



# M & M DAYS<sup>®</sup>

Multiple sclerosis & Migraine  
Motion & Mind in harmony for your patients

Výběr z přednášek 2022

Roztroušená skleróza

1. díl



AJO-CZ- 00272

Symposium se konalo 7.–8. 10. 2022 v Brně

# Obsah

<b>Těhotenství a kojení u pacientek s RS</b> .....	<b>3</b>
MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.	
<b>Roztroušená skleróza a menopauza</b> .....	<b>5</b>
prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	
<b>Účinek glatiramer acetátu na progresi postižení u pacientů s RS</b> .....	<b>7</b>
MUDr. Eva Recmanová	
<b>Autoimunity u roztroušené sklerózy pohledem imunologa</b> .....	<b>10</b>
prof. RNDr. Jan Krejsek, Ph.D.	
<b>Roztroušená skleróza a autoimunity z pohledu neurologa</b> .....	<b>12</b>
doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.	
<b>Riziko malignit u roztroušené sklerózy</b> .....	<b>14</b>
prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.	

# Těhotenství a kojení u pacientek s RS

**MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.**

Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

Vzhledem k tomu, že většinu nemocných s roztroušenou sklerózou (RS) tvoří ženy v reprodukčním věku, objevuje se problematika těhotenství a kojení v našich ambulancích v RS centrech poměrně často.

Diskusi o otázkách případného budoucího těhotenství je nutno otevřít již při prvním vyšetření v RS centru. Všichni víme, že při výběru vhodného léku 1. linie je nezbytné vzít v úvahu řadu věcí – preferenci pacientky, její životní styl, zaměstnání, rodinnou situaci a v neposlední řadě také plánování těhotenství. Pacientka by měla plánování těhotenství vždy konzultovat s ošetřujícím lékařem v RS centru. Pokud pacientka těhotenství aktuálně neplánuje, je třeba dodržovat adekvátní antikoncepci.

RS může mít negativní vliv na řadu reprodukčních procesů jak u žen (např. dysfunkce hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy projevující se poruchami cyklu, snížené libido, dyspareunie, anorgasmie, problémy s autoimunitou, předčasná ovariální selhání (6–8 % žen s RS má onemocnění štítné žlázy), tak u mužů (snížené libido, erektilní dysfunkce, anejakulace, retrogradní ejakulace).

Pokud se u pacientky přistoupí k asistované reprodukci, používají se v rámci hormonální přípravy k ovariální stimulaci a manipulaci s hypotalamo-hypofyzární osou zabraňující předčasně ovulaci dva postupy. Po stimulaci agonisty GnRH (déle trvající stimulace, vyšší dávky gonadotropinů, jejich výraznější kolísání během dne a také stimulační působení na imunitní systém) existuje u pacientek s RS vyšší riziko relapsu, proto se u nich preferuje stimulace antagonisty GnRH.

V průběhu těhotenství se hladiny hormonů v organismu výrazně mění a hormony mají také své imunologické účinky. Estrogeny na imunitní systém působí převážně stimulačně (zvyšují funkční polarizaci T-lymfocytů do subsetů Th1), a tedy prozánětlivě, progesteron má opačné působení (zesiluje funkční polarizaci T-lymfocytů do subsetu Th2 a také Treg) a tlumí zánětlivou odpověď. Prolaktin, který stoupá ke konci těhotenství v rámci přípravy na kojení, může hrát dvojí roli: může působit regeneračně, remyelinizačně a homeostaticky, podporovat neurogenezi a zároveň stimulovat imunitní systém. Jeho fyziologický účinek je výsledkem jemné rovnováhy mezi protektivním účinkem na CNS a stimulací imunitního systému.

Vlastní porod lze z imunologického hlediska považovat za zánětlivý proces, ve III. trimestru je postupně oslabována imunotolerance na rozhraní matky a plodu a postupně se zvyšuje prozánětlivá reakce.

Šestinedělí je charakterizováno prudkým poklesem hladin těhotenských hormonů a vzestupem prolaktinu, jehož hladiny jsou udržovány výlučným kojením. Dobře víme, že zejména první 3 měsíce po porodu je zvýšeno riziko klinické i radiologické aktivity RS, a stejně dobře víme, že laktace je prospěšná pro dítě i matku. V minulosti byla zpravidla u pacientek s RS snaha ukon-

čit laktaci co nejdříve s rychlým návratem k imunomodulační terapii. V současné době více studií ukazuje, že výlučné kojení buď neovlivňuje nebo dokonce potlačuje aktivitu onemocnění (protrahovaná laktační amenorrhea – dochází k ní díky potlačené produkci ovariálních hormonů při vysoké hladině prolaktinu a nízké hladině luteinizačního hormonu), tyto změny mají příznivé imunomodulační účinky, a tím i potřebný imunoregulační dopad na autoimunitní proces. Pro zdraví a vývoj kojenců je kojení jednoznačně přínosné – WHO a Americká pediatrická akademie doporučují plné kojení po dobu alespoň prvních 6 měsíců života dítěte. Data ze studií ukazují, že delší kojení může pozitivně ovlivnit inteligenci a kognitivní funkce a snížit incidenci některých chorob (převážně zánětlivého charakteru, např. celiakie). Naopak nedostatečné kojení může zvýšit riziko diagnózy RS u těchto dětí. U pacientek s RS ukázala metaanalýza 24 studií zahrnujících téměř 3 000 žen publikovaná v *JAMA Neurology* v roce 2020 (i přes řadu limitací), že ženy, které po porodu výlučně kojí, mají až o 43 % nižší riziko relapsu než pacientky, které nekojí vůbec.

