Význam včasnej liečby sclerosis multiplex

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

Neurologická klinika a JLF UK a UNM, Martin

Sclerosis multiplex je chronické ochorenie postihujúce najmä mladých dospelých ľudí. Správne načasovanie liečby určuje ďalší priebeh ochorenia a pozitívne ovplyvňuje kvalitu života. Práca prináša nové pohľady na diagnostiku a liečbu tohto ochorenia.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, včasná liečba, patomechanizmy, diagnostické kritériá.

Significance of multiple sclerosis early treatment

Multiple sclerosis is a chronic disorder, which primarily affects young adults. Timing of treatment determines further evolution of the disorder and positively influences quality of life. The work brings new insights on diagnostics and treatment of the disorder.

Key words: multiple sclerosis, early treatment, patomechanisms, diagnostic criteria.

Medicínsky výskum posledných desaťročí priniesol nové pohľady na mnohé chronické imunitné podmienené ochorenia, medzi ktoré patrí aj sclerosis multiplex (SM).

Pokroky v oblasti neuroimunológie ukázali, že SM predstavuje heterogénnu skupinu, ktorá zahŕňa niekoľko podskupín ochorenia charakterizovaných rôznymi patomechanizmami, a teda následne i odpoveďou na liečbu (Havrdova, 2013).

SM je zápalové ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), pri ktorom sa v etiopatogenéze uplatňujú viaceré mechanizmy. Doteraz sa etiopatogenéza SM vysvetľovala na zvieracích modeloch, u ľudí predpokladáme, že ide o ochorenie, pri ktorom vznikajú protilátky proti viacerým antigénym cieľom (Rodriguez, 2008). Pokiaľ sa trochu zastavíme pri patomechanizmoch vzniku SM, tak sa ukazuje, že kľúčová je pri vzniku SM už prvá reakcia imunitného systému, ktorá vzniká ako odpoveď makrofágov na vonkajší či vnútorný podnet (Rodriguez, 2008; Shaked, 2015). Neprimeraná reaktivita primárnej, teda vrodenej imunity môže vplývať na priebeh SM a reaktivitu na liečbu vzhľadom nato, že primárna imunitná odpoveď priamo ovplyvňuje intenzitu ďalšej, cielennej odpovede (Buc, 2013).

Cielená imunitná odpoveď je zabezpečená prostredníctvom autoagresívnych, prevažne na myelín zameraných T1 a T17 lymfocytov, ale aj prostredníctvom aktívnych B lymfocytov (Buc, 2013). Zatiaľ čo v minulosti sa farmaceutický výskum zameriaval najmä na ovplyvnenie T lymfocytárnej imunitnej reakcie pri SM, čo viedlo k vývoju skupiny imunomodulačných liekov (interferón beta, glatirameracetát, natalizumab), v súčasnosti sa objavilo niekoľko liečebných preparátov ovplyvňujúcich súčasne T aj B lymfocyty (teriflunomid, alemtuzumab) alebo zasahujúcich prevažne aktivované B lymfocyty (ocrelizumab, kladribín) (Donath, 2014). Nové trendy v liečbe predstavuje repopulačná terapia. Zakladá sa na skutočnosti, že u pacientov s SM sa preukázala vyššia produkcia zápalového interleukínu-6 z B lymfocytov v porovnaní so zdravou populáciou. Po zničení týchto buniek vrátane pamäťových B lymfocytov sa predpokladá, že novovypravené B lymfocyty túto prezápalovú odchýlku strácajú. Tvorba prezápalového interleukínu sa nepozorovala v repopulácii B lymfocytov po dvanásťmesačnej B bunkovej deplečnej liečbe (alemtuzumab, kladribín) (Hochmuth, 2017). Máme k dispozícii aj lieky, ktoré ovplyvňujú zápalové prostredie prostred-

