

# Profil pacienta se sekundárně progresivní RS – jakého pacienta směřovat do centra

MUDr. Hana Mojžišová, MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Schválení siponimodu jako prvního léku pro pacienty se sekundárně progresivní (SP) roztroušenou sklerózou (RS) v České republice znamená posun v terapii této formy RS. Nová léčebná možnost však s sebou přináší větší důraz na včasné určení přechodu z relaps-remitentní do sekundárně progresivní formy a u pacientů v sekundární progresi rozpoznání lépe léčebně ovlivnitelné aktivní formy. Jelikož neexistuje validovaný biomarker, který by relaps-remitentní (RS) a sekundárně progresivní formy od sebe rozlišil, a přechod v sekundární progresi je pozvolný děj, je důležité znát typický profil pacienta se SP formou. Cílem článku je přiblížit známé rizikové faktory rozvoje, příznaky a diagnostická kritéria, pomocné markery a prognostické skórovací systémy SP RS. Zároveň je naší snahou poskytnout stručné shrnutí současných léčebných možností pro tuto diagnózu.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, sekundárně progresivní, siponimod, biomarker, EDSS.

## Profile of a patient with secondary progressive MS – how to identify patients that should be sent to a tertiary Center

The care of patients with secondary progressive (SP) multiple sclerosis (MS) has made a great step forward in the last year in Czech republic as a result of the approval of siponimod as the first disease modifying drug for the treatment of this form of MS. The introduction of this new treatment however increases the importance of early recognition of transition from relapse remitting to SP form of the disease, and of recognizing the active phenotype in patients where the secondary progressive form has already been identified. Since there is currently no validated biomarker that could be used to distinguish SP MS from relapse remittent form and since the transition to SP form is a gradual process, it is important to know a typical profile of a patient with this form of the disease. Thus, the aim of this article is to familiarize the reader with the widely accepted definition of SP MS and with the known risk factors, typical symptoms, associated biomarkers and prognostic scoring systems. We also give a brief outline of the current treatment options for this diagnosis.

**Key words:** multiple sclerosis, secondary progressive, siponimod, biomarker, EDSS.

## Úvod

Byť tvoří sekundárně progresivní forma RS (SP RS) druhou nejčastější formu RS s prevalencí mezi 33–58/100 000 (Khurana et al., 2018), jde stále o obtížně definovatelnou jednotku. Přechod mezi formou relaps-remitentní (RR) a SP je pozvolný kontinuální proces a přesný okamžik tohoto přechodu nelze určit. V současné době ani neexistují validované klinické biomarkery, které by pacienty se SP formou včas identifikovaly (Oh et al., 2019).

Diagnóza je navíc vzhledem k nutnosti potvrzení trvajících zhoršování v čase do určité míry vždy retrospektivní. I přesto, že od roku 2016 existuje jednotná definice sekundární progresie, byl i v roce 2019 průměrný čas od prvních znaků progresie do diagnózy sekundární progresie přibližně tři roky (Oh et al., 2019). S příchodem nových léků, u kterých byla prokázána účinnost zejména v počátečních fázích SP, kdy hraje imunitně zprostředkovaný zánět CNS stále výraznou úlohu, je ale časná

identifikace pacientů se SP vhodných k léčbě pro oddálení invalidity stěžejní.

## Progresivní forma RS

V roce 2013 došlo k úpravě klasifikace fenotypů roztroušené sklerózy, který by měl popisovat nejen dosavadní průběh (pomocí relapsů, respektive progresie), ale i informace o současném průběhu onemocnění (aktivita choroby) (Lublin et al., 2014). **Progrese** znamená pozvolné nevratné zhoršování neurologic-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Hana Mojžišová, hana.mojzisova@fnmotol.cz

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(5): 398–402

Článek přijat redakcí: 11. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 2. 6. 2021

**INZERCE**

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria sekundárně progresivní formy RS (volně dle Lorscheider et al., 2016)