Vliv těhotenství a kojení na průběh RS u pacientek v České republice ukazuje analýza dat z registru ReMuS. S kolegy jsme se zaměřili na změnu škály EDSS (Expanded Disability Status Scale) a počet relapsů před těhotenstvím a po porodu, včetně vlivu léčby RS, kterou pacientka má či měla nasazenu. Také se v současné době snažíme porovnat rozdíl v EDSS a počtem relapsů mezi pacientkami, které kojily, a těmi, které nekojily.

Průměrný věk rodiček s RS je 31,8 roku, nejčastěji naše pacientky rodí mezi 30. a 35. rokem, případně mezi 25. a 30. rokem. Poměrně málo pacientek rodilo ve věku mezi 20 a 25 lety (vyšší věk pravděpodobně souvisí s plánováním těhotenství u našich pacientek). U většiny pacientek, které otěhotní, je jejich onemocnění pod kontrolou, nejčastější hodnota EDSS byla nízká: 1,5–2 a 0–1, dále 2,5–3.

Zlepšení EDSS po porodu bylo zaznamenáno u 10,5 % rodiček, stejné EDSS u 69,8 % a ke zhoršení parametru došlo u 19,7 % pacientek. Bez relapsu RS bylo před těhotenstvím a po porodu 76,7 % vs. 66,1 % pacientek, 1 relaps před těhotenstvím proběhl u 20,0 % a po porodu u 23,9 % pacientek a 2 a více relapsů prodělalo 3,3 a 9,9 % žen.

Pokud se na téma ovlivnění základního onemocnění těhotenstvím podíváme z hlediska choroby ovlivňujících léků (DMD), pacientky s EDSS 0–3 jsou nejčastěji před těhotenstvím i po porodu léčeny interferony nebo glatiramer acetátem, eskalační léčba se vyskytuje častěji u vyšších hodnot EDSS. Zlepšení EDSS u hodnot před těhotenstvím a po porodu bylo zaznamenáno u 10 % na léčbě glatiramer acetátem, u 7,80 % na léčbě interferony a u 11,70 % s eskalační léčbou. Stejná hodnota EDSS byla u 72,10 % nemocných na léčbě glatiramer acetátem, u 75,70 % na léčbě interferony a u 55,50 % na eskalační léčbě. Ke zhoršení

došlo u 17,30 % na léčbě glatiramer acetátem, u 16,50 % na léčbě interferony a u 32,80 % na eskalační léčbě. Stejně můžeme porovnat rozložení relapsů před těhotenstvím a po porodu. Glatiramer acetát: bez relapsu 77,3 % a 73,3 % léčených, 1 relaps 19,1 % a 18,7 %, 2 a více relapsů 3,6 % a 8,0 %. Interferony: bez relapsu 78,2 % a 68,5 %, 1 relaps 19,8 % a 23,2 %, 2 a více relapsů 2,1 % a 8,3 %. Eskalační léčba: bez relapsu 75,7 % a 58,1 % léčených, 1 relaps 19,9 % a 30,9 %, 2 a více relapsů 4,4 % a 11,0 %.

Většina pacientek s RS dnes po porodu kojí. Zkoumali jsme změnu EDSS ve 12. měsíci po porodu ve vztahu k délce kojení a porovnali jsme EDSS před těhotenstvím a ve 12. měsíci po porodu podle délky kojení a ukázalo se, že změny nejsou významné a kojení pro pacientky nepředstavuje riziko.

Bezpečností léčby kojících matek léčených glatiramer acetátem pro děti se zabývala studie COBRA (Real-world safety of Copaxone in Offspring of Breastfeeding and treated RRMS patients). Jejím cílem bylo zhodnotit bezpečnostní výsledky u dětí kojených matkami léčenými přípravkem Copaxone. Jednalo se o neintervenci studii navrženou k retrospektivní analýze klinických dat z německého registru RS a těhotenství. Porovnávaly se dvě kohorty – první zahrnovala pacientky, které byly při kojení léčeny glatiramer acetátem v dávce 20 nebo 40 mg/ml, druhá kohorta byla bez DMT při kojení. Sledovanými parametry byly bezpečnostní výsledky dětí, které zahrnovaly frekvenci

(počet příhod a počet příhod za rok) a incidenci (počet a podíl dětí s příhodou) hospitalizací, frekvenci a incidenci užívání antibiotické léčby, růstové parametry (tělesná hmotnost a délka; obvod hlavy) a opoždění ve vývoji (incidence podle hodnocení pediatra). Tato studie ukázala, že léčba matek přípravkem COPAXONE v průběhu kojení nemá nepříznivý vliv na bezpečnostní výsledky jejich dětí sledovaných po dobu až 18 měsíců po porodu.

Jak tedy nastavit péči po porodu u pacientky s RS? Je třeba naplánovat MR mozků na konci šestinedělí pro kontrolu aktivity onemocnění. Pokud je pacientka klinicky i radiologicky stabilní a plně kojí, můžeme kojení i nadále doporučit. Pokud je přítomna radiologická aktivita, je vhodné se vrátit k původní imunomodulační léčbě. Výhodou dnes je, že některá léčiva lze již i podle SPC podávat u kojících žen (interferony, glatiramer acetát). Pokud je přítomna i klinická aktivita (relaps/y), je namíste zvážit možnost eskalace terapie.

A co říci závěrem? Všichni víme, že diskuse o plánování gravidity musí začít již při první návštěvě pacientky v RS centru a že je třeba volit léčbu i s ohledem na možnou budoucí graviditu. Při výběru léku je dobré zvážit riziko případného rebound fenoménu po přerušení léčby z důvodu plánování gravidity. Je dobré motivovat mladé ženy s RS, aby plánovaly mateřství, dokud jsou léčeny DMD léky 1. linie. Kojení (preferenčně pak plné kojení) lze doporučit, pokud je pacientka klinicky i radiologicky stabilní.

