

## Primum non nocere

Díky svému imunomodulačnímu či immunosupresivnímu působení jsou DMTs spojeny s řadou potenciálních nežádoucích účinků. Diskutovaným tématem posledních let je zejména zvýšené riziko infekcí, a to především u terapií cílících na molekulu CD20. Prvním anti-CD20 preparátem schváleným v našich podmínkách pro terapii RS, ocrelizumabem, jsou pacienti léčeni již více než dekádu. V originální studii OPERA I porovnávací pacienti léčené ocrelizumabem a interferonem, byl alespoň jeden nežádoucí účinek hlášen u 80% pacientů, ve studii OPERA II u 85% a ve studii ORATORIO u 95%. Mezi nejčastější patřily infekce horních cest dýchacích a močové infekce. Závažné infekce se u pacientů na této terapii ve studiích OPERA vyskytly u 1,3% a ve studii ORATORIO u 6,2% (21, 22). Dlouhodobá deplece B-lymfocytů může vést k poklesu hladin imunoglobulinů, zejména IgM a IgG, což je považováno za jeden z možných mechanismů zvýšeného rizika infekcí. *Post-hoc* analýza studií OPERA I, OPERA II a ORATORIO ukázala, že po 5,5 letech léčby ocrelizumabem došlo k průměrnému poklesu sérových hladin IgG o 17%, přičemž 5,7% pacientů dosáhlo hladiny IgG pod dolní hranici normy (lower limit of normal, LLN). Během období, kdy měli pacienti hladiny IgG < LLN, byla incidence závažných infekcí 6,50/100 pacientoroků, zatímco při hladinách IgG ≥ LLN činila 2,11/100 pacientoroků. Slabší asociace byla pozorována i u IgM, kde 29,2% pacientů dosáhlo hodnot pod LLN a výskyt závažných infekcí činil 3,66/100 pacientoroků oproti 1,88/100 při IgM ≥ LLN (23). Oportunní infekce se ve zmíněných studiích nevyskytly (21, 22).

Oportunní infekce John-Cunninghamovým virem (JCV) – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), je naopak známým a velmi závažným potenciálním nežádoucím účinkem natalizumabu. Mezi hlavní rizikové faktory patří délka léčby přesahující dva roky, pozitivita protilátek proti JCV (zejména vyšší protilátkový index) a předchozí léčba immunosupresivou. K únoru 2024 bylo celosvětově hlášeno 924 potvrzených případů PML u 270 081 pacientů léčených natalizumabem (24). Problematice infekčních komplikací u pacientů s RS se věnovala i studie amerických autorů zahrnující kohortu 6 600 osob sledovaných v období 2008–2020. Celková incidence infekcí byla u pacientů s RS vyšší než v obecné populaci. Nejvyšší výskyt byl zazname-

nán u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami a S1P modulátory, zatímco u natalizumabu bylo pozorováno ve srovnání s P-DMTs pouze mírné zvýšení rizika. U fingolimodu byla častěji přítomna herpetická onemocnění. Zvýšené riziko infekcí však nebylo dáno pouze typem podávané terapie, ale rovněž vyšším výskytem komorbidit a stupněm neurologického postižení (25). Tato zjištění potvrdila i rozsáhlá populační analýza dánského národního registru. V ní se mezi nezávislé prediktory infekcí vyžadujících hospitalizaci u pacientů léčených anti-CD20 DMTs řadil věk, délka trvání onemocnění, přítomnost komorbidit a pokročilé neurologické postižení (26).

Mezi potenciálně závažné nežádoucí účinky DMTs patří i rozvoj autoimunitních onemocnění. Typickým příkladem je alemtuzumab, u něž se přibližně u třetiny léčených pacientů rozvíjí Graves-Basedowova nemoc. Méně často byly popsány i případy autoimunitní trombocytopenie či Goodpastureova syndromu (27). Rovněž terapie ocrelizumabem byla ve spojitosti s rozvojem autoimunity předmětem pozornosti. Recentní přehledová práce shrnula 38 případů autoimunitní kolitidy vzniklé během léčby tímto přípravkem. Medián doby od zahájení terapie do manifestace příznaků činil přibližně osm měsíců (28).

