

# Jaká data nabízí celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS?

**doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.**

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je závažné neurologické onemocnění, které v České republice postihuje odhadem 20 tisíc pacientů. Nemoc zatím neumíme vyléčit, jedinou účinnou prevencí nevratné disability je včasné zahájení protizánětlivé terapie s trvalým monitoringem a úpravou terapie dle individuální aktivity nemoci. Zásadní význam pro vyhodnocení efektu a bezpečnosti léčby mají data z reálné klinické praxe. V České republice od r. 2013 pravidelný sběr těchto dat zajišťuje celostátní registr ReMuS, jehož zřizovatelem je Nadační fond Impuls ve spolupráci s odbornou neurologickou společností. K 31. 12. 2019 byla v registru data od 16 300 pacientů, z toho 14 823 pacientů mělo zaznamenánu alespoň jednu návštěvu v RS centru v průběhu r. 2019. Článek přináší výběr aktuálních dat o demografii, klinických parametrech a léčbě v registru ReMuS.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, registry, ReMuS, Nadační fond Impuls.

## What type of data does the ReMuS National Multiple Sclerosis Patient Registry offer?

Multiple sclerosis is a serious neurological disease that affects an estimated 20,000 patients in the Czech Republic. We are not yet able to cure the disease, the only effective prevention of irreversible disability is the timely initiation of anti-inflammatory therapy with continuous monitoring and adjustment of therapy according to individual activity of the disease. Data from real clinical practice are crucial for evaluating the efficacy and safety of treatment. In the Czech Republic since 2013, the regular collection of this data has been ensured by the nationwide ReMuS register, the founder of which is the Endowment Fund Impuls in cooperation with the Czech Neurological society. As of 31 December 2019, data from 16,300 patients were in the registry, of which 14,823 patients had at least 1 visit to the MS center during 2019. The article presents a selection of current data on demography, clinical parameters and treatment in the ReMuS registry.

**Key words:** multiple sclerosis, registries, ReMuS, Endowment Fund Impuls.

## Proč potřebujeme registry?

Roztroušená skleróza (RS) je závažné neurologické onemocnění postihující mladé osoby, častěji ženy. Neexistuje mnoho jiných onemocnění, která začínají v takto relativně mladém věku (průměrná doba počátku je kolem 30 let věku), bez léčby vedou u většiny pacientů k závažné invaliditě a současně neexistuje možnost účinné prevence nemoci.

Za posledních 30 let došlo k zásadnímu posunu v oblasti poznání etiopatogenetických mechanismů, diagnostice a léčbě RS. Nemoc

sice stále neumíme vyléčit, u podstatné části pacientů ale dnes umíme terapeuticky stav příznivě ovlivnit a pacienta dlouhodobě stabilizovat. Vzhledem k přirozené variabilitě nemoci je ale nutné přistupovat k jednotlivým pacientům individuálně a tzv. jim ušít léčbu na míru. Lékař tak v každodenní praxi musí kombinovat svou osobní zkušenost s „evidence based“ daty, která by mu měla poskytnout spolehlivé informace o konkrétní nemoci a efektu registrovaných léků. Zdrojem těchto evidence based informací jsou přitom

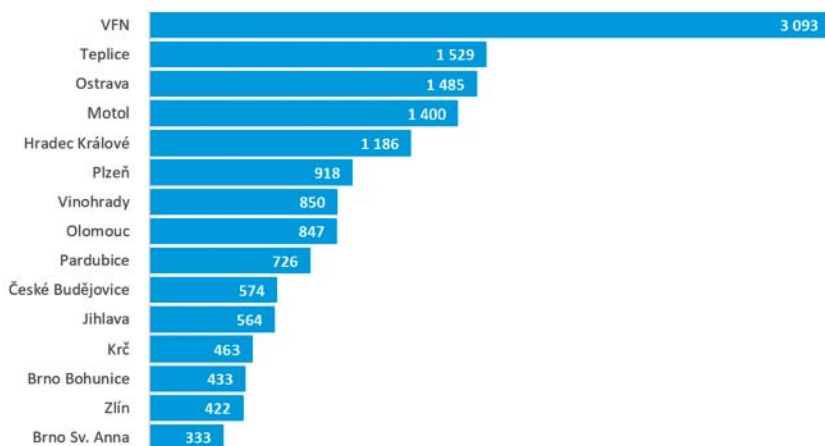
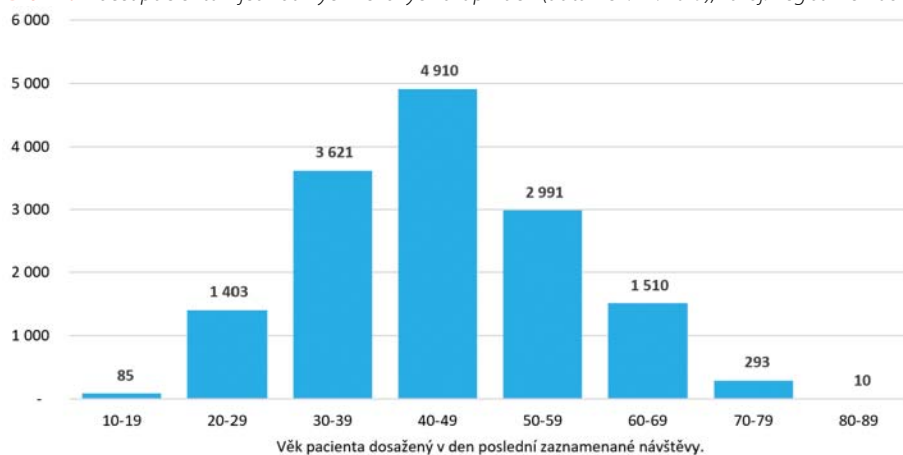
zejména data z registračních studií, které se provádějí před vstupem léku na trh.