#### Literatura

- 1 Corrales J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *ANN Neurol* 2012;72:682–94.
- 2 Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009;61:65–8.
- 3 Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1216–21.
- 4 Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015;72:1132–8.
- 5 Langer-Gould, A, Huang, SM, Gupta, R. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:958–63.
- 6 Hellwig K, Kuge M, Gold R. Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses – a prospective study from the German MS and pregnancy registry. *Neurology* 2011;76:A273.
- 7 Portaccio, E, Ghezzi, A, Hakiki, B. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:145–50.
- 8 Vukusic S, Confavreux C. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breastfeeding: no. *Mult Scler* 2013;19:1565–6.
- 9 Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol* 2012;259:2246–8.
- 10 Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:198–210.
- 11 Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77:327–38.
- 12 Hradilek P, Meluzinova E, Zapletalova O, et al. Is pregnancy in MS patients safe and what is its impact on MS course? Real world evidence of 1533 pregnancies in Czech Republic. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103391.

# Roztroušená skleróza a menopauza

**prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.**

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

Stárnutí je přirozený proces, který se samozřejmě týká i našich pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Axonální ztráta a mozková atrofie se zrychlují, aktivuje se chronický zánět spojený s buněčnou senescencí. Zkracuje se délka chromozomů a snižuje se schopnost jejich oprav (zkracování telomer), vyčerpávají se kmenové buňky, což má další dopad na reparační procesy. Progrese nemoci, která samozřejmě probíhá od momentu vzniku onemocnění, je pozorovatelně urychlena po 45. roce věku, kdy jsou většinou vyčerpány rezervy. Častější je osteoporóza, kdy ztráta kostní tkáně začíná v průběhu nemoci a zhoršuje se s progresí RS. Dochází k akumulaci disability, která je u pacientů s RS běžná. S věkem se zhoršuje fyzické zdraví i u zdravých osob, tento pokles je však u lidí s RS urychlen o 15–30 let.

Roztroušená skleróza se vyskytuje častěji u žen než u mužů (v poměru 1 : 2–3) a vliv pohlavních hormonů na průběh nemoci je nepochybný. V průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství se snižuje počet relapsů, naopak v době po porodu je riziko relapsu vyšší. Hormonální antikoncepce nemá nepříznivý vliv na průběh RS. Menopauza je přirozená součást života žen, a tedy i pacientek s RS. Menopauza začíná ve stejném věku jako u zdravých žen (51 let) a nemá po gynekologické stránce jiný průběh. V roce 2025 bude na světě více než miliarda žen v menopauze. Symptomy pozoruje 86 % žen a 75 % žen se nedostává žádné podpory v menopauze.

Symptomů menopauzy je celá řada a je velmi důležité, že se nám mohou překrývat se symptomy RS. Překrývající se symptomy jsou uvedeny na **obrázku 1**. Je proto důležité se u pacientek ve věku kolem 50 let, které hlásí zhoršení příznaků, ptát i na gynekologickou stránku jejich zdraví.

V období menopauzy (nebo andropauzy u mužů) dochází k útlumu tvorby pohlavních hormonů. Snižování hladiny estradiolu a testosteronu s sebou nese zdravotní rizika, která se mohou i překrývat se symptomy RS. Ve zvýšené míře dochází k rozvoji osteoporózy (estradiol snižuje aktivitu osteoklastů) a osteoartritidy (estradiol má anabolický efekt na klouby a chrupavky). Pokles

hladiny testosteronu má za následek sarkopenii, což je opět důležité pro naše pacienty. Zvyšují se rizika kardiovaskulární (estradiol snižuje hladinu cholesterolu), diabetes mellitus 2. typu, obezity, ze strany psychického zdraví se objevují kognitivní problémy a zhoršují se deprese. Fyziologické účinky estradiolu jsou spojeny s neuroprotekcí a protizánětlivým účinkem, estradiol podporuje přežití neuronů a oligodendrocytů, a tím i remyelinizaci. Testosteronová deprivace je spojena se ztrátou synaptické denzity v hipokampu. Je zajímavé, že u mužů s RS je často detekována snížená hladina testosteronu. Testosteron chrání proti oxidativnímu stresu, apoptóze a toxicitě solubilního beta amyloidu. Má také protizánětlivý účinek a silný remyelinizační vliv.

Genitourinární syndrom v menopauze vzniká na podkladě nízké hladiny estrogenu nebo testosteronu ve vagině, vulvě, močovém traktu a okolních tkáních. Na rozdíl od ostatních menopauzálních symptomů je progresivní a jeho symptomy se opět často potencují s příznaky RS: vaginální suchost, bolestivost, iritace, frekventní močení, urgentní močení, inkontinence moči.

Hormonální substituční léčba (HRT – hormonal replacement therapy) je možností, jak ženám pomoci s příznaky menopauzy. V nedávné době byla HRT považována za kontroverzní, důsledkem je, že HRT je nabízena pouze 14 % žen. Studie z poslední doby poskytly data, která řadu gynekologů vedou ke změně postoje. Ve skutečnosti má HRT velmi málo kontraindikací a přípravků je k dispozici velké množství, proto by mělo být možné zvolit vhodný přípravek pro konkrétní pacientku. U většiny žen přínos HRT převažuje nad všemi riziky a dochází ke zlepšení příznaků menopauzy a snížení rizik např. osteoporózy, kardiovaskulárních onemocnění, kolorektálního karcinomu, demence či prohlubování deprese.