níctvom produkcie protizápalových cytokínov, a predpokladá sa, že tým redukovú nadmerný oxidačný stres (dimetyl fumarát). V ďalšej kategórii je liek, ktorý bráni vyplaveniu aktívnych imunokompetentných buniek do cirkulácie (fingolimod) (Killestein, 2010). V súčasnosti bola dokázaná účinnosť imunomodulačnej liečby aj v podskupine pacientov, ktorí majú aktívnu formu primárne progresívnej SM (ocrelizumab) (Montalban, 2017). Je tiež možné indikovať aj cytostatické preparáty so širším pôsobením na imunitný systém (mitoxantrón, cyklofosamid, azatioprin) (Edan, 2011; Tan, 2013). Okrem vyššie uvedených sú aktuálne v klinickom skúšaní niektoré preparáty, o ktorých sa predpokladá, že budú schopné upraviť aj neprimeranú odpoveď vrodenej imunity (Donath, 2014; Tan, 2013). Je zjavné, že súčasná situácia je priaznivo naklonená liečbe SM, vzhľadom na rozšírené a rozširujúce sa portfólio liekov. Rôzne mechanizmy účinku jednotlivých preparátov dovoľujú výber lieku podľa charakteru ochorenia jednotlivého pacienta, v prípade že je pracovisko indikujúce liečbu schopné detailnejšie odsledovať a analyzovať prevažujúcu aktivitu imunitného systému (napríklad aktivitu subkategórií T a B lymfocytov prietokovou cytometriou, intenzitu protilátkovej

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD., ema.kantorova@gmail.com

Neurologická klinika a JLF UK a UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(4): 288–290

Článok prijat redakci: 2. 4. 2019

Článok prijat k publikaci: 5. 6. 2019

odpovede v likvore a v sére). Výber lieku závisí tiež od skúsenosti lekára s konkrétnym liekom pri liečbe pacienta s konkrétnymi klinickými či rádiologickými znakmi SM. Významnú úlohu tu hrajú aj informácie z databáz, ktoré poskytujú skúsenosti s liečbou SM z klinickej praxe.

Problém imunitne podmienených ochorení, ako je SM, je v tom, že zmeny imunitného systému vieme spoľahlivo testovať v periférnej krvi a mozgovo-miechovom likvore, ale samotný proces zápalových demyelinizačných zmien, ktorý nachádzame v mozgu, dokážeme zhodnotiť len nepriamo. Predpokladá sa, že vzniku zápalových zmien v centrálnom nervovom systéme (CNS) predchádza otvorenie hematoencefalickej bariéry, ktoré dovoľí prestup vyššie uvedených imunitných buniek do mozgu (Buc, 2013). Tieto procesy nemajú jednoznačný klinický korelát, preto nevieme, kedy začnú. Predstavujú prvotné predklinické štádium SM, a teda presný vznik začiatku SM nedokážeme exaktne určiť (Buc, 2013). Preto je dĺžka ochorenia vždy relatívny údaj, nie je daná vznikom klinických príznakov, a nemôžeme podľa neho posudzovať nutnosť začatia liečby. Predpokladá sa, že vyššie opísané zmeny predchádzajú prvé klinické príznaky o niekoľko mesiacov, ale môžu to byť aj roky (Havrdova, 2013). Navyše, ani v mozgu nie je situácia priamočiara. Zistilo sa, že v miestach prestupu imunitných buniek, t. j. v tesnej blízkosti drobných mozgových ciev, sa hromadia astrocyty, pomocné nervové bunky, ktoré sa snažia ohraničiť zápal, ale zároveň produkujú rôzne mediátory (Buc, 2013). V miestach zápalu sa zároveň vytvára nepriaznivá metabolická situácia, pričom procesy majú rôznu intenzitu. Vzniká nerovnováha neuroprenášačov, kumuluje sa glutamát (Macrez, 2016). V aktívnych aj chronických léziách mozgu prebiehajú paralelne so zápalom neurodegeneratívne zmeny, ktoré odrážajú komplexný mechanizmus vzniku lézií. Rozdiel medzi aktívnymi a chronickými léziami je v ohraničenosti a ich dynamike. Aktívne lézie sú stále otvorené a reagujú dobre na liečbu, ako aj na vnútorné kompenzačné mechanizmy CNS. Chronické lézie majú na svojom okraji uzavretú hematoencefalickú bariéru. Ich reaktivita na vnútorné a vonkajšie podnety je preto minimálna