Problémem je, že tato data jsou většinou pouze krátkodobá (2letá, max. 5letá), studie jsou prováděny u selektované skupiny pacientů (osoby bez ostatních komorbidit, vyloučeny jsou často děti a starší osoby, díky studijnímu protokolu je zlepšená adherence k léčbě, aj.). V reálné praxi pak často pracujeme s odlišnou cílovou populací, pacienty polymorbidními, předléčenými řadou jiných preparátů, s horší adherencí k léčbě, navíc chybí dlouhodobá data, a to jak



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., horakova@vfn.cz  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Karlovo nám. 32, 128 08 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(5): 410–413  
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2020  
Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2020

**Graf 1.** Počet pacientů sledovaných k 31. 12. 2019 v jednotlivých centrech; zdroj: Registr ReMuS**Graf 2.** Počet pacientů v jednotlivých věkových skupinách (data k 31. 12. 2019); zdroj: Registr ReMuS

o efektivitě, tak zejména data o dlouhodobé bezpečnosti léků.

Jedinou možností, jak získat požadovaná data z reálné praxe, je budování dlouhodobých registrů (Trojano et al., 2017), a to v případě chronických onemocnění optimálně tzv. „disease specific registries“, tj. registry, které sbírají data o konkrétním pacientovi s danou nemocí, nikoli tzv. „drug specific registries“, které byly zaměřené pouze na konkrétní preparát, kde po ukončení léčby daným preparátem bylo sledování pacienta ukončeno.

V České republice data o pacientech s RS od r. 2013 sbírá český celostátní registr ReMuS. Jeho zřizovatelem je Nadační fond Impuls (www.multiplesclerosis.cz) ve spolupráci se Sekcí klinické neuroimunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP. Bližší informace o struktuře a historii registru lze nalézt v předchozích publikacích (Horáková, 2016; Horáková, 2018; Horáková et al., 2019; Pavelek et al., 2018).

Cílem aktuálního článku je poskytnout přehled o datech, která z registru již pravidelně získáváme, současně i ukázat potenciál,

jaká data může registr v blízké budoucnosti nabídnout.

## Základní informace, které už nyní registr ReMuS poskytuje

### Počet pacientů ve specializovaných RS centrech

Celkový počet pacientů s diagnózou roztroušená skleróza (dg. G 35) v České republice (ČR) není přesně znám, odhad je kolem 20 tisíc. Určité informace lze získat z Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), který pracuje s dg. G 35, zde je ovšem určité riziko nesprávně přiřazené diagnózy, takže hrozí nadhodnocení počtu pacientů. Registr ReMuS díky tomu, že získává data přímo ze všech 15 specializovaných RS center, tak s velkou jistotou garantuje spolehlivost přiřazené diagnózy. Od r. 2013, kdy byla v registru vložena data z prvních tří RS center, se podařilo zařadit všech 15 RS center, která nyní data sbírají prospektivně a 2x ročně odesílají do centrální databáze. K 31. 12. 2019 byla v registru data od 16 300 pacientů, z toho