Jak bychom tedy měli k pacientce v menopauze přistupovat? Jednoznačně pozitivně, pomoci jí akcentovat její kvalitu života a například pomoci vytvořit nové cíle pro nové období života – nové koníčky, sociální život, účast v charitativní práci. Zdůraznit zdravý životní styl (i když ten by měl být komunikován od doby

**obrázek 1** RS a příznaky menopauzy: příznaky RS, které se v menopauze zhoršují

- Sfinkterové obtíže
- Horší spánek
- Kognitivní postižení
- Změny nálad
- Únava
- Ztuhlost
- Parestezie

- » Většina prvních příznaků RS se u žen objevuje na vrcholu reprodukčního období
- » Menarche a období po porodu mohou vyvolat relaps
- » Symptomy RS se často v menopauze zhorší
- » Tíže RS je větší po chirurgické menopauze a u žen s primární ovariální insuficiencí (1 ze 100 žen)



Konference triMS.online „Women’s health: challenges faced living with MS“ (26. května 2022)  
– <https://www.trimsonlineconference.com>

Česká menopauzální a andropauzální společnost (ČMAS ČLS JEP) – [meno-andro.cz](http://meno-andro.cz)



diagnózy), nové možnosti fyzioterapie. Pomoci s péčí o psychologickou stránku (deprese, úzkost, změna rodinného prostředí, často konec kariéry, ztráta přátel, osamělost) – kontakt na psychiatra, psychologa, antidepressiva, management stresu. Je mož-

né zvážit také změnu farmakoterapie (základní i symptomatické). A důležité je dát pacientce najevo, že může diskutovat o svých problémech s lékařem, i když nespadá přímo do jeho specializace – ne jen v tichosti trpět!



On-line kurz pro praktické neurology 2/2022

## Léčba pacienta s RS v průběhu dekád života

**Odborná garantka:** prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.

**Počet kreditů:** 2

**Aktivní do:** listopad 2023

[https://online.solen.cz/artkey/ele\\_01N\\_0000\\_01.php](https://online.solen.cz/artkey/ele_01N_0000_01.php)



# Účinek glatiramer acetátu na progresi postižení u pacientů s RS

**MUDr. Eva Recmanová**

Neurologické oddělení KNTB, a. s., Zlín

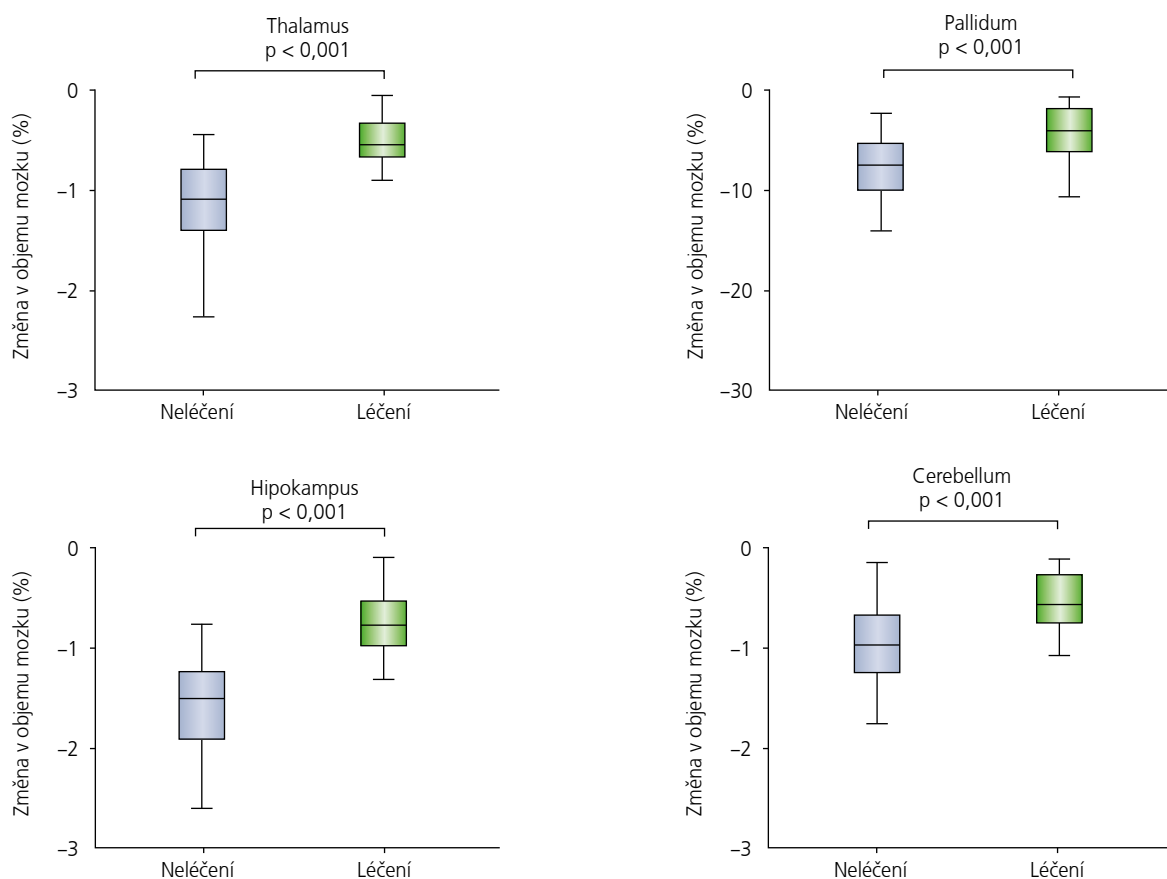
Vliv léčby na progresi postižení je v současné době téma, které je spojováno zejména s novými léky, u kterých je tato problematika sledována v klinických studiích. Avšak i léčiva, která používáme v terapii roztroušené sklerózy (RS) již dlouhou dobu, mají podobná data k dispozici také. Zaměříme se na vliv glatiramer acetátu na zpomalení atrofie mozku, na zlepšení kognice a na ochranu neuroaxonálních funkcí.

