

# Vysoce účinné léky v časně fázi roztroušené sklerózy mozkomíšní

MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.

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

Nejčastěji používaným algoritmem léčby roztroušené sklerózy (RS) je zahájení s léky s nižší účinností, tzv. léky první volby, a při jejich selhání eskalace na léky s vyšší účinností, tzv. HET (High Efficacy Treatment). Použití vysocí účinných léků již v časně fázi nemoci se ale ukazuje jako lepší strategie k oddálení progresu a nevratného poškození centrálního nervového systému. Příznivý bezpečnostní profil těchto léků umožňuje sledovat od samého začátku léčby RS cíl úplné stabilizace klinických parametrů i nálezu na magnetické rezonanci. Překážkou ve svobodném užívání vysocí účinných léků je však složitý a nepřehledný systém omezujících úhradových kritérií.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, časná fáze, eskalační léčba, léky s vysokou účinností.

## High-efficacy drugs in early stage of multiple sclerosis

The most commonly used treatment algorithm in multiple sclerosis (MS) is initiation with lower efficacy drugs, i.e. first-choice drugs, and, in case of their failure, escalation to drugs with higher efficacy, also known as HET (High Efficacy Treatment). The use of high-efficacy drugs at an early stage of the disease, however, appears to be a superior strategy in delaying progression and irreversible damage to the central nervous system. The favourable safety profile of these drugs allows to aim, from the very beginning of MS treatment, at complete stabilization of clinical parameters and of the finding on magnetic resonance imaging. However, the complicated and confusing system of restrictive reimbursement criteria is an obstacle to using high-efficacy drugs freely.

**Key words:** multiple sclerosis, early stage, escalation therapy, high-efficacy treatment.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které vede k demyelinizaci a trvalé ztrátě neuronů a jejich axonů. Na patogenezi RS se podílí složky vrozeného i adaptivního imunitního systému, nejvýznamnější roli hrají autoreaktivní T-lymfocyty a protilátky produkující B-lymfocyty.

Možnosti dlouhodobé léčby k prevenci relapsů a progresu nemoci zahrnují dnes již široké spektrum léků s imunomodulačním a imunosupresivním účinkem, které se od

sebe odlišují mechanismem účinku, mírou účinnosti, rizikem výskytu nežádoucích účinků a jejich závažností.

V souvislosti s úhradovými podmínkami léčby RS v České republice je nejčastěji používaným algoritmem léčby relaps remitentní formy RS v současné klinické praxi tzv. eskalační léčba, tedy zahájení léčby RS v jejím časném stadiu, nejlépe již po první atace (tzv. klinicky izolovaném syndromu, CIS) léky první linie, tj. interferonem beta, glatiramer acetátem nebo teriflunomidem. V případě selhání této léčby, pokud pacient prodělá nejméně jednu středně těžkou nebo těžkou ataku, je léčba

eskalována na léky tzv. druhé linie s vysokou účinností (High Efficacy Treatment, HET), ke kterým patří alemtuzumab, cladribin, fingolimod, ocrelizumab a ofatumumab. Po dvou atakách na léčích první linie je možné eskalovat na natalizumab. Výjimkou je vysocí aktivní RS s nejméně dvěma relapsy v jednom roce a progresí nebo aktivitou na magnetické rezonanci, kdy je možné začít léčbu rovnou některými z léků tzv. druhé linie, např. fingolimodem, alemtuzumabem nebo natalizumabem.

Použití vysocí účinných léků hned v úvodu nemoci u pacientů s vysocí aktivní RS a poté eventuální navázání méně účinnými



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Veronika Tichá, Ph.D., vticha@post.cz  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(5):373-378

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2022

léky se objevilo v klinické praxi už v devadesátých letech minulého století jako tzv. indukční léčba, kdy byl jako první indukční lék použit mitoxantron (Le Page, 2018). Jejím cílem bylo rychlé dosažení plné stabilizace nemoci a prevence dalšího poškození nervové tkáně zánětem spojeným s nárůstem neurologického deficitu a oddálení přechodu do sekundárně progresivní fáze a poté možnost „de-eskalace“ na udržovací léčbu léky s nižší účinností, ale lepším bezpečnostním profilem. Nevýhodou této indukční léčby je právě riziko vážných nežádoucích účinků léků s vysokou účinností, proto je tato léčba určena pouze pacientům se závažnou rychle progredující formou RS, u nichž riziko časné invalidizace převyšuje riziko poškození zdraví v důsledku nežádoucího účinku léčby. Tento koncept je nejbližší současnému „Pulsed immune reconstitution therapy“ (PIRT) (Sorensen, 2019). Základním rysem této léčby je přetrvávání klinického efektu i po skončení období jejího aktivního podávání díky dlouhodobému působení na imunitní systém, čímž se odlišuje od konvenčních imunomodulačních léků.

