

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které v České republice (ČR) postihuje přibližně 22–25 000 osob (1). Bez léčby vede u téměř 90% pacientů do 20–25 let k významnému neurologickému postižení. To při časném začátku nemoci (často kolem 20. roku) znamená, že mnoho pacientů vykazuje těžkou invaliditu již ve středním věku (2, 3). Velký zlom v prognóze pacientů nastal v 90. letech minulého století, kdy se na trh dostaly první chorobu-modifikující léky (disease-modifying treatments, DMTs). Těch máme v současnosti k dispozici více než 15 (4). Ovlivňují však zejména zánětlivou složku nemoci, a to hlavně na periférii, kde probíhá prvotní aktivace autoimunitního procesu. K přesunu do CNS dochází až následně, důležitá je přitom vzájemná interakce mezi infiltrujícími (T i B lymfocyty) a rezidentními buňkami CNS (zejména mikroglie a astrocyty). Autoimunitně zprostředkovaná destrukce myelinových obalů nervových vláken je odpovědná za rozvoj akutní neurologické symptomatologie – relapsu. Postupem času však začíná dominovat progresse nezávislá na relapsech (progression independent of relapse

activity, PIRA) a zhoršování neurologické symptomatologie i v období mezi vzplanutími autoimunitního procesu. Jejím podkladem je ztráta nervových vláken, respektive neurodegenerace. Připisuje se doutnajícímu zánětu na okrajích stávajících lézí za uzavřenou hematoencefalickou bariérou (HEB) s velmi omezeným průnikem DMTs, akumulaci lézí s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, mitochondriálnímu poškození, oxidativnímu stresu, akumulaci železa, ektopickým meningeálním lymfoidním folikulům, věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (5, 6).

Možnosti ovlivnění neurodegenerativních procesů jsou v současnosti velmi omezené. Proto je kladen důraz na co nejefektivnější potlačení periferní zánětlivé složky v časně fázi nemoci a minimalizaci ztrát funkčních rezerv. Dle současných poznatků se RS začíná vyvíjet již preklinicky, tedy ještě před prvními pozorovatelnými projevy nemoci. Zvýšení sérové koncentrace lehkých řetězců neurofilament (NfL) klinickou manifestací RS předchází v průměru šest let (7). První projevy jsou tedy opravdu nejzazším okamžikem zahájení terapie a trend pravděpodobně bude směřovat k zahajování léčby již v období tzv. radiologicky

izolovaného syndromu (RIS), tedy fázi s již patrnými změnami na magnetické rezonanci, ale stále bez klinických projevů (8). Navíc narozdíl od dříve využívané tzv. eskalační strategie, kdy jsou v první řadě využívány základní DMTs s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát a v ČR nedostupné příbuzné látky diroximel fumarát a monomethyl fumarát) a teprve v případě nedostatečného efektu dochází k eskalaci na vysoce účinnou DMT (high-efficacy DMT, HE-DMT), je trendem současnosti nasazování HE-DMTs (natalizumab, alemtuzumab, kladribin, S1P modulátory – fingolimod, ponosimod, ozanimod, siponimod, DMTs cílicí na molekulu CD20 – ocrelizumab, ofatumumab a v ČR nevyužívaný ublituximab) již od počátku nemoci. Důkazů o superiority efektivitě časného nasazení HET je mnoho (9–15) a stále přibývají. Pozitivem je také čím dál tím větší škála HE-DMTs, které jsou v ČR hrazeny za splnění určitých podmínek již od první ataky RS. S tím souvisí i stále se zvyšující podíl pacientů na této terapii (16). Na druhou stranu nesmíme zapomínat na nevýhody zmiňovaného přístupu, zejména obecně méně příznivý bezpečnostní profil HE-DMTs (Tab. 1).

Tab. 1. Chorobu-modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy využívané v České republice – kontraindikace a vybrané nežádoucí účinky. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (4, 17). Čerpáno z (18–20)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky
Interferon beta 1a (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44) Interferon beta 1b (Betaferon, Extavia)	Závažná depresivní porucha a/nebo suicidální myšlenky	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce, deprese; byly hlášeny případy tyreopatie, TTP a HUS
Glatiramer acetát (Copaxone)	Hypersensitivita na manitol	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce
Teriflunomid (Aubagio)	Hepatopatie (Child-Pugh třídy C), těhotenství a kojení, závažný imunodeficit, významně narušená funkce kostní dřeně, závažná aktivní infekce, renální selhání s hemodialýzou, závažná hypoproteinemie	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie, arteriální hypertenze
Dimethylfumarát (Tecfidera)		Zarudnutí kůže a návaly horka, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, nález ketonů v moči
Natalizumab (Tysabri)	PML, vysoké riziko oportunních infekcí a narušení imunity předchozími terapiemi (např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem), aktivní malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu kůže	PML, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení
Alemtuzumab (Lemtrada)	Infekce virem lidské imunodeficiency, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocelalické arteriální disekce, anamnéza CMP, anginy pectoris nebo IM, koagulopatie, léčba protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou, souběžné další autoimunitní onemocnění	Infuzní reakce, herpetické a jiné infekce, autoimunitní komplikace (zejména tyreoiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorhea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění
Ocrelizumab (Ocrevus) Ofatumumab (Kesimpta)	Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce	Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace HSV1, VZV, HBV), malignity? (karcinom prsu?)
Kladribin (Mavenclad)	Infekce virem lidské imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení u imunokompromitovaných pacientů, těhotenství a kojení, aktivní malignita	Lymfopenie, neutropenie, hypoglobulinemie, infekce, malignity?, teratogenicita, hematotoxicita, graft vs. hostitel reakce na podání transfuze, hepatopatie, srdeční selhání, reaktivace HSV1, VZV
Fingolimod (Gilenya) Siponimod (Mayzent) Ozanimod (Zeposia) Ponosimod (Ponvory)	Syndrom imunodeficiency, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C); arytmie	Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (koncentrace lymfocytů by měla být >0,2*10 ⁹ /l), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace HSV1, VZV, HPV, kožní malignity; zhoršení plicních funkcí (ponosimod)

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, HSV1 – virus Herpes simplex 1, VZV – virus Varicelly zoster, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus