

To nejlepší z Kodaně

Výroční konference European Committee for Research and Treatment of Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2024), která se konala uprostřed září 2024 v dánské Kodani, přinesla několik průlomových změn v diagnostice, méně již v léčbě roztroušené sklerózy (RS). Pozitivní ve farmakoterapii tohoto autoimunitního zánětlivého onemocnění nervového systému je skutečnost, že se v praxi osvědčují všechny již schválené vysoce účinné léčivé přípravky, což vyvažuje skromné přírůstky novinek. Zásadní změnou prošla diagnostická McDonaldova kritéria.

Revidovaná diagnostická McDonaldova kritéria

O změně se v odborných kruzích diskutovalo již po několika letech. Koncem prosince 2023 se v Barceloně sešel Mezinárodní poradní výbor pro klinická hodnocení u roztroušené sklerózy, aby navrhl konkrétní body, které vyžadují revizi. Konečnou podobu revidovaných McDonaldových kritérií na ECTRIMS 2024 přednesl profesor Xavier Montalban (Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona).

Roztroušená skleróza již není striktně klinickou diagnózou. Ke zvýšení specifity při pozitivitě nálezu na magnetické rezonanci (MRI) se proto zavádějí paraklinická kritéria – viz dále.

Změny v optickém nervu jsou přidány jako pátá lokalizace (k paraventrikulární, kortikální/parakortikální, subtenoriální a míšní) pro kritérium diseminace v prostoru.

Diseminace v čase (DIT) nemusí být vždy prokázána.

Zvýšená koncentrace sérových/likvorových lehkých řetězců neurofilament kappa (NfLκ) nebo vyšší hodnota indexu NfLκ/NfLλ (lambda) je prokázaným biomarkerem rozpadu nervových vláken a přidává se k diagnostickým kritériím.

Léze s příznakem centrální vény (CVS) a léze s paragnetickým lemem (PRL) byly vyhodnoceny jako vysoce signifikantní znak RS.

Inovovaná kritéria diseminace v prostoru (DIS) – k diagnóze RS stačí:

- asymptomatické léze ve dvou z pěti lokalizací,
- DIS a DIT,
- DIS a přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru (OCB) a/nebo vyšší koncentrace/index volných lehkých řetězců kappa/lambda,
- typické klinické příznaky a typické léze ve čtyřech a více typických lokalizacích,

- typické klinické příznaky a typické léze v jedné lokalizaci + šest CVS nebo PRL + DIT nebo přítomnost OCB,
- u progresivní RS postačují k diagnóze dvě míšní léze jako DIS.

Radiologicky izolovaný syndrom (RIS) je za určitých okolností možné považovat za RS, protože u naprosté většiny pacientů s RIS dojde v horizontu 10 let ke konverzi do RS. RIS je definován jako přítomnost T2 vážených hyperintenzních lézí v bílé hmotě mozku v typických lokalizacích, a to bez klinických symptomů. U pacientů s RIS je pro diagnózu RS dostačující:

- splnění kritérií DIS a DIT,
- DIS a přítomnost OCB,
- DIS a přítomnost více než šesti CVS.

Pro diagnózu RS s pozdním nástupem (věk ≥ 50 let) se doporučuje pro možnost kardiovaskulárních či neurologických komorbidit zařadit další znaky (subkortikální/míšní léze, nález v likvoru, nález ≥ 6 lézí s příznakem centrální vény).

Z dalších významných prezentací na ECTRIMS 2024 vybíráme následující.

Pediatrická roztroušená skleróza

Doktor Sifat Sharmin z University of Melbourne ve svém vystoupení zdůraznil zásadní význam včasné intervence vysoce účinnými přípravky u dětí s RS. Děti prodělají 2–3krát více relapsů než dospělí.¹ Přestože se lépe zotavují, vyšší roční míra relapsů zvyšuje riziko zhoršení disability.² V současnosti je pro použití u dětí s RS schválen pouze fingolimod. Od 18 let se však rozsah dostupných vysoce účinných terapií rozšiřuje. Riziko zhoršení disability je vyšší u jedinců

s RS léčených injekčními přípravky první linie. Sifat Sharmin proto zkoumá, zda nasazení vysoce účinné terapie již v dětství povede ke snížení disability v dospělosti. Zjištění naznačují, že léčba vysoce účinnými přípravky (okrelizumab, rituximab nebo natalizumab) zahájená ve věku 12 až 22 let a trvající nejméně po dobu šesti měsíců je spojena se snížením disability ve věku 23 let a později. Zdroje dat pocházejí z italského a francouzského registru a MSBase. Zatím nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti, což zdůrazňuje nutnost provést longitudinální studie.