Analýzy pilotních studií i mnoho metaanalýz postmarketingových studií z běžné klinické praxe v posledních letech však prokázaly, že i konvenční imunomodulační léky s vysokou účinností (HET) dosahují jednoznačně lepšího klinického efektu, jsou-li použity v časně fázi nemoci jako léky první volby, než když jsou použity až ve druhé linii jako léky eskalační.

## Indukční léčba

### Mitoxantrone

Výsledky první randomizované studie s pulzní léčbou mitoxantronem (MX) v dávce 12 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s metylprednisolonom (MP) 1 gram 1× měsíčně po dobu 6 měsíců v porovnání se samotným metylprednisolonom ve stejné dávce a režimu byly publikovány v roce 1997 (Edan G, 1997). Bylo zařazeno celkem 42 pacientů (21 v každé skupině) s klinicky vysoce aktivní RS (četnost relapsů za poslední rok před vstupem do studie byla 3,1 v MX + MP resp. 2,4 v MP skupině a všichni pacienti měli gadolinium enhancující (Gd+) léze během 2měsíčního

screeningu). Na vstupní MR bylo bez Gd+ lézí pouze 10 % pacientů, průměrné vstupní EDSS bylo 4,7 resp. 4,4. Po 6 měsících léčby nemělo Gd+ léze na MR 90,5 % pacientů v MX + MP a 31,3 % v MP skupině, průměrné EDSS se oproti vstupní hodnotě zlepšilo v MX + MP skupině o 1,1 a o 0,1 bodu v MP skupině, 12 pacientů se zlepšilo v EDSS skóre, 8 zůstalo stabilních a 1 se zhoršil v MX + MP skupině oproti pouze 3 zlepšeným, 12 stabilním a 6 zhoršeným v MP skupině. Během 6měsíční léčby nebyl pozorován žádný závažný vedlejší účinek.

Další 3letá randomizovaná studie publikovaná v roce 2011 prokázala lepší efekt 6měsíční indukční léčby mitoxantronem a metylprednisolonom ve stejném pulzním schématu jako pilotní studie s následnou 30měsíční udržovací léčbou interferonem beta 1-b (IFNb) oproti samotné léčbě IFNb kombinované v prvních 6 měsících pouze s 1 g metylprednisolonu měsíčně (Edan, 2011). Zařazeno bylo 55 pacientů v MX + MP + IFNb a 54 v IFNb + MP skupinách s vysoce aktivní RR RS (nejméně 2 relapsy za posledních 12 měsíců před vstupem do studie a nejméně 1 Gd+ ložisko na vstupní MR). Oproti skupině léčené IFNb + MP bylo u pacientů s indukční léčbou mitoxantronem setrvalé zhoršení o 1 bod v EDSS opožděno o 18 měsíců a riziko trvalé progresie během 3 let bylo o 65 % nižší (12 % vs. 34 %). Také průměrné EDSS zůstalo po 3 letech sledování zlepšené o 0,46 bodu (z 4,1 na 3,6) u skupiny s indukční léčbou oproti setrvalému EDSS (z 3,8 na 3,7) u IFN + MP skupiny. Relativní riziko relapsu bylo u skupiny MX + MP + IFNb o 61,7 % nižší (roční četnost relapsu 0,44 vs. 1,15) a doba do prvního relapsu byla u první skupiny o 21 měsíců delší. Nežádoucí účinky vázané na léčbu mitoxantronem zahrnovaly přechodný pokles ejekční frakce (EF) levé komory pod 50 % u dvou pacientů, přetrvávající amenoreu u dvou patientek (35 a 37 let) a těžkou neutropenií (méně než 500) s horečkami u dvou pacientů. Během 5letého sledování 802 pacientů léčených pulzním mitoxantronem se objevil jeden případ městnavého srdečního selhání, 39 (4,9 %) pacientů mělo snížení EF levé komory pod 50 %, 11 z nich trvalé. Dále u dvou pacientů

byla diagnostikována léčbou indukovaná leukemie (1 pacient zemřel) a 17,3 % patientek mělo trvalou sekundární amenoreu.

I přes vynikající a dlouhodobý účinek je vzhledem ke spektru nežádoucích účinků použití mitoxantronu rezervováno pro pacienty s vysoce aktivní relabující RS s rychlou progresí invalidity, u nichž „neexistuje jiná terapeutická možnost“ (Novantrone, on-line).

## Autologní transplantace kmenových buněk

Za nejradikálnější postup lze považovat autologní transplantaci kmenových buněk (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, AHSCT), která se používá v léčbě RS již od devadesátých let minulého století. Účinnost AHSCT oproti běžným imunomodulačním lékům u pacientů s vysoce aktivní RS porovnávala studie zahrnující 110 pacientů (55 v každé skupině) léčených mezi roky 2005 a 2016 (Burt, 2019). Progrese nemoci se vyskytla u 3 pacientů po HSCT a u 34 na DMD (HR 0,07, p < 0,001). Vstupní EDSS se za první rok po AHSCT snížilo z průměrných 3,38 na 2,36, naopak u DMD se zvýšilo z 3,31 na 3,98. Zatímco během 5 let sledování prodělalo relaps 15,4 % pacientů po HSCT, ve skupině na DMD to bylo 85,2 % pacientů. 78,5 % pacientů po HSCT nemělo po 5 letech známky aktivity onemocnění, na DMD to byla po 5 letech necelá 3 % pacientů.

Bezpečnost indukční léčby alemtuzumabem a HSCT oproti konvenčním lékům druhé linie (rituximab, natalizumab, fingolimod a dimetylfumarát) zjišťovala práce publikovaná v r. 2021, která hodnotila 132 pacientů léčených alemtuzumabem, 139 AHSCT a 2 486 pacientů s neindukční léčbou (Alping, 2021). Ve skupině léčené alemtuzumabem zemřeli 4 pacienti (incidence na 1 000 pacientů-roků 8,6) v HSCT zemřel 1 pacient (incidence 1,7) a v konvenční DMD skupině byla mortalita 0,7. Onemocnění štítné žlázy se vyskytlo u 32 pacientů léčených alemtuzumabem a u 14 z HSCT skupiny (incidence 109 a 34 resp.), u konvenční léčby byla incidence 5,3. Infekce se vyskytla u 16 pacientů léčených alemtuzumabem a 66 pac. po HSCT, zejména bezprostředně po jejím provedení (incidence 56 a 275 a 52 pro konvenční léčbu na 1 000 pacientů-roků). Studie ukázala vysoký výskyt onemocnění štítné žlázy a trombocytopenie po

léčbě alemtuzumabem a vysoký výskyt infekcí krátce po provedení HSCT oproti referenční skupině. Naopak výskyt non-thyroidních autoimunitních nemocí byl stejný a nízký ve všech skupinách (incidence 3,0, 2,6 a 3,4 resp.).

Ačkoliv se s přibývajícím zkušenostmi transplantačních center bezpečnost této léčby zvyšuje, je třeba brát v úvahu její rizika a indikovat k AHSCT pacienty v časných stádiích RS, kteří jsou vzhledem k nižšímu věku a menšímu výskytu komorbidit méně ohroženi komplikacemi a lze u nich předpokládat lepší léčebný výsledek než v pokročilé fázi nemoci (Mariottini, 2020).

## Alemtuzumab

Vysokou účinnost u terapeuticky naivních pacientů prokázal v pilotních studiích alemtuzumab. Studie fáze III CARE-MS I zahrnovala terapeuticky naivní pacienty s aktivní RRMS, druhá studie fáze III CARE-MS II potom pacienty, u kterých selhala léčba IFNb nebo glatiramer acetátem (Merkel, 2017). Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené alemtuzumabem nebo IFN beta 1a (44 µg 3× týdně) v poměru 2 : 1. Roční četnost relapsů byla ve studii CARE\_MS I 0,18 vs. 0,39 u léčených alemtuzumabem vs. IFNb a 0,26 vs. 0,52 ve studii CARE-MS II. 77,6 % pacientů na alemtuzumabu vs. 58,6 % na IFNb neprodělalo žádný relaps ve studii CARE-MS I a 65,4 % a 46,7 % pacientů ve studii CARE-MS II. 6měsíční confirmovanou progresi mělo 8 a 11,12 % pacientů v CARE-MS I a 12,7 a 21,3 % ve studii CARE-MS II. Bez známek klinické a MR aktivity bylo ve studii CARE-MS I 39 % pacientů léčených alemtuzumabem a 27 % pacientů léčených IFNb, v CARE-MS to bylo 32 % resp. 14 %. Analýza podskupin pacientů ve studii fáze II CAMMS223 potvrdila větší efekt na snížení četnosti relapsů a prevenci nárůstu neurologické disability u pacientů mladších 31 let, u pacientů s trváním nemoci kratším než 1,3 roku a EDSS nižším než 2,0.

Největším problémem léčby alemtuzumabem jsou sekundární léčbou indukovaná autoimunitní onemocnění, jejichž vznik se vysvětluje časnou repopulací B-lymfocytů, cca 6 měsíců po ukončení léčby. Autoimunitní thyreoiditidu prodělalo během 7letého sledování v extenzi pilotních studií více než 40 % pacientů a trombotickou trombocytopenií purpuru 3,4 % pacientů (Sorensen, 2019).

Výskyt nových nežádoucích účinků po uvedení alemtuzumabu na trh vedl k zařazení nových bezpečnostních opatření a doporučení k jeho omezenému použití (Syed, 2021; EMA 2019).

## Další léky s vysokou účinností v časném použití

Systematický přehled literatury týkající se včasného a pozdního použití HET fingolimodu, natalizumabu a alemtuzumabu (i přes rozdílnou klasifikaci „časného“ a „pozdního“ ve smyslu trvání nemoci, věku pacientů a míry neurologického deficitu v jednotlivých analyzovaných studiích) prokazuje jasný benefit léků s vysokou účinností zejména při použití u terapeuticky naivních pacientů jako lék první volby v časně fázi RS (Merkel, 2017).

Léčba fingolimodem ve studii TRANSFORMS (2 dávky fingolimodu 0,5 mg a 1,25 mg vs. placebo po dobu 12 měsíců) vedl u terapeuticky naivních pacientů k výrazně nižší roční četnosti relapsů než u pacientů s předchozí léčbou DMD – 0,15 pro skupinu naivních s 0,5 mg fingolimodu a 0,17 u dávky 1,25 mg vs. 0,25 na 0,5 mg a 0,33 na dávce 1,25 mg fingolimodu u pacientů po předchozí DMD (Cohen, 2010). Lepší efekt byl také pozorován u pacientů mladších 40 let (Cohen, 2013). Také v prvním roce extenze této studie byla četnost relapsů nižší u pacientů od počátku léčených fingolimodem (0,12 a 0,15 pro dávky 0,5 mg a 1,25 mg) než u pacientů, kteří přešli na fingolimod po prvním roce léčby IFNb (0,22 a 0,18). Tento trend se ale nepotvrdil při hodnocení parametrů MR a progresi EDSS (Khatri, 2011).

Lepší klinický efekt v časnější fázi RS prokázaly i studie s natalizumabem AFFIRM a SENTINEL (Hutchinson, 2009). U pacientů mladších 40 let vs. starších 40 let bylo roční riziko relapsu 0,28 a 0,45 ve studii AFFIRM a 0,36 a 0,58 ve studii SENTINEL. Pro pacienty s EDSS 3,5 a nižším vs. EDSS více než 3,5 bylo roční riziko relapsu 0,31 a 0,49 ve studii AFFIRM a 0,44 a 0,51 ve studii SENTINEL. Kumulativní riziko 3měsíční confirmované progresi a doba do první potvrzené progresi byly také závislé na věku (nižší pro pacienty mladší 40 let) více než na vstupní hodnotě EDSS. Také v observační studii TOP, která zahrnuje 4 800 pacientů, byl po 5 letech sledování roční relapse rate nejnižší u tera-

peuticky naivních pacientů před zahájením natalizumabu (0,18) než u pacientů s předchozí léčbou jednou DMD (0,22) nebo dvěma a více DMD (0,31) (Barkhof, 2014).

Analýza podskupin pacientů ze souhrnných dat ze studií OPERA I a OPERA II (ocrelizumab vs. IFNb 44 µg 3× týdně) ukázala lepší efekt u pacientů mladších 40 let jak na snížení četnosti relapsů, tak počtu Gd+ T1 lézí a vyššího dosažení NEDA než u pacientů 40letých a starších (Turner, 2019).

Dalším důvodem k časnému použití léků s vysokou účinností je nedostatečný efekt a vysoké riziko progresi nemoci při dlouhodobé léčbě léky první volby, jak ukazují výsledky extenzí originálních studií s glatiramer acetátem a interferonem beta (Brown, 2019).

