí nějaký stupeň kognitivní poruchy během života, což má významný vliv na jejich zaměstnanost, běžné denní aktivity a snižuje kvalitu života (Feinstein et al., 2013). 50 % pacientů s RS je nezaměstnané po dosažení stupně invalidity EDSS 3,0 (Kobelt et al., 2006; Pflieger et al.,

2010) (graf 1). Tato fakta ukazují, že neléčená RS je devastujícím onemocněním, které má zcela zásadní vliv na kvalitu života pacientů.

Rozhodující faktory při volení správné terapie

Vzhledem k tomu, že RS je chronické nevy léčitelné onemocnění, je třeba v rámci volení správné léčebné strategie pracovat i s tím aspektem, že terapii neplánujeme pouze na několik let. Jaké jsou základní pilíře při výběru správné terapie: charakteristika pacienta a komorbidit, tíže a aktivita onemocnění, bezpečnostní profil léku a taktéž je nutné zohlednit dostupnost léku v dané zemi (Montalban et al., 2018). Většinu pacientů s RS nadále tvoří mladé ženy ve fertilním věku, u kterých je nutné brát v patrnost i plánování těhotenství, což může v rámci prekoncepčního období hrát zcela zásadní roli při výběru léku. Komorbidit hrají taktéž důležitou roli vzhledem k možným kontraindikacím aktuálně dostupné terapie. Zcela zásadní je při výběru terapie tíže a aktivita onemocnění. V rámci studování choroby byly vysledovány jak negativní, tak pozitivní prognostické faktory. Mezi pozitivní prognostické faktory patří: za-

Graf 1. Závislosť podílu zamestnaných pacientů s roztroušenou sklerózou s vekom do 65 let na narůstajúcej invalidite mērené pomocí EDSS (Expanded Disability Status Scale) (adaptováno z Kobelt et al., 2006)



Tab. Skupiny zjištěných prognostických faktorů. MR – magnetická rezonance (adaptováno z Miller et al., 2005)

Příznivá prognóza	Nepříznivá prognóza
Začátek v nižším věku	Začátek ve vyšším věku
Ženské pohlaví	Mužské pohlaví
Optická neuritis	Multifokální začátek
Izolované senzitivní příznaky	Postižení eferentních drah (motorické, mozečkové, sfinkterové příznaky)
Kompletní úprava po prvním relapsu	Neúplná úprava z prvního relapsu
Dlouhý interval do druhého relapsu	Krátký interval do druhého relapsu
Nízká disabilita po pěti letech	Disabilita v pátém roce
Nízký počet lézí	MR mozku s velkým objemem lézí

čátek onemocnění v nižším věku, ženské pohlaví, optická neuritis jako první příznak, izolované senzitivní příznaky, kompletní úprava po prvním relapsu, dlouhý interval do druhého relapsu, nízká invalidita po pěti letech choroby, nízký počet lézí na magnetické rezonanci (MR). Mezi negativní prognostické faktory patří: začátek onemocnění ve vyšším věku, mužské pohlaví, multifokální začátek, postižení eferentních drah (motorické, mozečkové, sfinkterové příznaky), neúplná úprava z prvního relapsu, krátký interval do druhého relapsu, významná invalidita po pěti letech trvání choroby, MR mozku s velkým objemem lézí (Miller et al., 2005) (tabulka). Důležité je zohlednit bezpečnost profilu léku s přihlédnutím na již zmíněné komorbidity, což může vést k významné redukci původně širokého léčebného portfolia (Montalban et al., 2018). A v neposlední řadě je třeba také znát názory a postoje pacienta, který by měl být součástí rozhodování o jeho terapii. Na základě těchto údajů se tedy snažíme nalézt optimální terapii pro daného nemocného, ale jaké možnosti dnes vlastně máme?