Pozn.: Rituximab v ČR v indikaci RS nemá úhradu a nepatří mezi schválené přípravky pro RS.

Sérové biomarkery

Práce Enrica Monreala z univerzitní nemocnice Ramón y Cajal v Madridu se věnovala významu koncentrace sérových lehkých řetězců neurofilament (sNfL) a sérového gliálního fibrilárního acidického proteinu (sGFAP) při predikci dlouhodobé disability u jedinců s RS. Koncentrace sNfL vzrůstají po poškození axonů a koncentrace převyšující 10 pg/ml byly spojeny se zvýšeným rizikem zhoršení disability po šesti měsících na EDSS (Expanded Disability Status Scale).^{3,4}

Význam genetické predispozice

Doktorka Ashley Beechamová z University of Miami představila zajímavou genetickou studii.⁵ V multietnické kohortě přibližně 8 000 jedinců z hispánského a afroamerického prostředí identifikovali výzkumníci klíčové genetické lokusy spojené s rizikem RS. Dr. Beechamová a její kolegové identifikovali nové populačně specifické rizikové alely, které mohou přispívat k různorodé manifestaci RS napříč rasovými a etnickými skupinami. Prokázali přítomnost nových populačně specifických rizikových alel, dokonce i v rámci dříve identifikovaných RS lokusů, a nakonec prokázali užitečnost transetnického přístupu pro mapování rizikových lokusů umožňující identifikaci jak rodově specifických, tak kosmopolitních alel s kódovacím a regulačním potenciálem. Tyto studie jsou velkým příslibem pro pokrok v léčebných a preventivních strategiích v různých populacích.

Proč ženy odmítají léčbu

Práce doktorky Antoine Gavoilleové z Centre Hospitalier Universitaire de Lyon se zabývala otázkou terapeutické inercie u žen s RS;⁶ tato inercie je definována jako nezahájení nebo neeskalace terapie, když nejsou splněny cíle léčby. Dr. Gavoilleová zdůraznila, že ženy ve fertilním věku jsou často nedostatečně léčeny ve srovnání s muži s podobnou závažností onemocnění. Analýza více než 22 000 jedinců s relabující RS ve francouzském registru (OFSEP) odhalila, že ženy byly léčeny jakýmkoli léky modifikujícími chorbou (DMT) s významně nižší pravděpodobností než muži, a bylo dokonce méně pravděpodobné, že dostanou vysoce účinné DMT.



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

Existuje prodromální RS?

Analýza dvou národních databází ve Francii zpochybnila, zda je prodrom RS skutečným fenoménem.⁷ V období 2009–2019 bylo identifikováno celkem 482 jedinců s radiologicky izolovaným syndromem. Celkem 46 % jedinců s RIS nečerpalo před prvním vyšetřením na MRI s abnormálním výsledkem více zdravotní péče než zdravá populace. Ve skupině, která vykazovala zvýšené čerpání péče během tří let před RIS, šlo většinou o návštěvu praktického lékaře pro bolest hlavy (poměr šancí [OR] 3,34) a léků proti migréně (OR 2,61). Porovnání případů RIS, z nichž se nevyvinula RS, oproti těm, u nichž došlo k postupu do RS, neprokázalo žádný rozdíl ve frekvenci nespecifických symptomů, komorbidit, pracovní neschopnosti nebo sociodemografických charakteristik v letech před diagnózou RIS.

Podobně analýza barcelonské kohorty nezjistila žádné zvýšení čerpání zdravotní péče v letech před diagnózou RS.⁸ Autoři upozorňují, že to, co je považováno za prodrom RS, ve skutečnosti představuje diagnostické zpoždění.