EDSS $\geq 4$ , postižení pyramidového systému $\geq 2$
Progrese – EDSS + 1b u pacienta s EDSS $\leq 5,5$ nebo EDSS + 0,5b u pacienta s EDSS $\geq 6,0$
Potvrzení trvalé progrese – zvýšení EDSS trvajícím nejméně 3 měsíce

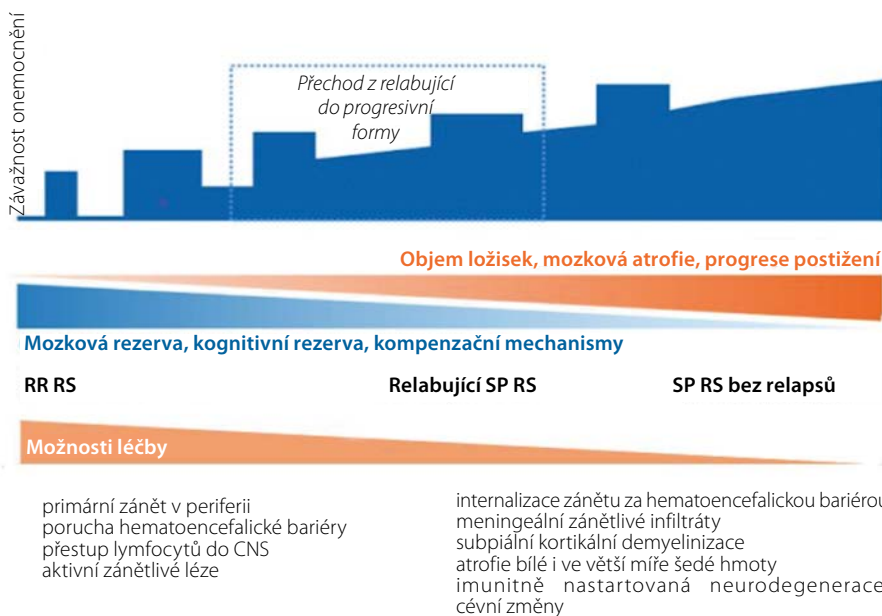
kého nálezu nezávisle na atakách onemocnění. I při progresi se mohou vyskytnout období stabilizace nebo fluktuační stavu. S progresí se můžeme setkat u pacientů s iniciálně relaps-remitentní formou – takzvaná **sekundární**, nebo u pacientů s progresí onemocnění od počátku příznaků – **primární**. Můžeme se setkat i s pacienty, kteří mají od počátku onemocnění jak progresi, tak i ataky (dříve označována jako progresivní relabující). **Aktivita** může být klinická (relaps, synonymem je ataka) a/nebo rezonanční (nové nebo zvětšující se demyelinizační léze). Relaps definujeme jako akutní epizodu nebo zhoršení neurologického nálezu trvajícím alespoň 24 hodin, v nepřítomnosti horečky nebo infekce, s úplným nebo částečným zlepšením. V současnosti je shoda, že aktivitu na MR představují nové/zvětšující se T2 hyperintenzní nebo gadolinium sytící se T1 léze.

### Riziko přechodu do sekundární progrese

Pacienti neléčení DMT (Disease Modifying Therapy) mají průměrný věk dosažení sekundární progrese 45 let (Tutuncu et al., 2013). Avšak dosažení, respektive event. doba dosažení sekundární progrese, je variabilní – např. ve studii sledující vývoj onemocnění RS po 50 a více letech do SP 14 % pacientů s RR RS nikdy nepřešlo. Z databází sledujících pacienty s RS, kde jsou převážně pacienti již dlouhodobě léčení DMT, byla doba do progrese až 32 let od počátku onemocnění (Fambiatos et al., 2019).

Rozsáhlá observační studie pacientů z mezinárodního MSBase registru popsala jako významné faktory rizika konverze do SP formy vyšší věk, delší trvání onemocnění, vyšší disability dle EDSS, rychlé zhoršování disability. Překvapivě u předpokládaných rizikových faktorů, jako jsou aktivita na MR, počet míšních lézí, ani pozitivita oligoklonálních pásov, se vyšší riziko SP neprokázalo. Jako faktory asociované s nižším rizikem konverze byly zlep-

**Obr. 2.** Přirozený průběh roztroušené sklerózy



Upraveno dle Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2021; 268(4): 1210–1221.

šení disability a pravděpodobně i předchozí expozice DMT (Fambiatos et al., 2019). Zatímco po 16 letech přechází do diagnózy SP 11,3 % pacientů s RR RS léčených DMT, u pacientů neléčených jde o 36–50 % (Cree et al., 2016).

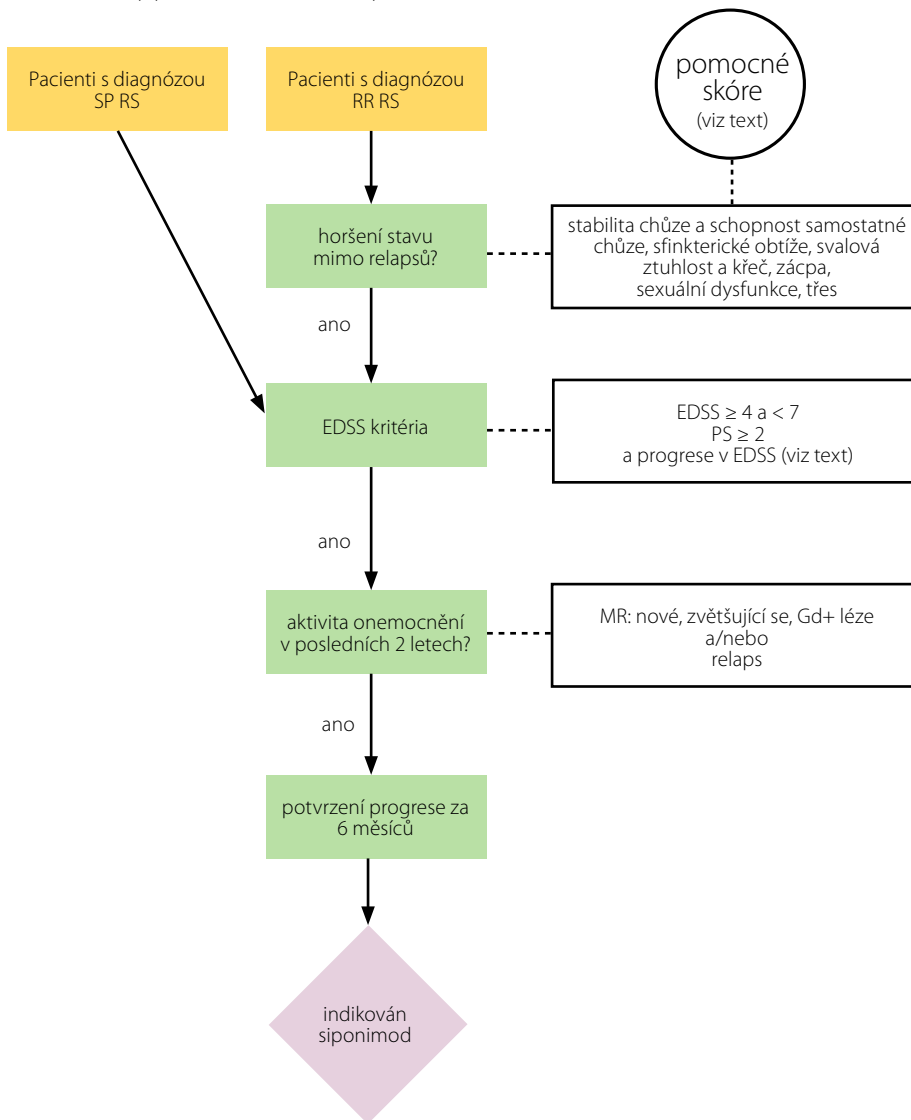
Existuje několik modelů predikce SP. U recentně navrženého skóre SP-RiSc je nad cut-off hodnotou  $\geq 17,7$  až 92% pravděpodobnost konverze do SP RS do deseti let od diagnózy RS, u skóre pod cut-off hodnotou  $< 17,7$  je v nejbližších deseti letech 87% šance, že pacienti do SP formy nepřejdou. Skóre zohledňuje EDSS a věk v době diagnózy, snížení tloušťky kortexu, změnu objemu mozečku, počet kortikálních lézí i počet lézí v bílé hmotě při stanovení diagnózy, počet nových kortikálních lézí (Pisani et al., 2021). Dalším z nástrojů je SPMS nomogram, který je grafickým nástrojem zobrazujícím riziko rozvoje SP formy v průběhu 10, 15 a 20 let na základě standardních klinických dat (věku, pohlaví, věku v době diagnózy, EDSS v době diagnózy) (Manouchehrinia et al., 2019).

