

Ovlivnění dlouhodobé progresje roztroušené sklerózy – svítá na lepší časy?

MUDr. Dominika Šťastná, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrální nervové soustavy. Typický je pro ni autoimunitní zánět, postupná demyelinizace a neurodegenerace. Charakter zánětu a zastoupení zmíněných procesů je variabilní v čase i interindividuálně. Existují však určité společné znaky umožňující rozdělení RS do jednotlivých fenotypů. Neexistence přesné hranice nicméně činí stanovení přechodu do sekundární progresje komplikovaným. Základem je klinické hodnocení a kontakt s pacientem. Posouzení disability pomocí škály EDSS (Expanded Disability Status Scale) je vhodné doplnit minimálně screeningovým testem kognice. Významný pokrok posledních let přináší nové léčebné možnosti i u progresivních forem RS. Ačkoliv u nich dominuje neurodegenerace, je přítomna i zánětlivá aktivita, kterou můžeme terapeuticky ovlivnit.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, sekundární progresje, primární progresje, kognitivní postižení, siponimod, patogenezé.

The influence on long-term progression of multiple sclerosis – brighter days ahead?

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system. It is characterized by autoimmune inflammation, progressive demyelination and neurodegeneration. The characteristics of inflammation and the representation of these processes are variable over time and interindividual. Nevertheless, certain specific common features allow the division of MS into several phenotypes. However, the absence of a precise boundary makes determining the transition to secondary progression complicated. Clinical examination and the contact with the patient is fundamental. Evaluation of disability using EDSS should be enriched at least with a screening test of cognition. Significant progress in recent years has provided new treatment options for progressive forms of MS. Although neurodegeneration predominates, there is also an inflammatory activity that we can impact.

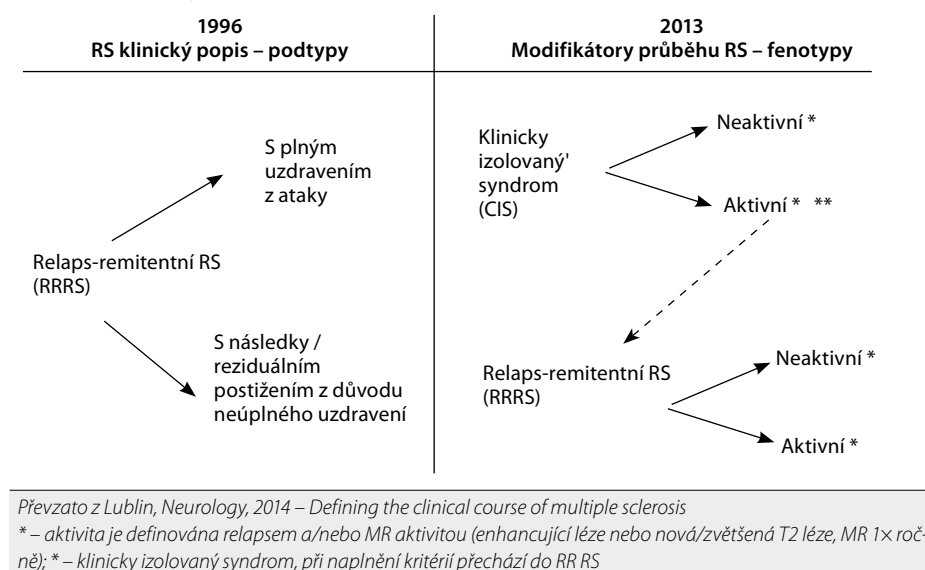
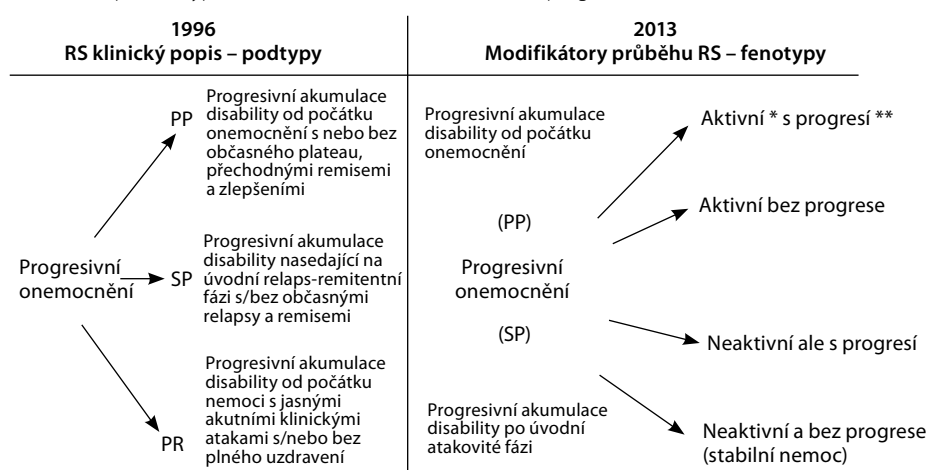
Key words: multiple sclerosis, secondary progression, primary progression, cognitive impairment, siponimod, pathogenesis.