Relaps během těhotenství může urychlit progresi

Švýcarská studie analyzovala dopad relapsů během těhotenství u 96 těhotenství žen s RS v Univerzitní nemocnici v Curychu v období 2010–2023.⁹ Celkem se vyskytlo

33 (34 %) případů relapsu během těhotenství nebo jeden rok po porodu. Relaps nastal nejčastěji v prvním trimestru a obvykle zahrnoval izolované senzorycké deficity. Vyšší riziko relapsu bylo u žen s míšními lézemi v době diagnózy a početi. Progrese disability během jednoho roku po porodu byla pravděpodobnější u žen, u kterých došlo k relapsu během těhotenství nebo v prvním roce po porodu, ve srovnání s těmi, u nichž nedošlo k relapsu (25,8 % vs. 5,5 %). Frekvence relapsů byla nižší u žen, které dostávaly DMT (66,7 % vs. 87,3 %).

PIRA? Která PIRA?

Zatímco progrese nezávislá na aktivitě relapsu (PIRA) se objevila jako důležitý koncept u RS, významným omezením je nedostatek jednotné definice. V analýze své databáze našla skupina MSBase 288 různých definic PIRA.¹⁰ Definice byly různé permutace výchozí disability, změny EDSS, doba od relapsu a trvání potvrzení progrese disability. Jak se očekávalo, frekvence příhod PIRA se značně lišila v závislosti na definici od 2,1 do 4,0 případů PIRA/dekáda. Podíl případů PIRA bez následného zlepšení se pohyboval v rozmezí 83–91 %.

Vaping jako náhrada cigaret?

Vaping je špatnou náhražkou při odvykání kouření u lidí s RS.¹¹ Analýza registru RS ve Spojeném království (n = 12 293) zjistila, že skóre EDSS bylo u současných kuřáků jen mírně vyšší ve srovnání s bývalými kuřáky, kteří nyní vapují. Skóre disability bylo nejnižší u nekuřáků a bývalých kuřáků, kteří nevapovali.

Mononukleóza je spojena s trojnásobným rizikem RS

Kontrolní studie dvou dánských zdravotnických databází zkoumala riziko rozvoje RS u pacientů hospitalizovaných pro infekční mononukleózu (IM) v období 1977–2022.¹² Celkově byla IM diagnostikována u 37 553 jedinců průměrného věku při diagnóze 18,4 roku. Celkem u 314 jedinců se následně rozvinula RS; míra incidence zde byla 43,1 na 100 000 osoboroků vs. 15,0/100 000 osoboroků u pacientů s RS bez diagnózy IM. Riziko RS spojené s hospitalizací pro IM zůstalo evidentní během 40letého sledování. Riziko RS bylo dvakrát vyšší u pacientů s diagnózou IM během dospívání (věk 11–19 let) ve srovnání s pacienty s diagnózou IM v raném dětství (poměr rizik [HR] 2,46) nebo v dospělosti (HR 2,06).

Symptomy vyvolané horkem

Horkem vyvolané zhoršení neurologických symptomů neboli Uhthoffův fenomén (UP) se obecně považuje za krátkodobý symptom a nesouvisí s imunopatologickými změnami pozorovanými u RS. Nová studie tento pohled

zpochybňuje.¹³ Unicentrická studie zjistila, že 40 z 58 pacientů s RS (69 %) mělo příznaky související s horkem, nejčastěji únavu a svalovou slabost. Symptomy UP často nebyly přechodné: 42,5 % uvedlo, že symptomy přetrvávaly až jeden den po vystavení teplu. U pacientů s UP byl také zjištěn vyšší počet supratentoriálních a míšních lézí ve srovnání s pacienty bez UP. Jedna třetina pacientů hlásila zmírnění symptomů UP po zahájení léčby modifikující onemocnění.

Přerušování léčby u starších pacientů

Italská studie zkoumala výsledky u 71 starších pacientů s RS, kteří přerušili léčbu.¹⁴ Průměrný věk při vysazení DMT byl 65,6 roku a průměrná doba trvání onemocnění 23,8 roku. Dvě třetiny pacientů byly léčeny DMT první linie; medián skóre EDSS při přerušování léčby byl 6,0. Aktivita onemocnění na MRI byla patrná u 8,5 % pacientů v roce před ukončením léčby a u 18,3 % po ukončení; rozdíly nebyly významné. Šest pacientů znovu zahájilo terapii. Autoři dospěli k závěru, že u starších pacientů se stabilním onemocněním lze zvážit přerušování léčby. Není jasné, zda by byla léčba přínosná u starších pacientů s pokračující aktivitou onemocnění a menší progresí EDSS.

Účinek frexalimabu na PRL

Frexalimab je monoklonální protilátka, která se zaměřuje na ligand CD40 a inhibuje dráhu CD40/CD40L, která se podílí na aktivaci vrozené a adaptivní imunity. Placebem kontrolovaná studie fáze II (n = 129) zaznamenala snížení počtu nových gadolinium vychytávajících (Gd+) lézí s frexalimabem v týdnu 12.¹⁵ Použité dávky frexalimabu byly 1 200 mg intravenózně každé čtyři týdny (s úvodní dávkou 1 800 mg) a 300 mg subkutánně každé dva týdny (s úvodní dávkou 600 mg). Sérové koncentrace NfL se ve skupinách s frexalimabem snížily od výchozí hodnoty do 48. týdne o 24–41 %. Na začátku otevřeného prodloužení studie mělo 19 ze 46 (41 %) pacientů PRL.¹⁶ Nové PRL se vyskytly v týdnech 8–20 ve skupině s 300 mg frexalimabu podávaného subkutánně, nicméně žádné PRL se neobjevily od výchozího stavu do týdne 48 ve skupině s 1 200 mg intravenózního frexalimabu. Počet nových Gd+ lézí zůstal nízký až do 48. týdne.

Bez ztráty předchozí imunity při léčbě anti-CD20 přípravky

Studie provedená ve Španělsku uvedla, že pacienti, kteří dostávají monoklonální protilátku s anti-CD20 účinky, neztrácejí svou již existující humorální imunitu vůči viru varicella zoster (VZV) nebo spalničkám.¹⁷ Prospektivní studie porovnávala 326 pacientů s RS (průměrný věk 47 let) léčených rituximabem nebo okrelizumabem oproti pacientům, kteří dostávali natalizumab. Míra séroprotektce byla založena na hraničním titru > 165 mIU/ml pro VZV a 16,5 AU/ml pro spalničky. Medián doby od expozice DMT do následné sérologie byl 3,7 roku. Nebyl zjištěn žádný významný

rozdíl v míře séroprotektce mezi anti-CD20 látkami a natalizumabem u VZV (98 % vs. 98 %) nebo spalniček (96 % vs. 93 %). Kromě toho nebyl v těchto dvou skupinách žádný významný rozdíl v titrech imunoglobulinu G (IgG) – VZV (1 587 IU/l vs. 1 429 IU/l) – nebo IgG – morbilli (300 UA/ml vs. 300 UA/ml). Celkově ztratilo séroprotektci 6 % pacientů na okrelizumabu, 4 % na rituximabu a 9 % na natalizumabu. Rizikovými faktory pro ztrátu séroprotektce byly nižší věk a nižší titry protilátek na začátku studie.

Sledování pohybu očí může předpovídat zhoršení kognitivních funkcí

Nová technologie sledování pohybu očí je v současné době ve vývoji jako neinvazivní biomarker fyzické a kognitivní dysfunkce. Skupina z Montrealu dříve oznámila korelace mezi výsledky měření pohybu očí, skóre SDMT (Symbol Digit Modalities Test) a skóre EDSS.¹⁸ Následná analýza 88 pacientů nyní prokazuje, že 14 parametrů pohybu očí ze tří zrakových úkolů dokázalo předpovědět zhoršení skóre SDMT po šesti měsících (senzitivita 91 %, specifita 57 %).¹⁹ Autoři dospěli k závěru, že sledování pohybu očí může být brzy využito jako biomarker kognitivní dysfunkce a může pomoci při optimalizaci léčby.