### Klinický obraz sekundárně progresivní formy

Jako **subjektivní příznaky** popisující přechod do sekundární progrese pacienti nejčastěji udávají problémy se stabilitou chůze či s chůzí samotnou, svalové křeče, sfinkterické obtíže, svalovou ztuhlost, zácpu, sexuální dysfunkce, třes (Gross et Watson, 2017). V součas-

né době je nejčastěji užívané **diagnostické kritérium SP RS** vzniklé na podkladě mezinárodního registru MS Base z roku 2016 – viz tab. 1 (Lorscheider et al., 2016). U pacienta s déle probíhající RS, kde lze uvažovat nad SP formou, máme k dispozici několik **screeningových nástrojů vytvořených k časné detekci známek sekundární progrese**. MS Progression Discussion Tool hodnotí symptomy v posledních šesti měsících, bez nutnosti hodnocení pomocí EDSS – <https://www.msprodiscuss.com> (Ziemssen et al., 2015). MS Prediction tool slouží k predikci procentuální šance progrese do SP formy za rok v daném okamžiku u daného pacienta – <https://msprediction.com/> (Skoog et al., 2014). Kromě standardního klinického vyšetření bylo u již známé SP formy navrženo skóre **EDSS-Plus** – kromě EDSS vyšetřuje i Timed 25-Foot Walk Test (hodnotí čas, za který pacient ujde 7,62 metru) a 9 Hole Peg Test (devítikolíkový test) k hodnocení funkce dolních a horních končetin. Skóre EDSS plus je až 2x senzitivnější než izolované hodnocení EDSS (Cadavid et al., 2016). V klinické praxi je také využíváno screeningové vyšetření kognitivních funkcí pomocí SDMT (Single Digit Modality Test) (Inojosa et al., 2021). Dosud neexistují všeobecně uznávané **biomarkery** k potvrzení progrese. Jako nadějně se jeví zejména volumetrické MR metody a z biochemických markerů neurofilamenta (Inojosa et al., 2021).

Obr. 3. Postup při zvažované indikaci siponimodu



Prognózu SP RS zkoumala studie více než 800 pacientů hodnocených po dobu 28 let, kdy k progresi na EDSS 6,0, 8,0 a 10,0 došlo během přibližně 5, 15 a 30 let od vzniku SP RS – větší četnost časných relapsů, postižení mozkového kmene a mozečku a začátek onemocnění ve věku  $\leq 20$  let byly spojeny s rychlejší progresí do EDSS 8,0 (Scalfari et al., 2014).