Glatiramer acetát (GA, přípravek Copaxone) je k léčbě RS schválen od roku 1996. Indikován je k léčbě atakovité formy roztroušené sklerózy mozkomíšni (RRRS), kde patří mezi léky první volby, a také k léčbě klinicky izolovaného syndromu (CIS). Jedná se o heterogenní imunoaktivní směs syntetických polypeptidů tvořených ze 4 přirozeně se vyskytujících aminokyselin: kyseliny L-glutamové, L-alaninu, L-tyrosinu a L-lysinu. Účinek je imunomodulační a neuroprotektivní.

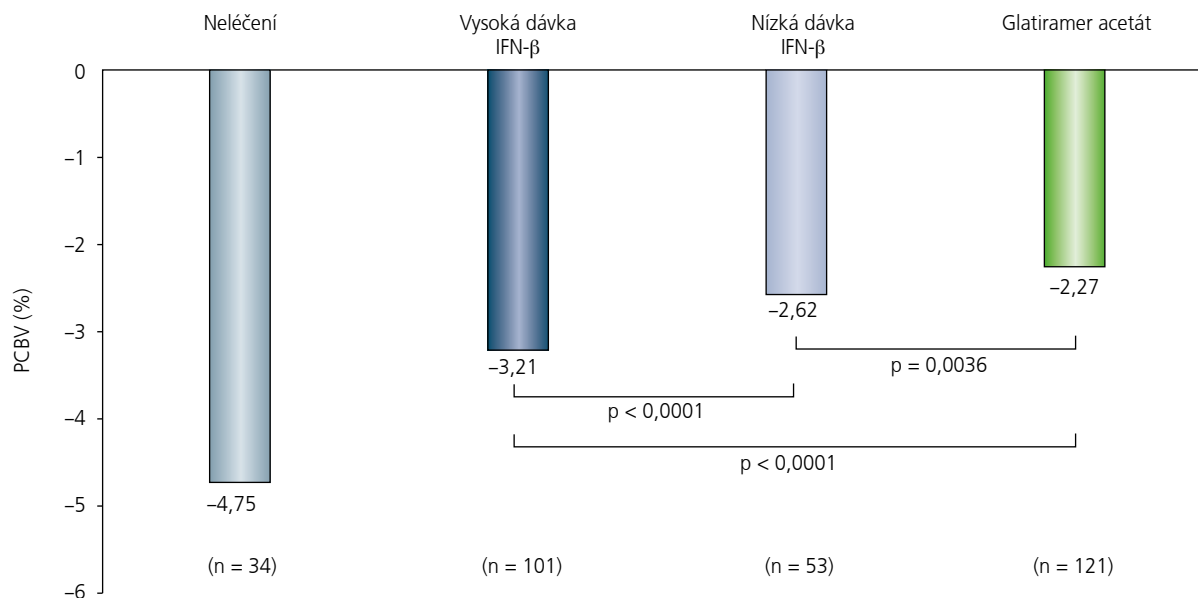
Roztroušená skleróza je autoimunitní zánětlivé, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění, které je způsobeno patologickou imunitní reakcí, jež je namířena proti nervovému systému, mozku a míše. V klinickém průběhu nejdříve dominují zánětlivé změny a demyelinizace, ale již v časném období, a zvláště pak v progresivním stadiu nastávají neurodegenerativní změny a s nimi spojená rostoucí ztráta objemu mozku a míchy. Tyto dva děje (demyelinizace a neurodegenerace) na sebe nenavazují plynule, proces neurodegenerace začíná již v časných stádiích onemocnění. Úbytek mozkové tkáně postihuje i zdravé jedince s rychlostí asi 0,1–0,4 % za rok, u pacientů s RS je tento proces 2–3x rychlejší.

Mozková atrofie u RS je klinicky relevantní komponentou progresse nemoci, která začíná již v časných fázích RS. Ztráta objemu mozku postihuje bílou i šedou hmotu mozku (mozková

obrázek 1 Změna v objemu mozku po 2 letech



obrázek 2 Procentuální změna objemu mozku (PCBV) po 5 letech



kůra, thalamus, hluboko uložená jádra – nucleus caudatus, putamen, pallidum, claustrum, amygdala, hypothalamus a substantia nigra). Klinicky objem šedé hmoty koreluje lépe s kognitivním deficitem, únavou, depresí a progresí neurologického postižení. Velké klinické studie sledují vývoj mozkové atrofie většinou jako sekundární cíl, u léků 1. linie byl zkoumán vliv na atrofii mozku až v době, kdy již byly dlouhodobě zavedeny do klinické praxe.

Na téma vliv GA na atrofii mozku máme k dispozici celkem 16 prací; GA v nich byl porovnáván s placebem, s léčbou interferony (intravenózními i subkutánními; IFN) a v jednom případě s fingolimodem.

Crescenzo a spol. ve své práci porovnávali progresi poškození šedé hmoty u pacientů s RRRS léčených GA oproti neléčeným pacientům. Sledovali změnu v objemu mozku po 2 letech v thalamu, pallidu, hipokampu a cerebellu – **obrázek 1**. Zdá se, že GA snižuje akumulaci kortikálních lézí a zpomaluje atrofii šedé hmoty mozkové u pacientů s RRRS.