(Lassmann, 2001). V súčasnosti vieme, že možnosť ovplyvňovať procesy v mozgu je obmedzená na štádium, v ktorom sú zápalové procesy v prevahe pred neurodegeneratívnymi, či už v jednotlivých ložiskách, alebo aj globálne v celom mozgu. Tieto informácie sú podkladom na argumentáciu, prečo začať liečbu SM čo najskôr, ideálne v počiatočnom štádiu (Havrdova, 2013).

Pri posudzovaní klinického korelátu aktivity lézií či samotného ochorenia sa zameriavame na prítomnosť opakovaných zhoršení neurologického stavu, t. j. relapsov, ktoré súvisia so vznikom nových a aktívnych lézií viditeľných na magnetickej rezonancii (MR) mozgu. Títo pacienti obvykle dobre odpovedajú na liečebné zásahy. Je však známe, že neurodegeneratívne zmeny mozgu sú detegovateľné už v prvých štádiách SM, pričom sa objavujú aj nezávisle od zápalových zmien (Lassmann, 2001; Fisniku, 2008). Otázky, či sú neurodegeneratívne zmeny iba dôsledkom aktívneho zápalu, alebo súvisia s paralelne prebiehajúcou neurodegeneráciou, nie sú stále definitívne zodpovedané. Klinicky posudzujeme mieru neurodegenerácie podľa miery reziduálneho neurologického deficitu, ktorý pretrváva po liečbe relapsu a po ústupe aktívnych ložísk na MR. O rýchlosti neurodegenerácie nás informuje aj rýchlosť progresie neurologického deficitu v čase. Musíme si uvedomiť, že trvalé zvýšenie EDSS znamená nezvratný úbytok nervového tkaniva v určitej oblasti mozgu (Fisniku, 2008; Polman, 2011), čo obmedzuje odpoveď na liečbu.

Či naozaj začať liečbu vtedy, keď sa má pacient po ústupe prvotných ťažkostí klinicky dobre? Táto dilema trápi mnohých pacientov, možno i lekárov. Skúsenosti klinických štúdií, ktoré testovali efektivitu súčasných liekov, ukázali jednoznačnú účinnosť súčasne používaných imunomodulačných liekov oproti placebo. Prvé štúdie prebiehali v skupine, v ktorej boli pacienti s rozvinutým ochorením (Rio, 2011). neskôr sa lieky testovali aj u pacientov, ktorí mali za sebou iba prvú epizódu klinických príznakov, ale mali jednoznačne vyjadrené ostatné príznaky SM (patologické nálezy na MR mozgu a miechy, pozitívne nálezy intratekálnej syntézy protilátok

a zmeny elektrofyziologických testov). Títo pacienti s „klinicky izolovaným syndrómom“ (CIS) tiež profitovali z podávanej liečby (Rio, 2011; Tintoré, 2008). Efektivita liekov sa hodnotí aj dlhodobým monitorovacím testovaním. Dlhodobé sledovania účinnosti dokonca favorizovali skupinu pacientov, ktorí dostali liečbu včas oproti tej, v ktorej boli zaradení pacienti s dlhším trvaním ochorenia. Niet však pochyb, že lieky, ktoré máme v súčasnosti k dispozícii, sú schopné obmedziť a prípadne zastaviť nepriaznivé procesy, ktoré pri SM v mozgu prebiehajú (Rio, 2011; Weindl, 2008).