V extenzi studií s GA mělo po 13,6 letech na léčbě 35 % pac. sekundárně progresivní RS, 59 % mělo EDSS 4 a více, 18 % EDSS 6 a více a 3 % EDSS 8. U IFNb-1a 22 a 44 µg po 7 letech léčby 23,9 % pacientů progredovalo na EDSS 4, 19,7 % na EDSS 6, 12 % na EDSS 6,5 a 6,1 % na EDSS 7. 19,7 % pacientů mělo po 7 letech SP RS. Po 16 letech léčby mělo 45,8 % pacientů EDSS 6. Navíc velmi malé procento pacientů má ve skutečnosti benigní RS, než by se zdálo na začátku nemoci – jen 2,9 % neléčených pacientů mělo po 15 letech nemoci EDSS nižší než 3. Dalším argumentem pro HET je nízká adherence k injekční léčbě – jen 52–62 % pacientů užívá injekční léky alespoň z 80 % jejich předepsaného dávkování, zatímco např. perorální léky alespoň z 80 % užívalo 98,2 % pacientů na fingolimodu a 87,8 % na dimethyl fumarátu.

## Effekt časného užití HET v běžné klinické praxi

V posledních letech bylo publikováno několik prací, které analyzují data z velkých souborů pacientů z běžné klinické praxe (národních registrů nebo mezinárodních databází) a prokazují přímo lepší efekt časného vs. pozdního použití HET na aktivitu nemoci, riziko progresi neurologického deficitu nebo přechodu do sekundárně progresivní fáze.

Práce z roku 2020 analyzovala soubor pacientů z dánského registru MS (DMSR), kteří zahájili DMD mezi 2001 a květnem 2018 a byli léčení buď HET: natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, cladribinem, daclizumabem

nebo ocrelizumabem, nebo léky s nižší účinností (Moderate efficacy DMT, ME DMT): IFN- $\beta$ , teriflunomidem, dimethyl fumarátem nebo glatiramer acetátem (Buron, 2020). Z celkového počtu 8 953 pacientů v databázi bylo identifikováno 194 pacientů, kteří zahájili HET jako první léčbu a k nim bylo metodou párování podle propensity skóre nalezeno v poměru 1 : 1 194 pacientů, kteří zahájili léčbu ME DMT. Průměrná doba sledování těchto skupin byla 5,3 roku a 75 pacientů z druhé skupiny bylo v průměru za 3,1 roku eskalováno na HE DMT. Pravděpodobnost 6měsíční potvrzené progresy v EDSS byla po 2 a 4 letech sledování 18,3 % a 30,1 % ve skupině začínající na ME DMT a 11,5 % a 16,6 % ve skupině začínající na HE DMT. Skupina na HE DMT měla o 47 % nižší výskyt progresy EDSS než skupina na ME DMT. Pravděpodobnost relapsu po 2 a 4 letech léčby byla ve skupině na ME-DMT 51,8 a 66,9 % oproti 30,6 a 41,4 % ve skupině na HE DMT. Analýza podskupiny s vysoce aktivní RS ukázala podobné výsledky – skupina na HE DMT měla o 52 % méně výskytu 6měsíční progresy v EDSS a o 40 % méně prvních relapsů než skupina na ME DMT. S ohledem na doporučené postupy léčby RS v Dánsku byl jako HE DMT v první linii léčby použit téměř výhradně natalizumab (u 69,1 % pacientů) a fingolimod (u 30,4 % pacientů).

Na otázku asociace typu a načasování léčby DMT s přechodem do sekundárně progresivní fáze RS odpovídá studie z roku 2019, která analyzovala skupinu 1 555 pacientů s RR RS (230 neléčených, 1 272 léčených iniciálně léky 1. volby IFNb nebo GA nebo zahajujících léčbu rovnou HE DMT natalizumabem nebo fingolimodem a 53 pacientů léčených alemtuzumabem) (Brown, 2019). Metodou párování podle propensity skóre byli porovnání léčení vs. odpovídající neléčení pacienti. Všichni léčení pacienti měli oproti neléčeným nižší riziko konverze do sekundárně progresivní RS. Ve skupině léčených IFNb nebo GA přešlo do SP RS po 5 a 11 letech 12 % a 27 % pacientů oproti 47 % a 57 % neléčených. Ve skupině léčených fingolimodem bylo v SP po 5 letech i 6 letech 7 % pacientů, v odpovídající skupině neléčených 32 % a 39 % pacientů, ve skupině léčených iniciálně natalizumabem přešlo do SP po 5 letech 19 % a po 6 letech 34 % pacientů, v porovnání s neléčenou sku-