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické neurologické onemocnění, které bez léčby způsobuje významnou invaliditu u většiny pacientů. Postihuje převážně mladé osoby v produktivním věku, typický začátek onemocnění je mezi 20.–40. rokem života. Ženy jsou postiženy 2–3× častěji než muži. V České republice se počet pacientů odhaduje na přibližně 17–20 000. Většina pacientů trpí relaps-remitentní formou RS. V posledních letech je však věnována značná pozornost i progresivním formám. Jaké jsou nejnovější poznatky v této oblasti? A jaké jsou současné terapeutické možnosti ovlivnění dlouhodobé progresje RS?

Fenotypy roztroušené sklerózy

Je zcela zřejmé, že RS probíhá u jednotlivých pacientů značně individuálně a mění s postupem času svůj charakter. Na základě společných rysů nicméně byla výběrem americké společnosti pro RS (US National Multiple Sclerosis Society) už v roce 1996 rozdělena dle klinického průběhu na čtyři varianty: relaps-remitentní RS (RRRS), sekundárně progresivní RS (SPRS), primárně progresivní RS (PPRS) a progredující-relabující RS (Lublin et Reingold, 1996). Toto dělení využívané celosvětově po mnoho let bylo zejména pro absenci objektivního ukazatele v roce 2013 revidováno. Novější klasifikace

zohledňuje i nález na magnetické rezonanci a rozděluje RS do dvou základních skupin – relabující-remitující a progresivní. Do relabující-remitující podskupiny je zařazen i klinicky izolovaný syndrom (CIS). Relabující-remitující průběh je dále rozdělen na aktivní a neaktivní. Aktivita RS je definována buď klinickým relapsem a/nebo novou/zvětšenou T2 lézí na MR a/nebo kontrastní látkou se sytící lézí na MR. Progresivní průběh je rozdělen na primární a sekundární, obě varianty mohou probíhat s aktivitou nebo progresí (obrázek 1, 2). Definice aktivity i progresje je obdobná jako u relabující-remitující podskupiny (Lublin et al., 2014).

Obr. 1. Popis fenotypů na základě kritérií z r. 1996 a 2013 u relaps-remitentní RS**Obr. 2.** Popis fenotypů na základě kritérií z r. 1996 a 2013 u progresivních forem RS

Asi 10–15 % pacientů trpí progresí od počátku onemocnění (PPRS). Disability se u nich stupňuje bez přítomnosti atak (Horáková, 2008). Většina pacientů (80–85 %) má však zpočátku relabující-remitující průběh choroby. Ataky neurologické symptomatologie se střídají s klidovým obdobím remise a vymizením obtíží (Horáková, 2008). Postupně dochází k vyčerpání rezerv centrálního nervového systému (CNS) a přechodu do sekundárně-progresivního stadia. Doba přechodu RRRS do SPRS je značně variabilní. Přechod je možný již po jednom roce od potvrzení diagnózy, jindy k přechodu dojde po 50 i více letech trvání nemoci. Ve švédské studii po 50 letech trvání nemoci 14 % pacientů s RRRS do sekundární progresi vůbec nepřešlo (Skoog et al., 2012).

Stále více se ukazuje, že je zmiňované dělení do určité míry umělé. Většina dat podporuje koncept RS jako jedné nemoci, při které již od počátku dochází k neurodegeneraci a progresi disability nezávisle na přítomnosti klinických relapsů. Má tedy vůbec z praktického hlediska význam pacienty rozdělovat do klasických fenotypů? Je smysluplné řídit se tímto rozdělením při výběru léčby? Pro rozklíčování těchto otázek je zásadní znalost imunopatogeneze RS.