Tieto argumenty preto viedli k snahe začať liečbu pacientov v čo najkratšom čase od stanovenia diagnózy SM, čo sa odráža v nových aktualizáciách diagnostických kritérií pre SM. Včasná diagnostika SM je v súčasnosti zjednodušená treťou verziou McDonaldových kritérií (2010), ktoré sú zakotvené do indikačných kritérií v Slovenskej republike. Diagnóza definitívnej SM sa môže stanoviť u jedincov s epizódou typických klinických príznakov, ak sú na MR prítomné minimálne dve lézie v určených lokalitách mozgu (pri komore, pod mozgovou kôrou, v mozgovom kmeni alebo v mieche) (Daňová, 2014). Najčerstvejšie kritériá z roku 2017 opäť zjednodušujú diagnostiku posilnením významu výsledkov z mozgovo-miechového likvoru (Thompson, 2018), pričom prítomnosť intratekálnej syntézy protilátok IgG v likvore nahrádza disemináciu ochorenia v čase. Výnimku tvorí optická neuritída, pri ktorej je dôležité myslieť na aquaporinopatie (Thompson, 2018).

Ukázalo sa však, že odpoveď jednotlivcov na daný nastavený preparát nie je uniformná, existujú pomerne veľké rozdiely. Druhým problematickým bodom je udržanie dlhodobej účinnosti liekov pri zachovanom bezpečnostnom profile. Tieto fakty podporujú nutnosť individualizácie liečby, t. j. prispôbenie liečby individuálnym potrebám každého pacienta. V súčasnosti je vysoko aktuálne zbieranie údajov z medicínskych databáz, ktoré prináša retrospektívne informácie o pacientoch a ich liečbe, o benefitoch, ale aj rizikách liečby. V budúcnosti nám tieto informácie pomôžu spoľahlivejšie viesť liečbu pacientov s SM.

LITERATÚRA

1. Buc M. Sclerosis multiplex – úloha regulačných T-lymfocytov v patogenéze a biologickej liečbe choroby. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(3): 293–299.
2. Daňová M, Klímová E. Porovnanie validity diagnostických

kritérií sclerosis multiplex 2005 vs 2010 s aspektom včasnej diagnostiky. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 181–185.

3. Donath V. Nová perspektíva liečba sclerosis multiplex. *Neurol. Prax* 2014; 15(2): 57–59.

4. Edan G, LePage E. Mitoxantron to treat multiple sclerosis, in *Multiple Sclerosis Therapeutics*. Cambridge University Press 2011.

5. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI le-

sions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 Mar; 131(Pt 3): 808–17.

6. Havrdova E, a kol. Roztroušená skleróza. *Mladá Fronta* 2013.

7. Hochmuth L. B lymfocyty ako cieľ v liečbe sclerosis multiplex. *Neurol. prax* 2017; 18(3): 186–189.

8. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 10(11): 1026–1034.

9. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*. 2001; 7(3): 115–121.

10. Macrez R, Stys PK, Vivien D, Lipton SA, Docagne F. Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurol* 2016; 15(10): 1089–102.

11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Bellachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, Oratorio clinical investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2017; 376(3): 209–20.

12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Sandberg-Wollheim M, Clanet M, Cohen JA, Fillipi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, Thompson AJ, O'Connor F, Sandberg-Wollheim M, Thomson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.

13. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230–237.

14. Rodriguez M. Advances in multiple sclerosis and experimental demyelinating disease. *Springer* 2008.

15. Shaked I, Hanna R, Shaked H, Chodaczek G, Nowyhed NH, Tweet G, Tacke R, Basat AB, Mikulski Z, Togher S, Miller J, Blatchley A, Salek-Ardacani S, Darvas M, Kaikkonen MU, Thomas GD, Lai-Wing-Sun S, Rezk A, Bar-Or A, Glass CK, Bandukwala H, Hedrick CC. Transcription factor Nr4a1 couples sympathetic and

in-inflammatory cues in CNS-recruited macrophages to limit neuroinflammation. *Nature Immunol-ogy*. 2015; DOI: 10.1038/ni.3321.

16. Tan SL, Liao C, Lucas MC, Stevenson C, DeMartino JA. Targeting the SYK-BTK axis for the treatment of immunological and hematological disorders: recent progress and therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther* 2013; 138(2): 294–309.

17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173.

18. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008 Mar; 255 Suppl 1:37–43. doi: 10.1007/s00415–008–1006–4.

19. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Journal of neurology* 2008; 255(10): 1449–1463.