pinou to bylo 34 % a 38 % pacientů a u léčby alemtuzumabem bylo v SP po 5 a 8 letech 10 % a 21 % oproti odpovídající neléčené skupině, kde konvertovalo 25 % a 41 % pacientů. Pravděpodobnost konverze do SP byla také nižší u skupiny pacientů, kteří začali léčbu IFNb nebo GA do 5 let od počátku choroby než u těch, kteří zahájili léčbu později (HR 0,77;  $p = 0,003$ ), po 17 letech od počátku sledování to bylo 29 % a 47 % pacientů v obou skupinách. Pokud zahájili pacienti léčbu IFNb a GA mezi 5. a 10. rokem od počátku nemoci, po 5 letech léčby měli stejné riziko přechodu do SP jako neléčení pacienti. Riziko SP bylo také nižší, pokud pacienti přešli na eskalační léčbu dříve než po 5 letech od začátku nemoci (HR 0,76;  $p < 0,001$ ) a také pokud zahájili iniciálně léčbu natalizumabem, fingolimodem nebo alemtuzumabem (7 % a 16 % po 5 a 9 letech) oproti IFNb a GA (12 % a 27 %), HR 0,66 ( $p = 0,046$ ).

Effekt časného nasazení HET do dvou let od začátku nemoci s pozdějším zahájením HET 4–6 let od počátku nemoci na progresi neurologické disability porovnává práce z roku 2020 (He, 2020). Data byla získána z registru MS Base a Švédského registru pacientů s RS, zařazení byli dospělí pacienti s klinicky definitivní RR RS sledovaní nejméně 6 let, kteří byli léčení rituximabem, ocrelizumabem, natalizumabem, alemtuzumabem nebo mitoxantronem nejméně po dobu 6 měsíců, pacienti v obou skupinách byli párování podle propensity skóre podle jejich vstupních klinických a demografických údajů. Vstupní EDSS bylo 2,2 ve skupině časné HET (hodnoceno 213 pacientů) a 2,1 ve skupině pozdní HET (253 hodnocených pacientů), medián sledování byl 7,8 roku. Po 6 letech od začátku nemoci bylo EDSS 2,2 resp. 2,9 v časné a pozdní skupině a po 10 letech od začátku nemoci 2,3 a 3,5 resp. Průměrný rozdíl v EDSS mezi oběma skupinami byl mezi 6. a 10. rokem sledování -0,98. Kumulativní riziko progresy disability bylo nižší u časné skupiny, ať už počítáno od začátku nemoci, nebo od začátku HET. I po 6 letech od začátku nemoci, kdy už byli všichni pacienti léčení HET, se křivky kumulativního rizika progresy nadále oddalovaly, což vysvětlují autoři jak včasnějším zahájením, tak delším trváním léčby HET u časné skupiny.

## Časné prediktivní faktory progresy RS

Otázkou stále zůstává výběr vhodného pacienta pro zahájení HET jako léku první volby (Stankiewicz, 2019). Demografické faktory považované za známky nepříznivé prognózy jako např. mužské pohlaví, pozdější věk začátku nemoci, motorické a mozečkové příznaky na začátku mají velmi nízkou nebo žádnou hodnotu v predikci horší prognózy, konvenční MR techniky nezachycují celé spektrum změn ve tkáni CNS v důsledku zářetnosti a volumetrie, která nejlépe koreluje s progresí neurologického deficitu, není dostupná v běžné klinické praxi.

Hledání nových prognostických markerů nepříznivé prognózy se věnují další práce, např. přítomnost infratentoriální nebo spinální léze jako možných rizikových faktorů progresy disability analyzovala práce z roku 2019 (Dekker, 2019). Z kohorty pacientů s RS v Amsterdamu bylo vybráno 153 pacientů s dostupným MR zobrazením mozku a míchy do 15 měsíců od začátku nemoci a dobou sledování 6 resp. 11 let (95 pacientů). Z nich 110 (71,9 %) mělo vstupně míšní lézi, 77 (50,3 %) mělo infratentoriální lézi a 61 pacientů (39,9 %) obojí. Pacienti s míšní lézí měli větší riziko progresy disability po 6 letech (OR: 3,6; confidence interval (CI): 1,42–9,03,  $p = 0,007$ ) i po 11 letech sledování (OR: 2,8; CI: 1,02–7,51,  $p = 0,047$ ). Trend zvýšeného rizika progresy měli také pacienti s novou infratentoriální lézí během 2 let od začátku sledování, zatímco pacienti se vstupní infratentoriální nebo oběma lézemi vyšší riziko progresy disability neměli.

Riziko další progresy na MR a zvýšené riziko relapsu RS v následujících 2 letech naopak prokázala retrospektivní studie s 56 pacienty, kteří byli sledováni MR v letech 2012–2018 v Buenos Aires, pokud měli na MR po 6 měsících od zahájení léčby novou infratentoriální lézi (Silviera, 2020).

Prediktivní faktory selhání léků první volby hledala studie ze tří francouzských MS center publikovaná v r. 2020, která zahrnovala 863 pacientů s RR RS nebo CIS, kteří zahájili léčbu DMT první linie mezi lety 2008 a 2018 (Ayrignac, 2020). Jejich průměrný věk byl 33,8 roku, trvání nemoci 1 rok, četnost relapsů v předchozím roce 1,2 (v předchozích 2 letech



1,5), vstupní EDSS 1,1, doba sledování 5,3 roku a byli léčeni IFNb (44,26 %), glatiramer acetátem (24,57 %), teriflunomidem (16,11 %) nebo dimethyl fumarátem (15,06 %). Selhání léčby (klinický relaps nebo přítomnost Gd+ léze) bylo pozorováno u 23,5 % pacientů, v průměru po 6,7 letech léčby (medián 2 roky), po 2 letech u 15 %, po 5 letech u 30 % a po 10 letech u 42 % pacientů. Nejvýznamnějšími prediktivními faktory selhání léčby byl věk nižší než 26 let (HR 2,06,  $p < 0,001$ ), vstupní EDSS  $\geq 2$  (HR 1,98,  $p < 0,001$ ), více než 2 relapsy v posledním roce (HR 1,45,  $p = -0,14$ ) a přítomnost Gd+ léze (HR 1,36;  $p = 0,073$ ). Pacienti s kombinací 3 nebo 4 rizikových faktorů měli riziko selhání léčby 25 % po 2 letech a 47 % po 5 letech! Z výsledků vyplývá, že pacienti s vyšším vstupním EDSS než 2, vysokou aktivitou nemoci a navíc s Gd+ lézemi na MR by více profitovali z HET jako iniciální léčby než z DMD první linie.

Významnou roli by mohly hrát nové biomarkery, jako např. neurofilamenta, která již na počátku nemoci mohou odhalit pacienty se subklinicky probíhající progresí a pacienty s vyšším rizikem relapsu a progresí disability (Benkert, 2022). Významnou korelaci mezi změnou sérových hladin lehkých řetězců neurofilament na samém začátku nemoci a nárůstem celkového objemu T1W a T2W lézí v dlouhodobém sledování 172 pacientů ukázala práce z r. 2021 (Srpová, 2021). Časná sérová hladina lehkých řetězců neurofilament byla

také silným nezávislým prediktivním faktorem atrofie mozku.

Odpovědi na mnoho otázek mohou dát dvě již probíhající prospektivní studie – TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS (TREAT-MS) a Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting MS (DELIVER-MS), které mají za cíl přímo porovnat klinické a radiologické výsledky dvou léčebných strategií – eskalační léčby vs. časného použití HET (Ziemssen, 2016).

## Závěr

Obavy z vážných nežádoucích účinků, které jsou hlavním důvodem limitovaného používání indukční léčby u širší populace pacientů s RS, dnes v případě moderních léků s vysokou účinností nejsou na místě. Bezpečnostní profily cladribinu, fingolimu, natalizumabu, ocrelizumabu, ofatumumabu i nových selektivních S1P agonistů (ozanimod a ponesimod) jsou srovnatelné s bezpečnostními profily léků první volby a samozřejmě za dodržování doporučených postupů farmakovigilance umožňují použít tyto léky již od samého počátku nemoci jako iniciální léčbu (Filippi, 2022). Časné použití HET zlepšuje léčebný výsledek, zpomaluje progresi a snižuje socio-ekonomické dopady nemoci. Podmínkou je ale změna pohledu nejen politiků a plátců, ale i sa-

motných neurologů, kteří by měli tento nový přístup přijmout a natrvalo vnést do své klinické praxe.

Prvním krokem k této změně je možnost zahájit léčbu vysoce účinnými léky ocrelizumabem a ofatumumabem u pacientů s časnou RS, včetně těch, kteří zatím prodělali pouze jednu ataku. Podmínkou úhrady je aktivita nemoci (1 ataka v posledním roce nebo 2 ataky za poslední dva roky) a přítomnost známek nepříznivé prognózy nemoci, konkrétně přítomnost infratentoriální, míšní nebo gadolinium enhancující léze na MR.

Současný algoritmus léčby RS podřízený stále komplikovanějším a nelogickým omezením dostupnosti léků nazývaným „úhradová kritéria“ je zbytečnou ztrátou drahocenného času, po který ještě můžeme zabránit poškození centrálního nervového systému, a ve svém důsledku jen oddaluje náklady na péči o pacienty s RS, které s progresí nemoci a invaliditou narůstají.

Jediným smysluplným cílem léčby RS je dosažení plné klinické i MR stabilizace nemoci bez známek její aktivity a progresí, tedy stavu, který odpovídá konceptu „No Evidence of Disease Activity“ (NEDA). A rozhodnutí o tom, který lék bude ve snaze tohoto cíle dosáhnout v danou chvíli použit, by mělo být zcela a výhradně v kompetenci zkušeného lékaře a poučeného pacienta.

## LITERATURA

- Alping P, Burman J, Lycke J, et al. Safety of Alemtuzumab and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Noninduction Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;96(11):e1574-e1584. doi: 10.1212/WNL.00000000000011545. Epub 2021 Jan 29.
- Ayrignac X, Bigaut K, Pelletier J, et al. First line treatment failure: Predictive factors in a cohort of 863 Relapsing Remitting MS patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102686. doi: 10.1016/j.msard.2020.102686. Epub 2020 Dec 13.
- Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, de Vera A, Francis G, Cohen J, et al. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:1704-13.
- Benkert P, Meier S, Schaedel S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022;21:246-57.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187. doi: 10.1001/jama.2018.20588.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion

- to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):17-187. Published online 2019 Jan 15. doi: 10.1001/jama.2018.20588.
- Buron MC, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. Published Ahead of Print on July 7, 2020 as 10.1212/WNL.00000000000010135.
- Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(2):165-174. doi: 10.1001/jama.2018.18743.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol*. 2013;260:2023-32.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-15.
- Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, et al. Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability? *Mult Scler J*. 2019;XXXX.
- Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease

- using MRI and clinical criteria. *J of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997;62:112-118.
- Edan G, Comi G, LePage E, et al. Mitoxantrone prior to interferon-beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011;82:1344e1350. doi:10.1136/jnnp.2010.229724.
- European Medicines Agency. Lemtrada assessment report: procedure under article 20 of regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. 2019. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 12 Aug 2020.
- Filippi M, Danesi R, Derfuss T, et al. Early and unrestricted access to high-efficacy diseasemodifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2022;269:1670-1677. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10836-8> 1 3.
- He A, Merkel B, Brown JW. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3. Epub 2020 Mar 18.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009;256:405-15.
- Khatir B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple

sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011;10:520-9.

19. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449-457. doi: 10.1016/j.neurol.2018.04.004. Epub 2018 May 22.

20. Mariottini A, De Matteis E, Muraro PA. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: Current Status. *BioDrugs*. 2020;34:307-325. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00414-1>.

21. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16:658-665.

22. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24:96-120.

23. Novantrone. Souhrn údajů o přípravku. [online]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_en.pdf).

24. Silviera F, Sánchez F, Miguez J, et al. New MRI lesions and topography at 6 months of treatment initiation and disease activity during follow up in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Neurol Res*. 2020;42(2):148-152. doi: 10.1080/01616412.2019.1710415. Epub 2020 Jan 20.

25. Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419836913. doi: 10.1177/1756286419836913. eCollection 2019.

26. Srpova B, Uher T, Hrnčiarova T, et al. Serum neurofilament light chain reflects inflammation-driven neurodegeneration and predicts delayed brain volume loss in early stage of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(1):52-60. doi: 10.1177/1352458519901272. Epub 2020 Jan 21.

27. Stankiewicz JM, Wiener HJ. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;7(1). doi: 10.1212/NXI.0000000000000636. Print 2020 Jan.

28. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2021;81:157-168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01437-2>.

29. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09248-6>

30. Ziemssen T, Engelmann U, Jahn S, et al. Rationale, design, and methods of a non-interventional study to establish safety, effectiveness, quality of life, cognition, health-related and work capacity data on Alemtuzumab in multiple sclerosis patients in Germany (TREAT-MS). *BMC Neurol*. 2016;16:109. Published online 2016 Jul 19. doi: 10.1186/s12883-016-0629-9.