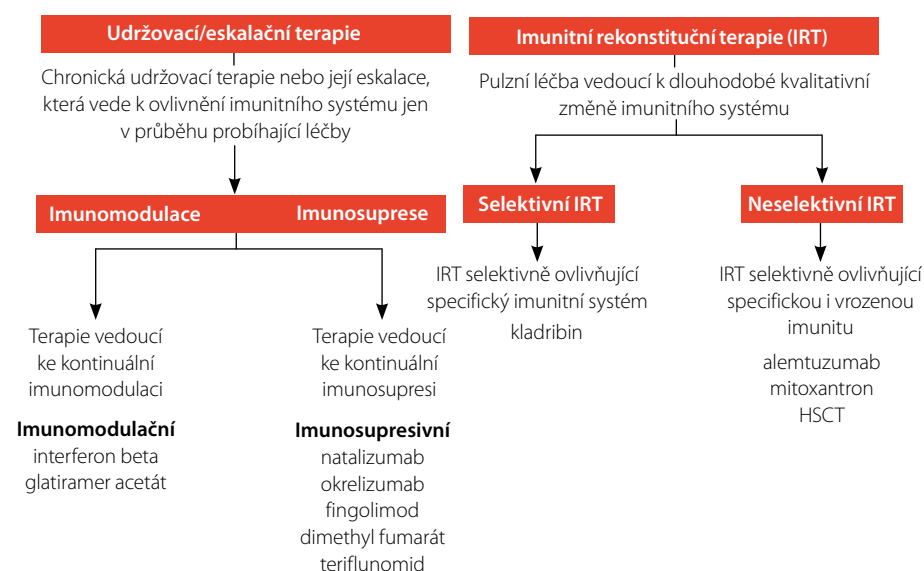
Udržovací/eskalační terapie versus imunitní rekonstituční terapie

Aktuálně máme k dispozici k léčbě RS více než deset typů léků. V rámci volení léčebné strategie můžeme volit mezi dvěma filozofiemi. V případě udržovací terapie je nutno k chronickému ovlivnění imunitního systému dodržet kontinuální podání léku. Tedy

jinými slovy, efekt léčby je možný jen v období jejího podávání. Nelze očekávat dosažení dlouhodobé remise onemocnění po vysazení léčby. V případě zjištění přetrvávající aktivity choroby nebo v případě opětovného vzplanutí choroby na již probíhající léčbě, což ukazuje na suboptimální odpověď pacienta na terapii, by mělo dojít ke změně terapie. V ideálním případě na léky s vysokou efektivitou, kdy mluvíme o tzv. eskalaci léčby. Do skupiny udržovací terapie patří jak léky s imunomodulačním účinkem (interferon beta, glatiramer acetát), tak léky s imunosupresivním účinkem (dimethyl fumarát, fingolimod, okrelizumabu, natalizumab, teriflunomid) (Giovannoni, 2018).

Imunitní rekonstituční terapie (IRT) je charakteristická tím, že léčebný pulz je jasně definován a podáván v krátkém časovém období. IRT tedy není podávána kontinuálně. Další léčebné cykly jsou indikovány pouze v případě recidivy zánětlivé aktivity. Tento typ terapie vede k dlouhodobé kvalitativní změně imunitního systému, což může vést k dlouhodobé remisi onemocnění bez nutnosti další léčby. IRT lze rozdělit na dva podtypy dle ovlivnění imunitního systému: 1. selektivní IRT – selektivní ovlivnění specifické imunity (kladribin), 2. neselektivní IRT – ovlivnění přirozené i specifické imunity (alemtuzumab a v dnešní době omezeně využívaná transplantace kostní dřeně či mitoxantron) (Giovannoni, 2018) (obrázek 1).

Obr. 1. Nová klasifikace disease-modifying therapies (DMT) v léčbě relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy; adaptováno z Giovannoni 2018; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation



Monitoring účinnosti léčby

Sledování účinnosti léčby RS je zcela zásadní a má dva základní aspekty: klinické sledování a paraklinické sledování. Platí doporučení, že aktivita choroby by měla být sledována tak intenzivně a pečlivě, jak jen to je možné, aby došlo k odhalení klinické, ale i subklinické aktivity choroby co nejdříve. Mezi standardní doporučení pro klinická sledování patří klinické neurologické vyšetření se stanovením hodnoty EDSS (Expanded Disability Status Scale). V případě komplexního hodnocení klinického stavu pacienta využíváme také kognitivní škály (BICAMS – Brief International Cognitive Assessment, MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) a vlastní hodnocení klinického stavu pacientem (SF-36 – 36-Item Short Form Survey, EQ-5D – EuroQol-5 Dimension). Je třeba říci, že ke komplexnímu zhodnocení klinického stavu pacienta je velmi často nutná spolupráce více specialistů (neurologa, neuropsychologa, psychoterapeuta, zdravotní sestry, sociálního pracovníka). Stěžejní paraklinickou metodou nejen k diagnostice, ale také právě ke sledování aktivity choroby je MR. MR mozku případně míchy je schopna detekovat aktivitu onemocnění na subklinické úrovni. Standardní užívané protokoly k monitoringu léčby jsou zaměřeny na odhalení nových či zvětšujících se T2 vážených lézí, T1 vážených lézí tzv. black holes, gadolinium vychytávajících lézí a také k odhalení patologické progresse mozkové atrofie. V případě selhávání léčby je nutné nezapomenout na adherenci k léčbě, o které víme, že je u pacientů léčených parenterálními léky první linie nízká. Zvýšení adherence lze dosáhnout dostatečnou komunikací s pacientem, edukací a podporou pacientů a jejich rodinných příslušníků. Důležité je taktéž načasování kontrol. Klinické kontroly by měly být prováděny v době nasazení a následně 3., 6. a 12. měsíc a poté každých šest měsíců. Kontrolní MR mozku by měla být v ideálním případě po šesti měsících v prvním roce a následně každý rok. U pacientů s míšní symptomatikou by měla být prováděna MR míchy každý rok (Havrdová, 2013).

Cíle v léčbě

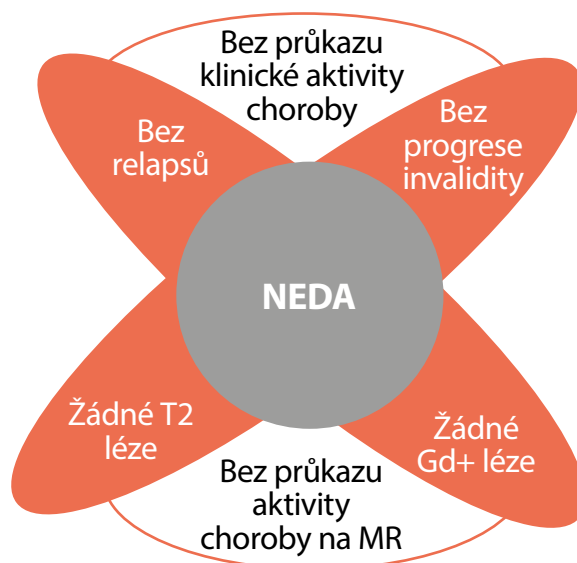
S příchodem imunomodulační terapie v léčbě RS v 90. letech minulého století byla snaha o snížení frekvence a tíže relapsů a zpomalení progresse invalidity onemocnění. Tento postoj se významně změnil na základě možnosti využití vysoce efektivních léků k léčbě této choroby. S novou generací léků je snaha o dosažení remise onemocnění. Zcela zásadní je ale, tuto remisi nejdříve správně definovat. Na základě odborné diskuze vznikl koncept s názvem No Evidence of Disease Activity (NEDA), který definuje klinickou i paraklinickou remisi onemocnění (obrázek 2). Tento složený koncept definuje, kdy je pacient bez klinické i paraklinické aktivity onemocnění. Mezi klinické parametry patří relapsy onemocnění a progresse invalidity, která je hodnocena pomocí EDSS. Mezi paraklinické parametry patří aktivita na magnetické rezonanci (MR), která je

definována nově vzniklými T2 váženými lézemi a/nebo gadolinium enhancujícími lézemi na T1 vážených obrazech. Pokud pacient nevykazuje žádnou klinickou aktivitu onemocnění a ani aktivitu na MR, můžeme tedy mluvit o splnění NEDA, tedy o remisi onemocnění. Aktuálně si dnešní léčebné strategie kladou právě tento léčebný cíl. Analýzy registračních studií ukazují, že neúčinnější léky jsou schopny dosáhnout tohoto parametru téměř u 50 % léčených v průběhu celé studie. Zcela klíčové je pro pacienta vyvinout maximální snahu k dosažení tohoto cíle, a to co nejčasněji. Snahou je tedy ochránit pacienta od budoucí invalidity (Giovannoni, 2018) (graf 2).

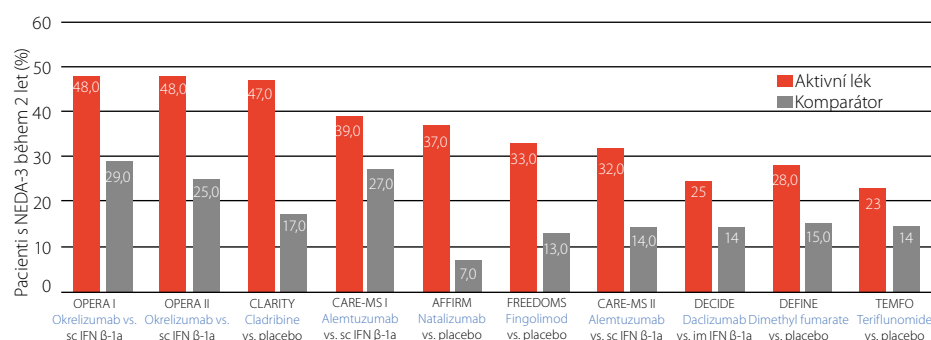
Závěr

Léčba RS prodělala za posledních 25 let významnou změnu. S příchodem nových vysoce účinných léků přichází i nový pohled na cíle v léčbě RS. V za-

Obr. 2. NEDA – No Evidence of Disease Activity, schéma definice remise onemocnění roztroušené sklerózy; koncept složený ze tří parametrů: bez průkazu relapsů, bez průkazu progresse invalidity a bez známek aktivity onemocnění na magnetické rezonanci (MR) (adaptováno z Banwell et al., 2013)



Graf 2. Podíl NEDA u pacientů s relaps remitentní formou RS léčených disease modifying therapies (DMT); výsledky ze studií fáze 3 (adaptováno z Giovannoni, 2018)



čátku moderní terapie bylo snahou snížit počet a tíži relapsů a zpomalit progresi invalidity. Nyní máme již nový cíl, a tím je dosažení kompletní remise onemocnění – NEDA. Některé optimistické výhledy dokonce kladou na novou generaci léků další, mnohem náročnější požadavek, a tím je zlepšení klinického stavu nemocného. Je třeba si uvědomit, že centrální nervový systém je zcela zásadní pro udržení integrity našeho organismu, a že se jedná o orgán, který nelze ani v době dnešní moderní medicíny nahradit, na rozdíl od jiných orgánů. Na základě těchto faktů je třeba přistupovat k léčbě RS aktivně a snažit se ochránit mozek a míchu před poškozením. Velmi důležité je časně nasazení a správné zvolení léčby a dále pečlivé sledování její účinnosti. V případě zjištění nedostatečné vnímavosti na léčbu je nutné včas indikovat její změnu. Pasivita v léčbě či obava z nových moderních léků nejsou v tomto směru na místě.

*Práce byla podpořena grantem
Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské
fakulty v Plzni (SVV 260390).*

Literatura

1. Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2013; 2: 65–67.
2. Feinstein A, DeLuca J, Baune BT, Filippi M, Lassman H. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2013; 2(1): 4–12.
3. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31(3): 233–243.
4. Havrdova E. Roztroušená skleróza. *Mladá fronta*, 2013.
5. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(8): 918–926.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33(11): 1444–1452.
7. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005; 4(5): 281–288.
8. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wien-

dl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(2): 96–120.

9. Oksenberg JR, Baranzini SE, Hauser SL. Biological concepts of multiple sclerosis pathogenesis and relationship to treatment. In: Cohen JA, and Rudick RA, (eds), *Multiple Sclerosis Therapeutics*, 3rd edition. London: Informa Healthcare 2007: 23–44.

10. Pflieger CC, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis: early pension and temporary unemployment – a historical prospective cohort study. *Mult Scler.* 2010; 16(1): 121–126.

11. Torkildsen GN, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50year follow-up in Western Norway. *Mult Scler.* 2008; 14(9): 1191–1198.

*Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi 2019; 20(4): 292–295*

MUDr. Marek Peterka

Neurologická klinika, LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
peterkam@fnplzen.cz