Krátkodobé studie hodnotící ztrátu objemu mozku mohou být komplikovány „pseudoatrofií“, u které nedochází ke ztrátě buněk; proto mohou být k pozorování změn objemu mozku vhodnější dlouhodobé studie. Práce Khana a spol. hodnotila účinek IFN-β (ve vysoké a nízké dávce) a GA na objem mozku po dobu 5 let u pacientů s RRRS. Do studie byli zařazeni nepředlčení pacienti s RRRS trávící ≤ 5 let; skóre EDSS ≤ 3; léčení stejným lékem modifikujícím léčbu (DMT) v doporučené dávce po dobu 5 let (n = 275). Sledovaným ukazatelem byla procentuální změna objemu mozku (PCBV) po 5 letech – **obrázek 2**. Pacienti bez léčby tvořili kontrolní skupinu. Ve všech 4 studijních skupinách došlo k významnému poklesu PCBV oproti hodnotě při vstupu do studie ( $p < 0,0001$ ). Ve všech skupinách s léčbou byla zaznamenána významně menší ztráta objemu mozku než u neléčených pacientů ( $p < 0,0001$ ). Ve skupině s GA byla PCBV menší než ve skupině s IFN-β v nízké dávce (-2,27 vs. -2,62;  $p = 0,0036$ ) či vysoké dávce (-2,27 vs. -3,21;  $p < 0,0001$ ). U pacientů ve skupině s IFN-β v nízké dávce byla PCBV významně nižší než ve skupině s vysokou dávkou ( $p < 0,0001$ ).

Porovnání atrofie mozku odpovídající věku a pohlaví u pacientů s RS léčených po dobu > 2 let fingolimodem nebo GA provedli ve své práci Honce a spol. Navzdory větší zátěži způsobené T2 lézemi u pacientů léčených fingolimodem byly normalizované objemy mozku a míra atrofie mozku za rok při léčbě GA a fingolimodem podobné. Změna PCBV za rok byla v celkové populaci -0,29 %, u pacientů léčených GA -0,28 % a u těch, kteří byli léčeni fingolimodem, -0,30 ( $p = 0,7979$ ). Mezi léčbami nebyly žádné rozdíly ani při měření kognitivních funkcí.

Na porovnání účinku IFN-β1a (44 μg 3x týdně s. c.) s GA (20 mg 1x denně) u pacientů s RRRS se zaměřila studie REGARD Mikola a spol. Do studie byli zařazeni pacienti s RRRS ve věku 18–60 let, kteří měli ≥ 1 relaps během předchozích 12 měsíců a skóre EDSS 0–5,5 (n = 764). Sledovanými ukazateli byly nové objemy T1-hypointenzit a T1-hypointenzních lézí; PCBV; změna v počtu/objemu T2-aktivních a Gd-enhancujících lézí a CUA lézí. Nebyl nalezen žádný rozdíl v průměrném počtu T1-hypointenzních lézí na pacienta a scan mezi léčebnými skupinami po dobu 96 týdnů. Léčba GA významně snížila ztrátu objemu mozku v porovnání s IFN-β1a do konce studie (PBVC pro GA -1,073 vs. IFN-β1a -1,24;  $p = 0,018$ ).

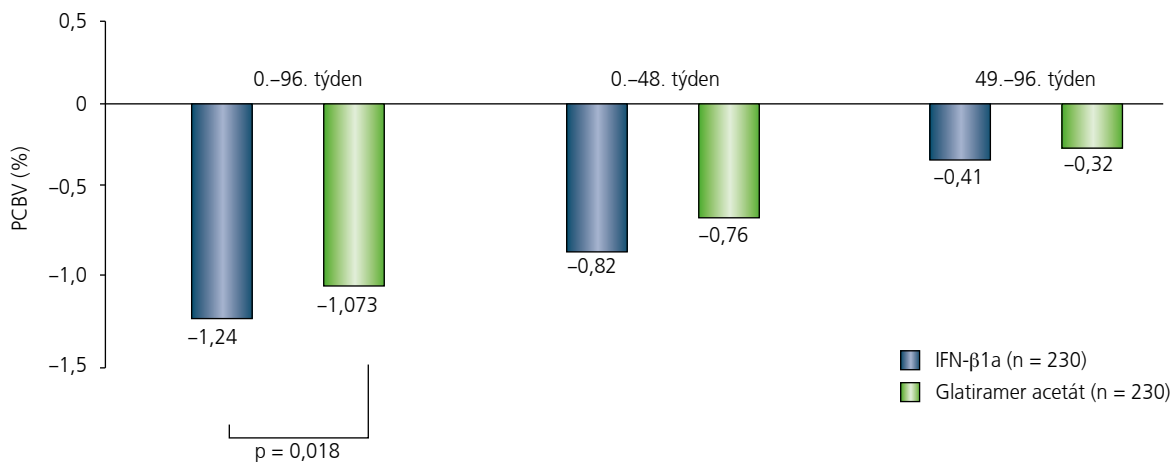
Průměrné změny v objemu mozku během 0–48. týdne (IFN-β1a -0,82 % vs. GA -0,76 %) byly přibližně dvojnásobné oproti těm v 49.–96. týdnu (IFN-β1a -0,41 % vs. GA -0,32 %) – **obrázek 3**.

Zajímavá data poskytla metaanalýza Landmeyera a spol., kteří hodnotili účinek DMT na výsledky kognitivních testů pacientů s RRRS. Metaanalýza zahrnuje 41 studií se 7 131 pacienty. Indukční a eskalační léčba DMT vedla k zlepšení výsledků kognitivních funkcí od vstupu do studie do dalšího hodnocení, s malou až střední mírou celkového účinku (Hedgesovo  $g = 0,27$ ; 95% CI: 0,21–0,33). Žádné statisticky významné rozdíly nebyly pozorovány mezi indukční ( $g = 0,27$ ; 95% CI: 0,18–0,35) a eskalační léčbou DMT ( $g = 0,28$ ; 95% CI: 0,19–0,37).