Odlišná patogeneze progresivních forem

V patogenezi RS se uplatňují autoimunitní zánětlivé procesy vedoucí k fokální destrukci myelinu, astroglie a ztrátě axonů. V součas-

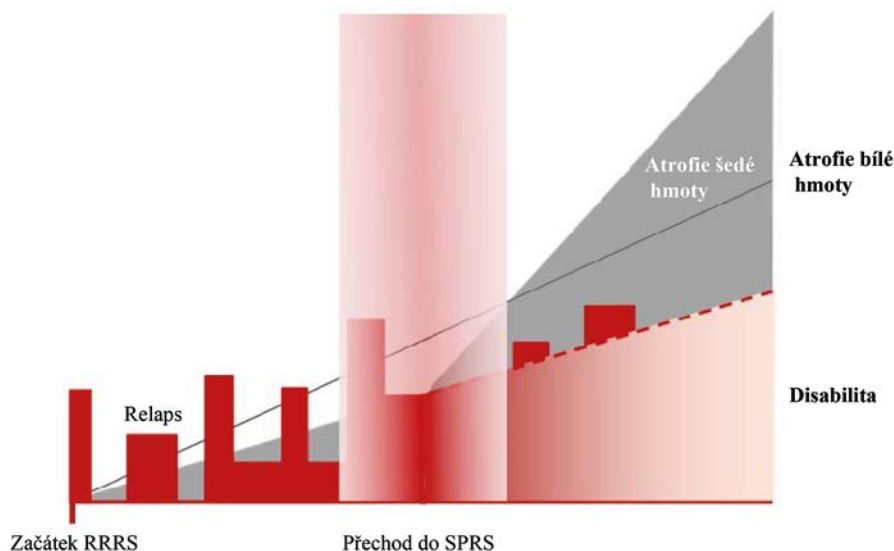
nosti uznávaná hypotéza připisuje zásadní roli autoreaktivnímu T-lymfocyty, který má receptory pro antigeny centrálního nervového systému (CNS). T-lymfocyt aktivuje hematencefalickou bariéru (HEB), vstupuje do CNS, reaguje na cílový antigen a spouští prozánětlivou kaskádu dějů, která je podkladem neurologického postižení. Na vzniku autoimunitního zánětu se nepodílejí jen T-lymfocyty, ale i B-lymfocyty produkující specifické protilátky, a další složky imunitního systému. Buňky imunitního systému napadají v zánětlivém ložisku myelin a dochází k neschopnosti udržet saltatorní vedení vzruchu. Myelin je schopen určité regenerace. Funkční postižení je nicméně způsobené i přímým působením zánětlivých mediátorů na převod vzruchu a destrukcí axonů a nervových buněk. Tento proces je součástí RS od počátku onemocnění u všech subtypů a v průběhu nemoci začíná převažovat (Havrdová et al., 2013). Míra ztráty nervových vláken je rozhodujícím faktorem v míře dlouhodobé invalidity pacienta.

V průběhu RS se mění nejen poměr zánětlivé aktivity a neurodegenerativních procesů, ale i charakter zánětu. U RRRS dochází k přestupu imunitních buněk přes HEB a ke vzniku nových zánětlivých lézí v CNS. Tento proces postihuje jak oblast bílé hmoty mozkové, kde vidíme aktivní ložiska sytící se po podání kontrastní látky, tak i podkorovou a korovou šedou hmotu, a to již v úvodu onemocnění. Zde ovšem konvenční MR techniky selhávají a zobrazení ložisek v šedé hmotě je minimální. U progresivní RS nastává tzv. kompartmentalizace zánětu (uzavření za HEB), což vede k dalšímu pomalému zvětšování již existujících lézí, difúznímu poškození normálně vypadající bílé i šedé hmoty s další demyelinizací a axonální ztrátou. V oblasti kůry byly popsány shluky zánětlivých buněk, které připomínají sekundární lymfatické folikuly. Po uzavření zánětu za HEB jsou možnosti ovlivnění významně menší. V pozdní fázi RS přispívají k postižení CNS i věkem podmíněná neurodegenerace a cévní i jiné komorbidit (Frischer et al., 2009; Lassmann et al., 2017).

Potřebujeme dělení RS na fenotypy?