Specifickým rizikem spojeným s vysazením některých DMTs je tzv. rebound fenomén – prudké vzplanutí aktivity RS po ukončení léčby, které často překračuje úroveň před zahájením terapie. Nejčastěji je popisován u natalizumabu a S1P modulátorů. Z tohoto důvodu je nutné při plánovaném ukončení terapie u těchto přípravků dodržovat specifické přechodové strategie, které minimalizují riziko reaktivace nemoci (29, 30).

U S1P modulátorů je popisován vznik makulárního edému. Ten se typicky objevuje během prvních měsíců léčby, a to zejména u pacientů s rizikovými faktory, jako je diabetes mellitus nebo předchozí oční onemocnění. Klinicky se projevuje zhoršením vizu, často symetrickým, a proto je důležité na tento jev aktivně myslet (31). Specifickým nežádoucím účinkem léčby ponesimodem, dalším zástupcem S1P modulátorů, jsou změny plicních funkcí. Ve studii OPTIMUM byl u pacientů léčených ponesimodem zaznamenán pokles hodnot FEV<sub>1</sub> a DLCO již během několika týdnů po zahájení léčby. Tyto změny byly převážně asymptomatické

a reverzibilní po vysazení terapie. U pacientů s preexistujícím plicním onemocněním však mohou vést k dekompenzaci, a proto je vhodné zvážit vstupní funkční vyšetření plic a pravidelné sledování během léčby (32).

K nejzávažnějším obavám spojeným s dlouhodobou terapií se řadí malignity. Data o jejich výskytu u pacientů s RS však zůstávají rozporuplná. Francouzská kohortová studie z let 2012–2021 identifikovala u pacientů s RS oproti obecné populaci mírně zvýšené celkové riziko malignit (o 6%), zejména u žen a osob mladších 55 let. Nejčastěji se jednalo o karcinomy močového měchýře, CNS, děložního čípku a ledvin, zatímco nižší výskyt byl zaznamenán u karcinomu prsu, prostaty a kolorekta (33). Kanadská a dánská data naopak nárůst incidence, ani mortality na nádorová onemocnění u RS populace nepotvrdila (34, 35). Variabilitu publikovaných výsledků a nutnost zavedení systematického robustního a dlouhodobého sběru dat dokládají i další analýzy (36–38). Podobně jako u infekčních a autoimunitních komplikací, i u malignit je největší pozornost zaměřená na HE-DMTs. Metaanalýza 19 studií zahrnujících přes 20 000 pacientů léčených S1P modulátorem fingolimodem identifikovala 141 případů kožního melanomu (39). Co se ocrelizumabu jako zástupce anti-CD20 terapie týče, originální studie vyšší výskyt malignit nezjistily. Některé práce nicméně na možný vyšší výskyt poukázaly – zejména ve vztahu ke karcinomu prsu. Novější analýzy s delší dobou sledování (7 až 11 let) však tuto obavu nepotvrdily, alespoň ne v porovnání se standardní RS populací (40–45). Za zmínku stojí i analýza 2 730 pacientů s RS, která odhalila zvýšené riziko nádorových onemocnění u těch, kteří vystřídali více než dvě různé DMTs (46). Jednoznačné závěry zatím vyvodit nelze. Vzhledem k mechanismu účinku některých HE-DMTs (zejména anti-CD20, S1P modulátorů, kladribinu a alemtuzumabu) je však důvodné tyto pacienty zařadit do frekventovanějšího onkologického screeningu, specifického příslušné terapii. Zvýšené opatrnosti zasluhují i ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu nyní již méně užívanými immunosupresivou, jako jsou mitoxantron nebo cyklofosfamid.

## Štěstí přeje připraveným

Jak vidno, nejen přínosy, ale bohužel i rizika HE-DMT nejsou zanedbatelná. Jak tedy převážít misku vah ve prospěch benefitů (Obr. 1)?