Zajímavým markerem, který má potenciál proniknout do klinické praxe, jsou lehké řetězce neurofilament (NfL). Neurofilamenta jsou hlavní komponenty cytoskeletu neuroaxonů, jejichž



obrázek 3 Procentuální změna objemu mozku (PCBV) v 0.–96. týdnu



funkce je v růstu axonů, udržování jejich stability a zprostředkování intracelulárního transportu podél axonů. Poškození axonů vede k uvolnění neurofilament do intersticiálního prostoru, dále do likvoru a periferní krve. Přítomnost NfL je znakem nejen fokálního, ale i difuzního poškození mozkové tkáně. Potenciální využití spočívá ve sledování aktivity nemoci a odpovědi na léčbu. Monitoring je časově nenáročný, levnější a pro pacienty méně zatěžující než MR. Limitací je, že dosud není stanovena jednotná metodika ani mezní limity sérových hladin NfL v závislosti na věku. Konofalska a spol. se pokusili vyhodnotit změny hladin sNfL u pacientů s RRRS během léčby GA a určit souvislost s klinickými výsledky (aktivita relapsu, EDSS a MSFC). Hladiny NfL v plaz-

mě korelovaly s odpovědí v rámci postižení ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,0001$ ) a také s MSFC ( $r = 0,16$ ;  $p < 0,001$ ). U pacientů s RRRS léčených GA byl demonstrován signifikantní pokles v hladinách NfL v plazmě během 2 let a zároveň snížení aktivity onemocnění, stabilní skóre EDSS a zlepšení v MSFC nezávisle na výchozích hodnotách NfL či předchozím užití DMT.

Závěrem je možné shrnout, že výsledky o účinnosti na mozkovou atrofii existují i u starších léčiv, je však třeba nezapomínat, že léčba vede u pacientů ke zpomalení mozkové atrofie. Nemáme zatím konsenzus, který by definoval, který lék je nejvhodnější z hlediska ovlivnění kognitivních poruch našich pacientů.

#### Literatura

- 1 Crescenzo F, Marastoni D, Zuco C, et al. Effect of glatiramer acetate on cerebral grey matter pathology in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;27:305–11.
- 2 Khan O, Bao F, Shah M, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *J Neurol Sci* 2012;312:7–12.
- 3 Honce JM, Nair KV, Hoyt BD, et al. Brain atrophy rates for stable multiple sclerosis patients on long-term fingolimod versus glatiramer acetate. *Front Neurol* 2020;11:1045.

- 4 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al.; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REβif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903–14.
- 5 Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94:e2373–e2383.
- 6 Konofalska U, et al. Presented at virtual congressECTRIMS 2021 13–15 October. Poster P599.

# Autoimunity u roztroušené sklerózy pohledem imunologa

**prof. RNDr. Jan Krejsek, Ph.D.**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN, Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je demyelinizační neurodegenerativní onemocnění, které vzniká na podkladě zánětu zprostředkovaného abnormálně polarizovanými subsety Th1/Th17 lymfocytů; významný podíl na patogenezi RS mají také B-lymfocyty. V souvislosti s léčbou RS je třeba si uvědomit, že terapie je dlouhodobá, obvykle celoživotní, a po celou dobu je třeba udržet pacienta v dobrém klinickém stavu. Obranný zánět organismu je nenahraditelný, a to jak z hlediska ochrany proti patogenům, tak z hlediska udržování a obnovy struktur v CNS. S věkem dochází k fyziologické ontogenetické proměně jedince provázené imunosenescencí, v důsledku poškozujícího zánětu však může docházet i k patologickým změnám (inflam-aging). Pro pacienty s RS je v současnosti k dispozici více léčebných možností s odlišnými mechanismy působení, mírou imunosuprese a potenciálem omezit neurodegeneraci (či zesílit neuroreparaci). Léčbu je nutné individualizovat s ohledem na aktivitu a odhad vývoje onemocnění, neboť použí-

tí léků s převážně imunosupresivními/deplečními účinky zúží spektrum léčiv použitelných v budoucnu. Je třeba rovněž uvážit riziko rozvoje dalších imunitně zprostředkovaných onemocnění.

Poškozující zánět se uplatňuje při vzniku různých imunopatologických chorob s vysokou prevalencí, mezi něž patří revmatoidní artritida, psoriáza, atopická dermatitida či alergické astma. Je ovšem součástí patofyziologie i u mnoha dalších onemocnění, která donedávna nebyla spojována s imunopatologií; do této kategorie patří ateroskleróza, obezita či neurodegenerativní onemocnění (např. Alzheimerova choroba). Poškozující zánět je charakterizován ztrátou homeostatických regulací, přičemž jeho příčiny mohou být buď převážně vnější (jako je tomu u alergického zánětu), nebo vnitřní (autoimunitní a autoinflamatorní onemocnění).