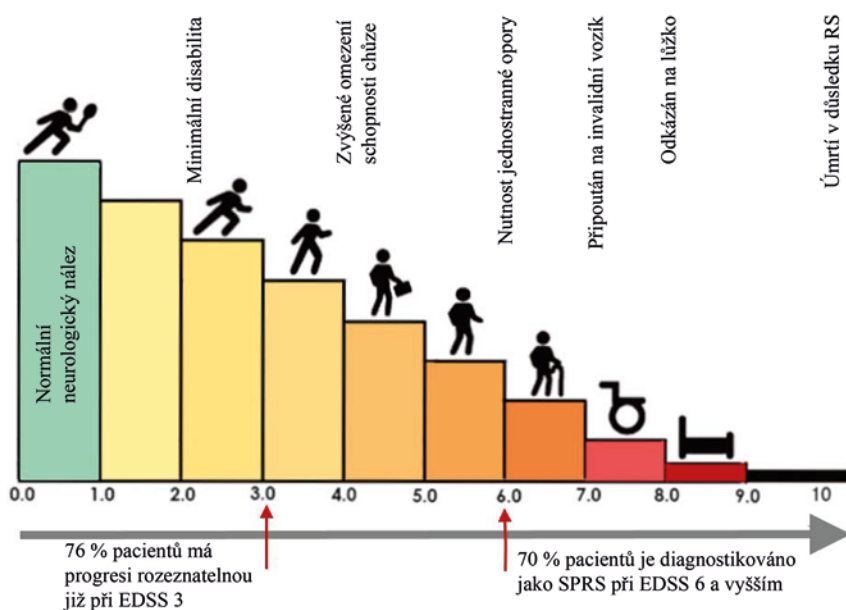
RS je onemocnění s individuálním a značně variabilním klinickým průběhem.

Obr. 3. Pozvolný přechod z RRRS do SPRS



Převzato z Laroche, Trends Neurosci, 2016 – Secondary progression in multiple sclerosis: Neuronal exhaustion or distinct pathology?

Obr. 4. EDSS škála a diagnostika SPRS



Převzato z Kremenichutsky, Brain, 2016 – The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease

Přesto se v jejím průběhu dají popsat určité společné znaky. U pacientů s RRRS převládá zánětlivá aktivita s poškozením myelinu, u pacientů s progresivní RS dochází zejména k energetickému vyčerpání nervových buněk a postupnému zániku axonů a neuronů. Klíčový je poznatek, že zatímco v úvodní fázi RRRS pozorujeme dobrý efekt současných DMD (Disease Modifying Drugs), u progresivní formy se efektivita výrazně snižuje.

Význam dělení na jednotlivé subtypy tedy spočívá zejména v určitém rozdělení pacientů dle poměrného zastoupení patologických procesů. Navzdory nutnosti individuálního přístupu umožňuje dělení na fenotypy efektivnější komunikaci, odhad prognózy a usnadňuje terapeutickou rozvahu. Dalším důvodem pro využívání klasických subtypů jsou úhradová kritéria. Naopak významným problémem tohoto

dělení je neexistence „magické hranice,“ která by oddělila RRRS od SPRS (obrázek 3).

Diagnostika SPRS

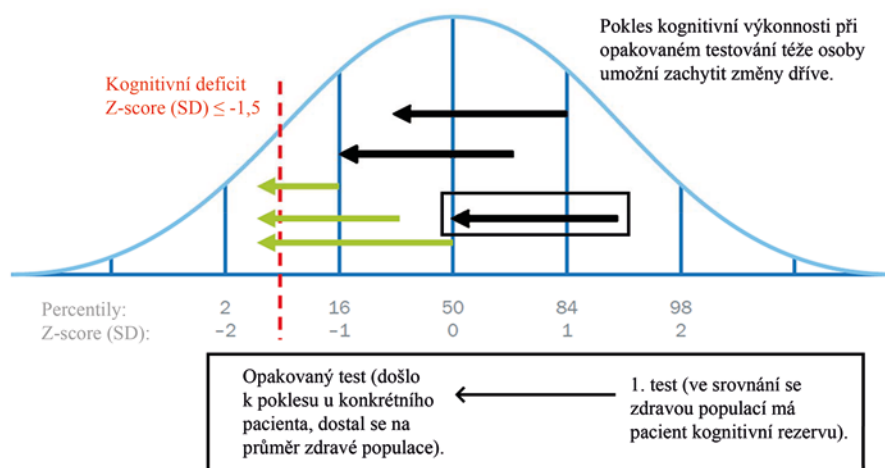
Zachytit přechod do SPRS je v klinické praxi velmi obtížné. V současné době bohužel nejsou k dispozici žádné validované biomarkery či zobrazovací vyšetření, které by SPRS označily. Předmětem výzkumu jsou četné laboratorní markery (např. hladina lehkých řetězců neurofilament v séru), které by potenciálně mohly pomoci identifikovat pacienty s vyšším rizikem progresje. Žádný z nich ale zatím kyženou pomoc nepřináší. K rozhodnutí může přispět nález na magnetické rezonanci, kde bývá patrná mozková atrofie, splývání lézí a jejich zvětšování. Dominantní roli však stále hraje klinické hodnocení, kontakt s pacientem a jeho pečlivé sledování.