Předchozí epilepsie zhoršuje průběh RS

Retrospektivní unicentrická studie zkoumala výsledky u pacientů s RS trpících více než 10 let komorbidní epilepsií.²⁰ Celkem 53 ze 4 600 (1,1 %) pacientů mělo komorbidní epilepsii. Podíl pacientů s relabující-remitující RS a primárně progresivní RS se nelišil u pacientů s epilepsií a bez ní,

což naznačuje, že epilepsie neovlivňuje klinickou formu RS. V podskupině 40 pacientů s epilepsií, u kterých se později rozvinula RS, byl však medián skóre EDSS významně vyšší (3,0 vs. 2,0) ve srovnání s pacienty bez předchozí epilepsie. Průměrná doba trvání epilepsie před diagnózou RS byla 7,5 roku.

Pozor na vitamin D

Nedávná metaanalýza u lidí s RS (9 studií, n = 867) dospěla k závěru, že suplementace vysokých dávek vitaminu D₃ nemá významný dopad na klinické výsledky u pacientů s RS.²¹ Nyní australská unicentrická studie svědčí o tom, že vyšší koncentrace 25(OH)D v séru mohou být škodlivé.²² Studie se 453 pacienty s RS zjistila závislost ve tvaru písmene U mezi koncentrací vitaminu D a výslednými ukazateli. Nízké i vysoké hladiny vitaminu D byly spojeny s horšími výsledky.

PIRA u klinicky izolovaného syndromu/časné RS

Německá multicentrická studie zkoumala četnost PIRA a zhoršení spojeného s relapsem (RAW) u 1 062 pacientů s klinicky izolovaným syndromem/časnou RS po dobu šesti let.²³ Celkem 327 (31 %) pacientů zaznamenalo trvalé zhoršení disability. PIRA představovala 32 % případů progresse disability ve srovnání s 18 % u RAW. Všechny ostatní případy progresse byly spojeny s minimálním postižením. Pacienti s PIRA byli na začátku sledování starší než pacienti s RAW (průměr 39,5 roku vs. 34,7 roku).

MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

1. Benson LA, et al. Mult Scler Relat Disord 2014;3:186–193.
2. Sharmin S, et al. Lancet Child & Adolescent Health 8.5 (2024):348–357. Presented at ECTRIMS 2024.
3. Monreal E, et al. Association of Serum Neurofilament Light Chain Levels at Disease Onset With Disability Worsening in Patients With a First Demyelinating Multiple Sclerosis Event Not Treated With High-Efficacy Drugs. JAMA Neurol 2023;80:397–403.
4. Monreal E, et al. Serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels at disease onset unveil immunologic pathways of disability acquisition in multiple sclerosis. Presented at ECTRIMS 2024.
5. McCauley JL, et al. Novel ancestry-specific and putative causal genetic variants for multiple sclerosis identified by an ancestry-informed regression and trans-ethnic fine-mapping analysis. (2024) Presented at ECTRIMS 2024.
6. Vukusic S, et al. Is there therapeutic inertia in women with MS? (2024) Presented at ECTRIMS 2024.
7. Lebrun-Frenay, et al. ECTRIMS 2024; P034.
8. Cárdenas-Robledo, et al. ECTRIMS 2024; O001.
9. Walter, et al. ECTRIMS 2024; P086.
10. Muller, et al. ECTRIMS 2024; P565.
11. Odogwu, et al. ECTRIMS 2024; P538.
12. Kopp, et al. ECTRIMS 2024; P075.
13. Bazzi, et al. ECTRIMS 2024; P1318.
14. Frau, et al. ECTRIMS 2024; P821.
15. Vermersch, et al. Inhibition of CD40 with frexalimab in multiple sclerosis. N Engl J Med 2024; 390:589–600.
16. Arnold et al. ECTRIMS 2024; P830.
17. Carvajal, et al. ECTRIMS 2024; O030.
18. de Villiers-Sidani É, et al. Oculomotor analysis to assess brain health: preliminary findings from a longitudinal study of multiple sclerosis using novel tablet-based eye-tracking software. Front Neurol 2023; 14:1243594.
19. Giacomini, et al. ECTRIMS 2024; P787.
20. Menascu, et al. ECTRIMS 2024; P1313.
21. Mahler JV, et al. No benefit with adjuvant vitamin D in MS: meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2024;82:105433.
22. Arnett, et al. ECTRIMS 2024; P1183.
23. Korsukewitz, et al. ECTRIMS 2024; P072.