### Léčba sekundárně progresivní formy

V léčbě SP RS ve světě existují rozdíly. V České republice je v současné době k léčbě SP RS schválen pouze *siponimod*, ale například ve Velké Británii, Kanadě nebo na Slovensku se k léčbě aktivní SP RS kromě siponimodu používá interferon- $\beta$ , v USA je také k léčbě schválen kladribin a mitoxantron. U *ocrelizumabu* bylo v post hoc analýze studie OPERA prokázáno, že významně snižuje kumulaci

postižení a trvalou progresí oproti IFN- $\beta$ -1a v podskupině pacientů s vyšším rizikem SPMS (EDSS  $\geq 4,0$ ) (Kappos et al., 2018). U dalších užívaných léků (azathioprin, cyklofosfamid, kortikosteroidy, imunoglobuliny, metotrexát) neexistují dostatečné důkazy pro doporučení léčby na oddálení progresu disability u SP RS (Rae-Grant et al., 2018).

*Siponimod* je selektivní modulátor S1P1 a S1P5 receptorů, jehož hlavním mechanismem účinku je snížení počtu cirkulujících lymfocytů jejich internalizací v uzlinách. Byl schválen na základě výsledku studie EXPAND, která randomizovala pacienty s EDSS 3–6,5 k léčbě siponimodem 2 mg denně či placebo. Jednalo se o pacienty s delším trváním RS (průměr 16, SP 6,8 roku), s vyšším věkem (průměr 49 let) a těžším postižením (56 % potřebovalo pomůcku při chůzi, medián EDSS 6). Zařazení byli pacienti s aktivní i neaktivní formou SP RS.

Primární endpoint byl čas do po tři měsíce potvrzené progresu disability (definované jako zhoršení EDSS o 1 bod u pacientů s EDSS nižším než 5,5, resp. 0,5 bodu u pacientů nad 5,5), kde siponimod prokázal snížení rizika tři měsíce potvrzené progresu disability o 21 % oproti placebo u obecné populace se SP RS a o 31 % u populace s aktivní SP RS. Snížení roční míry relapsů bylo o 55 % oproti placebo u celkové populace se SP RS, resp. o 46 % u aktivní. U léčených pacientů se snížil i počet T1 gadolinium sytících se lézí o 85 % a průměrná hodnota T2 nových či zvětšujících se lézí o 80 % (Kappos et al., 2018). V současné době je v ČR úhrada pojišťovnou schválená u dospělých pacientů s aktivní SP RS, kteří splňují všechna níže uvedená kritéria. 1) EDSS mezi 4 a 6,5 – tedy nesmí být plně odkázán na invalidní vozík; 2) progresu disability nezávisle na relapsech v trvání minimálně šesti měsíců (zvýšení EDSS o 1 u pacientů s EDSS do 5,5 nebo o 0,5 stupně s EDSS nad 5,5); 3) prokázání klinické či rezonanční aktivity v posledních dvou letech – ataka nebo zánětlivá aktivita na MR (gadolinium enhancující léze či nová nebo zvětšující se T2 léze). Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více než 1 relaps) je možné zpětně přehodnotit průběh nemoci zpět na RR formu a pacienta převést na jinou léčivou látku eskalační linie léčby RR RS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více. Ve vývoji je i několik potenciálně neuroprotektivních látek – např. simvastatin, ibudilast a další potenciálně remyelinační léčiva (Ontaneda et al., 2019).

### Závěr

Byť sekundární progresu představuje terapeuticky hůře ovlivnitelnou formu RS, nově dostupná léčba přináší možnost významného oddálení disability. Při omezeném terapeutickém oknu při přechodu z relaps-remitentní do sekundárně progresivní formy je nutné včasné rozpoznat incipientní sekundární progresu u pacientů léčených DMT a také rozpoznat přetrvávající aktivitu nemoci u pacientů se sekundární formou již neléčených DMT. Vzhledem k faktu, že účinnost imunoterapie, kterou je možnost podávat mimo MS centra, nebyla doložena, představuje siponimod re-