Při posuzování disability se již více než 30 let používá škála EDSS (Expanded Disability Status Scale) (obrázek 4). Je založena na standardním neurologickém vyšetření sedmi funkčních systémů (zrakový, kmenový, pyramidový, mozečkový, senzitivní, mentální, sfinktery) a na zhodnocení aktuální mobility a soběstačnosti. Při EDSS 3 je u více než 76 % pacientů rozeznatelná progresje, u 70 % nemocných je však diagnóza SPRS stanovena až při EDSS 6 a vyšším (Kurtzke, 1955; Kremenichutsky et al., 2006). Škála EDSS má bohužel řadu nedostatků a je vhodné ji v klinické praxi doplnit dalšími kvantitativními diagnostickými metodami.

Jednou z nich je doplňková škála MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Skládá se ze tří podtestů – testu rychlosti chůze na 7,62 m, testu jemné motoriky horních končetin a orientačního testu paměti a koncentrace (Fischer et al., 1999).

Postižení kognice, které bohužel není v EDSS dostatečně zahrnuto, často předchází zhoršování fyzické disability a její hodnocení může posloužit jako důležitý indikátor progresje onemocnění. Ke screeningovému vyšetření kognice v rámci klinické praxe je vhodná testová baterie BICAMS. Skládá se ze tří testů pokrývajících tři kognitivní domény:

- rychlost a zpracování informací (test SDMT – Symbol Digit Modalities Test),
- paměť a schopnost učení (CVLT II – California Verbal Learning Test),

Obr. 5. Pokles kognitivní výkonnosti při opakovaném testování

Převzato z Sumowski, Neurology, 2018 – Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future

- paměť a schopnost učení se nonverbálnímu materiálu (BVMTR-R – Brief Visuospatial Memory Test – Revised).

Nejčastěji postiženou kognitivní doménou je u pacientů s RS rychlost zpracování informace. V případě časové tísně je proto doporučováno v rámci kognitivního screeningu upřednostnit test SDMT. Provedení a vyhodnocení testu zabere přibližně pět minut. Tento test má šanci zachytit až 70 % pacientů s kognitivním postižením z těch, které by zachytila celá baterie BICAMS (Motýl, Friedová et Blahová Dušánková, 2019; Benedict et al., 2017). Ke stanovení kognitivního deficitu se nejčastěji užívá hranice 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem zdravé skupiny. Pod touto hranicí se vyskytuje přibližně polovina pacientů s RS. Pokles kognitivní výkonnosti je ale možné při opakovaném a dlouhodobém sledování zaznamenat ještě před dosažením zmíněné hranice (Sumowski et al., 2018) (obrázek 5). Po vstupním vyšetření pacienta by tedy měl být test opakován minimálně každé 2–3 roky (Freedman et al., 2020).

V neposlední řadě pro zhodnocení přechodu do sekundární progresie je SPRS třeba definovat. Detailní definice SPRS vznikla na podkladě rozsáhlých dat z mezinárodního registru MSBase a nezávislého hodnocení tří neurologů. Definuje SPRS u pacienta:

- s EDSS min. 4,
- progresí disability o 1 stupeň EDSS u pacientů s EDSS $\leq 5,5$ nebo o 0,5 stupně EDSS u $\geq 6,0$ (bez přítomnosti relapsu),

- s minimálním postižením pyramidového funkčního systému stupně 2,
- s potvrzenou progresí za tři měsíce (včetně confirmace postižení pyramidového funkčního systému).

Konsensus diagnózy SPRS s nezávislými hodnotiteli činil 87 %, ale definoval SPRS o tři roky dříve (Lorscheider et al., 2016).

Lze ovlivnit i progresivní RS?

V léčbě progresivní RS byly zkoumány mnohé DMD, které se již osvědčily u RRRS. Řadu let bez významného efektu. Pravděpodobná příčina neúspěchu je dvojí. Zaprvé dochází k uzavření HEB a kompartmentalizaci zánětu uvnitř CNS. Většina DMD se tak nedokáže k cílovému místu dostat. Zadruhé u progresivní RS převládá neurodegenerace nad zánětem, proti kterému jsou DMD namířena. Pokud se ale podaří zánět zpomalit, dochází pravděpodobně i ke zpomalení procesu neurodegenerace. I u progresivní RS je totiž nepochybně přítomna zánětlivá složka.