14 823 pacientů mělo zaznamenánu alespoň jednu návštěvu v RS centru v průběhu r. 2019. 11 778 pacientů bylo léčeno některým z léků modifikujících přirozený průběh choroby (DMD, Disease Modifying Drugs). Jde o pacienty převážně s klinicky izolovaným syndromem nebo relaps-remitentní formou nemoci. Další pacienti jsou především pacienti s progresivní formou nemoci, u kterých aktuálně není léčba DMD indikována či nemá úhradu. Počty pacientů, kteří jsou aktuálně sledováni v jednotlivých centrech, lze vidět v grafu 1. Výzvou samozřejmě zůstává zmapovat i pacienty, kteří v RS centrech sledování nejsou. Zde již připravujeme ve spolupráci s patientskou organizací Roska projekt, který by měl oslovit právě tyto pacienty a doplnit celkový obrázek o RS v ČR.

### Demografické údaje a informace o disabilitě

Počet pacientů je samozřejmě důležitý údaj, stejně důležitá je ale i znalost základních demografických údajů a stupně postižení. Z dlouhodobého sledování lze již nyní jednoznačně potvrdit, že nemoc dominantně postihuje ženy, poměr ženy : muži se dlouhodobě pohybuje kolem 70 : 30 %. Průměrný věk pacientů v době prvního příznaku je 32,2 (SD ± 10,2) let, věk v době poslední návštěvy pak 45,1 (SD ± 11,8) let, počty pacientů v jednotlivých věkových skupinách popisuje graf 2.

Graf 3 pak ukazuje počty pacientů dle stupně disability (vyjádřeno podle hodnotící škály disability EDSS, přičemž EDSS 0 = zcela normální neurologický náleží; EDSS 4 = omezení chůze bez opory na 500 m; EDSS 6 = chůze na 100 m s nutností opory 1 hole, EDSS 7 = využití mechanického vozíku). Pro ilustraci je znázorněno i věkové rozmezí pacientů s daným stupněm disability, což je velmi důležité např. pro plánování sociálních služeb.

Z registru jsou dále poskytovány údaje o počtu relapsů a jejich závažnosti (lehká, středně těžká a těžká ataka) a nutností hospitalizace.

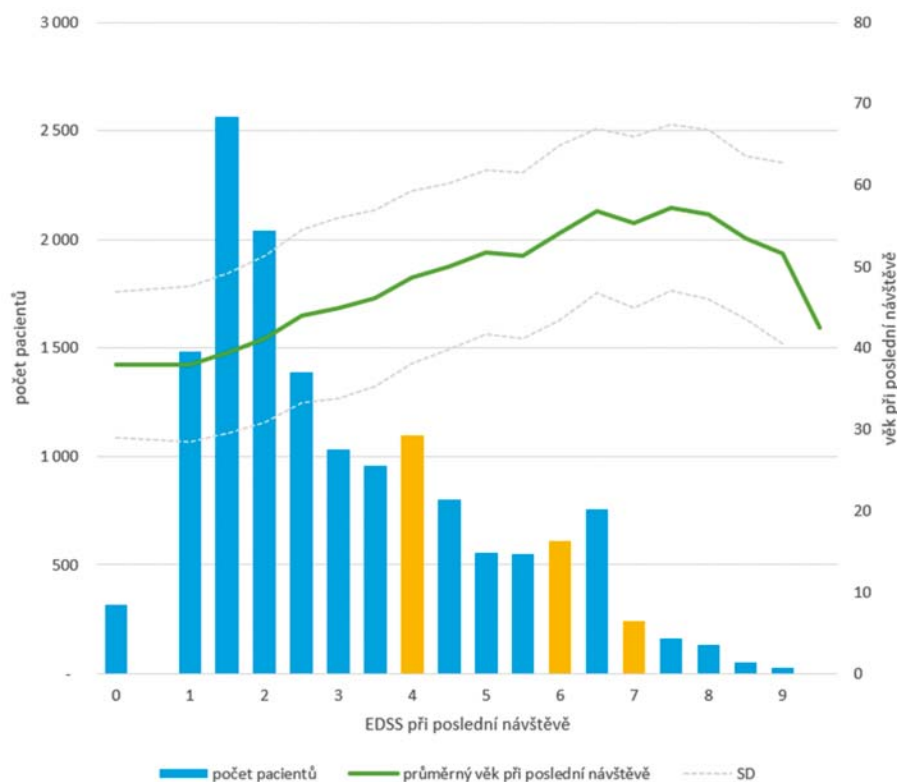
### Léčba

Jak již bylo zmíněno v úvodu článku, v oblasti léčby RS došlo k dramatickému posunu. V současnosti máme k dispozici více než deset různých účinných látek (aktuálně více než 16 registrovaných přípravků, jejich počet stále narůstá). Jednotlivé preparáty se liší nejen mecha-