álnou možnost oddálení invalidity u určitých pacientů již neléčených DMT. V první době je nutné věnovat pozornost pacientem udávanému pozvolnému zhoršení či objevení se nových obtíží (zejména zhoršení kognice, chůze, svalová ztuhlost a křeče, sfinkterové obtíže a třes) a při podezření rozšířit klinic-

ké vyšetření o více senzitivní nástroje detekující progresi (MS Progression Discussion Tool, MS Prediction tool), nebo užití baterie testů k hodnocení funkce dolních a horních končetin (Timed 25-Foot Walk Test, Hole Peg Test) a kognitivních funkcí (SDMT). U pacientů s progresí bez zjevné klinické aktivity je ta-

ké nezbytné sledování vývoje nálezu na MR k detekci event. subklinické aktivity. Pacient s prokázanou progresí minimálně tři měsíce a aktivitou, ať již klinickou, či rezonanční, by měl být co nejdříve konzultován s MS centrem stran indikace dalších vyšetření a zahájení léčby.

## LITERATURA

- Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, Jeffery D, Kapoor R, Miller A, Sellebjerg F, Kinch D, Lee S, Shang S, Mikol D. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017; 23(1): 94–105.
- Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Buccì M, Panara V, Pappinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016; 80(4): 499–510.
- Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D, Kubala Havrdova E, Trojano M, Prat A, Girard M, Duquette P, Lugaresi A, Izquierdo G, Grand'Maison F, Grammond P, Sola P, Ferraro D, Alroughani R, Terzi M, Hupperts R, Boz C, Lechner-Scott J, Pucci E, Bergamaschi R, Van Pesch V, Ozakbas S, Granella F, Turkoglu R, Iuliano G, Spitaleri D, McCombe P, Soloro C, Slee M, Ampapa R, Soysal A, Petersen T, Sanchez-Menoyo JL, Verheul F, Prevost J, Sidhom Y, Van Wijmeersch B, Vucic S, Cristiano E, Saladino ML, Deri N, Barnett M, Olascoaga J, Moore F, Skibina O, Gray O, Fragoso Y, Yamout B, Shaw C, Singhal B, Shuey N, Hodgkinson S, Altintas A, Al-Harbi T, Csepany T, Taylor B, Hughes J, Jun JK, van der Walt A, Spelman T, Butzkueven H, Kalincik T. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler.* 2020; 26(1): 79–90.
- Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 1349–1357.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 21–28; 360(9350): 2018–25.
- Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2021; 268(4): 1210–1221.
- 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; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018; 391(10127): 1263–1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet* 2018; 392(10160): 2170.
- Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova 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, Kalincik T. MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139(Pt 9): 2395–405.
- 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, Inglesse 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): 278–86.
- Manouchehrinia A, Zhu F, Piani-Meier D, et al. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: a nomogram. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl.)* 2019; 25(8): 1102–1112.
- Oh J, Alikhani K, Bruno T, Devonshire V, Giacomini PS, Giuliani F, Nakhapour HR, Schecter R, Larochelle C. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag.* 2019; 9(6): 301–317.
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet.* 2017 Apr 1; 389(10076): 1357–1366.
- Pisani AI, Scalfari A, Crescenzo F, Romualdi C, Calabrese M. A novel prognostic score to assess the risk of progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2021 Apr 9.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018; 90(17): 777–788.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010 Jul; 133(Pt 7): 1914–29. doi: 10.1093/brain/awq118. Epub 2010 Jun 9.
- Skoog B, Tedeholm H, Runmarker B, Odén A, Andersen O. Continuous prediction of secondary progression in the individual course of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014; 3(5): 584–92.
- Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Pittcock SJ, Pirko I, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Rodriguez M, Weinschenker BG, Kantarci OH. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013; 19(2): 188–98.
- Ziemssen T, Simsek D, Lahoz R, Verdun di Cantogno E. Development of a screening tool to support identification of patients with secondary progressive multiple sclerosis (Spms). *Value Health.* 2015; 18(7): A763.