S DMD se prvně dostalo na pacienty s PPRS – v roce 2018 byl schválen ocrelizumab. Jedná se o monoklonální protilátku, která vazbou na molekulu CD20 vede k rychlé depleci cirkulujících B-lymfocytů. Ve studii ORATORIO, která srovnávala u pacientů s PPRS efekt ocrelizumabu proti placebo, byl prokázán vliv na oddálení progresie nemoci (Montalban et al., 2017).

Schválení prvního DMD pro dospělé pacienty se SPRS v EU proběhlo v roce 2020. Opírá se o klinickou studii EXPAND, do které bylo zařazeno 1 651 pacientů se SPRS ve věku 18–60 let a EDSS 3 až 6,5. Ve studii byla porovnávána účinnost siponimodu s placebem. Siponimod snižuje v periferní krvi hladinu cirkulujících lymfocytů a snadno překračuje HEB. Výsledky prokázaly u siponimodu ve srovnání s placebem redukcí rizika potvrzené disability po třech měsících o 21 % a po šesti měsících o 26 %. Dalším hodnoceným parametrem byla roční míra relapsů, která poklesla u pacientů léčených siponimodem o 55 %. Bylo dosaženo i zpomalení nárůstu atrofie na MR, statisticky významného snížení rizika zhoršení kognitivních funkcí a zlepšení v testu SDMT (Kappos et al., 2018). Siponimod je dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv od 1. února 2021 v indikaci SPRS hrazen ze zdravotního pojištění i v České republice.

Mimo tyto již registrované preparáty je v různých fázích klinického zkoušení celá řada dalších látek – mezi jinými lze zmínit inhibitory tyrosin kinázy, jako je masitinib nebo další BTK (Bruton Tyrosine Kinase) inhibitory, inhibitor fosfodiesterázy ibudilast nebo statiny.

Neuroprotektivní léčba plně respektující odlišnou patogenezi progresivních forem RS zatím bohužel stále není k dispozici. Registrované DMD cílí na zánětlivou složku. Měly by proto být zvažovány zejména u pacientů s potvrzenou aktivitou onemocnění (relapsy/MR aktivita). Zároveň je vždy třeba pečlivě hodnotit možný přínos a rizika léků.

Závěr

Navzdory výraznému pokroku v terapii progresivních forem RS zůstávají tyto subtypy vzhledem k absenci neuroprotektivní léčby i nadále obtížně léčitelné. Dobrou zprávou je skutečnost, že je u významné části progresivních pacientů stále zachována zánětlivá složka, která reaguje na protizánětlivé DMD. Neméně důležitou součástí péče o pacienta s progresivní RS je zajištění komplexního léčebného programu s důrazem na zdravý životní styl se zanecháním kouření a snížením rizika komorbidit, podpůrnou psychoterapií a fyzioterapií. Prioritou i nadále zůstává ovlivnění RRRS v časných fázích a oddálení nástupu progresie.

LITERATURA

1. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23 (5): 721–733.
2. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132(Pt 5): 1175–1189.
3. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; 5: 244–250.
4. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, Morgenthau D, Lapierre Y. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(3): 307–323.
5. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Praha: Mladá fronta 2013: 39 s.
6. Horáková D. Roztroušená skleróza a úloha praktického lékaře. *Med. praxi* 2008; 10: 378–382.
7. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1263–1273.
8. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129(Pt 3): 584–594.
9. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955; 5: 580–583.
10. Lassmann H. Targets of therapy in progressive MS. *Mult Scler* 2017; 23(12): 1593–1599.
11. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 1900–1913.
12. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdová E, Horáková D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sola P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Iuliano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalinčik T. MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139(Pt 9): 2395–405.
13. 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; 46 (4): 907–911.
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278–286.
15. 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, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–220.
16. Motýl J, Friedová L, Blahová Dušánková J. Měření kognitivních schopností u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Multiple Sclerosis News* 2019; 6(2): 15–19.
17. Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal life expectancy. *Brain* 2012; 135(Pt 3): 900–911.
18. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, Hulst H, Inglese M, Leavitt VM, Rocca MA, Rosti-Otajarvi EM, Rao S. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018; 90 (6): 278–288.