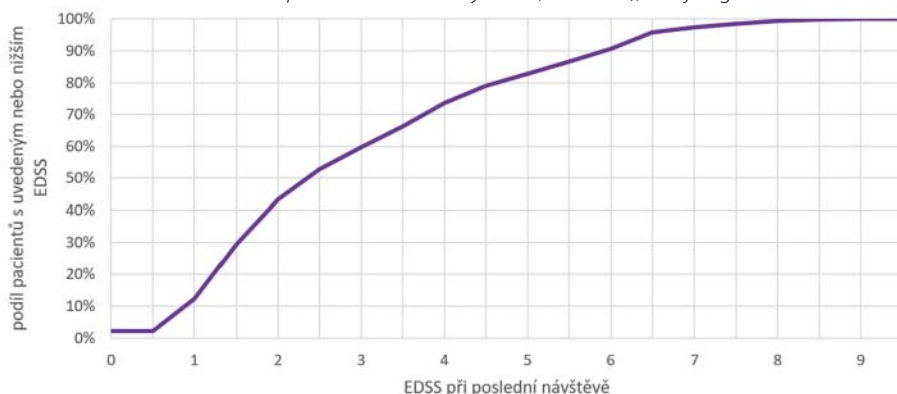
## INFORMACE

JAKÁ DATA NABÍZÍ CELOSTÁTNÍ REGISTR PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU REMUS?

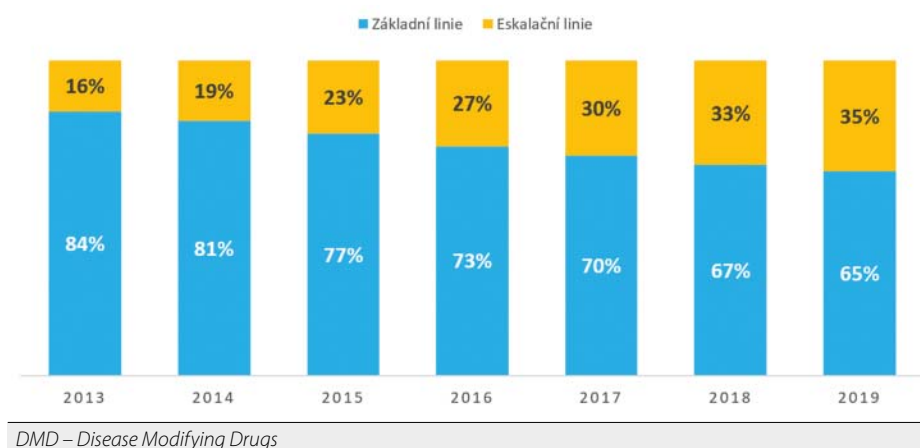
**Graf 3a.** Počty a věkové složení pacientů dle hodnoty EDSS (N = 14 781); zdroj: Registr ReMuS



**Graf 3b.** Kumulativní rozložení pacientů dle hodnoty EDSS (N = 14 781); zdroj: Registr ReMuS



**Graf 4.** Poměr mezi DMD preparáty základní a eskalační linie; zdroj: Registr ReMuS



nismem účinku, ale i způsobem podání a rizikem nežádoucích účinků. Lékař při zahajování léčby

tak musí zvažovat nejen aktivitu nemoci, ale i řadu dalších parametrů (věk a pohlaví pacien-

ta, plánování těhotenství, komorbidit, životní styl a další), obdobně v případech nedostatečné odpovědi na léčbu s nutností eskalace je opět potřeba pečlivě vyhodnotit řadu proměnných. Problémem je, že na řadu otázek zatím nemáme odpovědi – chybí dlouhodobá data o přechodech mezi jednotlivými preparáty, o efektu léků u pacientů s různými komorbiditami, dlouhodobé bezpečnosti léčby, aj.

Informace o léčbě patří mezi povinné položky, které registr sleduje. U každého pacienta jsou přesně zaznamenávány parametry týkající se podání DMD: název léku, datum počátku a ukončení léčby a důvod ukončení. Ke konci r. 2019 bylo léčeno 11 778 pacientů DMD, z dostupných dat lze dohledat počty pacientů na jednotlivých preparátech, kolik pacientů v průběhu posledních let léčbu zahájilo a ukončilo, jaké jsou nejčastější přechody mezi léky. Hodnota těchto dat se významně zvyšuje v čase, protože pouze dlouhodobé analýzy jsou schopné např. potvrdit hypotézu, že příchod tzv. léků 2. linie (léky pro pacienty s vyšší aktivitou nemoci, také eskalační léky) skutečně vede ke zlepšení na úrovni celé populace pacientů. Již dnes přitom víme, že léky tzv. 1. linie (pro pacienty s nižší aktivitou nemoci, základní linie) dlouhodobě stabilizují kolem 30–40 % RS pacientů, větší část pacientů tedy bude potřebovat léky účinnější, bohužel i ekonomicky náročnější a s větším rizikem možných nežádoucích účinků. Informace o dostupnosti této léčby tak patří mezi parametry, které odráží i kvalitu péče v jednotlivých zemích. Přehled dostupnosti preparátů tzv. základní a eskalační linie v ČR ukazuje graf 4.

## Komorbidity a nežádoucí účinky léčby

Moderní management péče o pacienta s RS dnes zahrnuje nejen medikamentózní terapii, jeho nedílnou součástí musí být i důraz na zdravý životní styl a omezení negativních vlivů zevního prostředí, které mohou zhoršovat průběh základního onemocnění nebo negativně interagovat s léčbou. Opět se jedná o oblast, kde velká část informací chybí, a neexistuje jiný způsob, jak data získat, než pravidelný, dlouhodobý sběr dat z reálné klinické praxe. V rámci registru ReMuS jsme již zahájili v centru VFN Praha systematický sběr informací o ostatních přidružených onemocněních dle předdefinovaného dotazníku. Po implementaci nového software MDS, budou

tato data digitalizována ve formě kódů používaných v systému MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Současně bude zahájen prospektivní sběr závažných nežádoucích účinků s kódováním v systému MedDRA.

## Zapojení do národních a mezinárodních projektů

Hlavním důvodem existence registru ReMuS je sběr dat za účelem zlepšení péče o pacienty s RS. K tomu přispívá na lokální i mezinárodní úrovni.

Data z ReMuS již dnes pomáhají při jednání s pojišťovnami a jsou regulátorem při složitých jednáních o úhradách léků. Registr ReMuS byl dále akceptován Ministerstvem zdravotnictví jako hlavní zdroj informací pro dokladování činnosti Center vysoce specializované péče (<https://www.mzcr.cz/vyzva-ministerstva-zdravotnictvi-k-podani-zadosti-o-udeleni-statutu-centra-vysoce-specializovane-pece-pro-roztrousenou-sklerozu-a-neuromyelitis-optica/>).

Na mezinárodní úrovni od počátku vzniku registr velmi úzce spolupracuje s mezinárodní

databází MSBase (Kalincik et Butzkueven, 2019), ve které česká data významně přispívají do řady analýz. Dále se podařilo zapojit i do dalších evropských projektů (mapování situace ohledně výskytu progresivních forem RS, spoluúčast v projektu o výskytu komorbidit – žádost o evropský grant Horizon 2020).

*Poděkování: Ing. Jiřímu Drahotovi za přípravu grafů pro článek.*

*Vedoucím jednotlivých RS center a všem osobám, které se aktivně podílejí na vkládání dat a vytváření registru ReMuS.*

## LITERATURA

1. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Lafaldano P, Spelman T, Sormani MP, Butzkueven H. Treatment decisions in multiple sclerosis – insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*, 2017 13(2): 105–118.
2. Horáková D. ReMuS – český celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou *Multiple Sclerosis NEWS* 2016; 2: 16–21.
3. Horáková D. Registr pacientů s roztroušenou sklerózou Re-

MuS – kam jsme se posunuli za 5 let existence registru. *Neurol. praxi*, 2018; 19: 467–472.

4. Horáková D, Rockova P, Jircikova J, Dolezal T, Vachova M, Hradilek P, Valis M, Sucha J, Martinkova A, Ampapa R, Grunermelova M, Stetkarova I, Stourac P, Mares J, Dufek M, Kmetova E, Adamkova J, Hrnčiarova T. Initiation of first disease-modifying treatment for multiple sclerosis patients in the Czech republic from 2013 to 2016: Data from the national registry

*ReMuS. Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 196–202.

5. Pavelek Z, Sobisek L, Horáková D, Vališ M. Srovnání účinnosti subkutánně podávaného interferonu  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g, dimethyl fumarátu a fingolimodu v reálné klinické praxi – multicentrická observační studie. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81(114(4)): 457–465.
6. Kalincik T, Butzkueven H. The MSBase registry: Informing clinical practice. *Mult Scler* 2019; 25(14): 1828–1834.