Vznik imunopatologických chorob je obvykle podmíněn mnoha faktory: základem jsou abnormální genetické predispozice,

obrázek 1 Cíle léčebných zásahů u pacientů s roztroušenou sklerózou

<b>Glatiramer acetát</b> → T-lymfocyty apoptóza anergie	<b>Teriflunomid</b> → T- a B-lymfocyty blokáda syntézy pyrimidinů (DNA)
<b>IFN-β</b> → imunitní buňky transkripce sta genů podpis IFN 1. třídy	<b>Kladribin</b> → T- a B-lymfocyty zlomy DNA
<b>Fingolimod</b> → S1PR+ buňky (T-lymfocyty) blokáda uvolnění imunitních buněk z lymfatických uzlin	<b>Natalizumab</b> → VLA4+ buňky (T-lymfocyty) blokáda vstupu přes BBB
<b>Dimethylfumarát</b> → transkripční faktor NRF2 antioxidační působky protizánětlivé působky	<b>Alemtuzumab</b> → CD52+ buňky (T- a B-lymfocyty, další buňky) neselektivní deplece
	<b>Okrelizumab</b> → CD20+ buňky (B-lymfocyty) selektivní deplece B-lymfocytů ↓ prozánětlivé podpory ↓ prezentace T-lymfocytů (auto) ↓ trofické podpory T-lymfocytů ↓ tvorby (auto)protilátek v CNS ↓ cytotoxicity (komplement, ADCC, fagocytóza)

Vysvětlivky

ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; BBB – hematoencefalická bariéra; IFN – interferon; NRF2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; S1PR – sphingosine-1-phosphate receptor

abnormální epigenetické vlivy, abnormální selekční procesy v repertoárech T- i B-lymfocytů a abnormální regulace neuroendokrinní soustavy. Na toto pozadí nasedá iniciační podnět (inzult), jehož původ může být vnější (působení patogenů, zejména virů, vedoucí k tvorbě PAMP [pathogen-associated molecular patterns]) a/nebo vnitřní (vedoucí k tvorbě DAMP [danger-associated molecular patterns]). Tento inzult vede k aktivaci mechanismů vrozené imunity (prezentace antigenů T- a B-lymfocytům), a v kontextu defektních autotolerančních mechanismů a abnormální individuální imunitní reaktivity dochází k abnormální klonální expanzi autoreaktivních T- a B-lymfocytů a abnormální funkční polarizaci a terminální diferenciaci T-lymfocytů, což vede ke ztrátě homeostatických regulací specifické i vrozené imunity na lokální a systémové úrovni a ke vzniku poškozujícího autoimunitního zánětu, který má sebezesilující potenciál.

Organismus je vybaven velmi širokým repertoárem T- a B-lymfocytů, které umožňují imunitní odpověď téměř na jakýkoliv patogen. T-lymfocyty však musí být správně „vyškoleny“, aby tolerovaly vlastní struktury. V tom je klíčový transkripční faktor AIRE (autoimmune regulator), který řídí negativní selekci autoreaktivních klonů T-lymfocytů; k indukci centrálních regulačních Treg lymfocytů je pak nutný transkripční faktor FOXP3 (forkhead box P3). V případě vzácně se vyskytujících deficitů těchto faktorů vznikají vrozené imunitní poruchy (syndrom APECED při deficitu AIRE, syndrom IPEX při deficitu FOXP3), projevující se povšechnou imunopatologickou reaktivitou. V případě B-lymfocytů také probíhají určité selekční procesy, nejsou však tak přísné a přesné, neboť většina účinků B-lymfocytů je řízena T-lymfocyty.

Jak již bylo uvedeno, mezi typické choroby, u nichž se uplatňuje poškozující zánět, patří revmatoidní artritida, psoriáza či psoriatická artritida. Jedná se o systémová imunopatologická onemocnění s převažujícím orgánovým postižením, k jejichž manifestaci dochází na základě genetické predispozice a abnormální individuální reaktivity působením precipitujících faktorů. Například u psoriázy dochází účinkem různých faktorů (environmentální vlivy, abnormality kožní mikrobioty aj.) k poškození keratinocytů a uvolňování různých proteinů, ty jsou zpracovávány a prezentovány dendritickými buňkami, což má za následek polarizaci T-lymfocytů směrem k subtypům Th1 a Th17 a uvolňování

regulačních (IL-12, IL-23, IFN- $\gamma$ ) a efektorových (IL-17, IL-22, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) cytokinů. Obdobné reakce lze pozorovat i u revmatoidní artritidy, u níž dochází mj. i k abnormální polarizaci makrofágů. V případě revmatoidní artritidy je významný příspěvek B-lymfocytů, které za podpory Th2 lymfocytů vytvářejí autoprotilátky a navozují formování terciárních lymfatických struktur. Pro atopickou dermatitidu je pak charakteristická polarizace T-lymfocytů k subtypu Th2, který opět stimuluje B-lymfocyty a podporuje izotypový přesmyk s následnou tvorbou IgE protilátek reagujících s mastocyty. V souvislosti s bližším poznáním patogeneze imunopatologických onemocnění včetně úlohy efektorových a regulačních cytokinů a signalizace JAK/STAT byly syntetizovány i molekuly, které působí jako inhibitory těchto cytokinů či drah a lze je terapeuticky využít. Na efektorové cytokiny cílí inhibitory TNF- $\alpha$ , které se staly vůbec prvními biologickými léky, na regulační cytokiny působí např. inhibitory IL-12/IL-23 (psoriáza), inhibitory IL-6 či IL-6R (revmatoidní artritida) nebo inhibitory IL-4R/IL-13R (atopická dermatitida). Buněčný substrát zánětu (B-lymfocyty) pak ovlivňují anti-CD20 léky (revmatoidní artritida, RS).

Rovněž cíle léčiv využívaných u pacientů s RS jsou velmi pestře (obrázek 1). Jednotlivé léky mají – v závislosti na svém mechanismu účinku – různý dopad na poškozující zánět u RS, ale i na obranný zánět, a do různé míry se liší rizikem indukce (resp. potenciace) imunopatologických onemocnění. Toto riziko je nejvyšší u tzv. imunorekonstituční terapie, především pak u alemtuzumabu, dále u kladribinu a anti-CD20 protilátek; se zvýšeným rizikem je spojeno i podávání teriflunomidu. Střední riziko indukce imunopatologických onemocnění je u blokátorů receptorů pro sfingosin-fosfát a fumarátů, naproti tomu za bezpečnou lze z tohoto hlediska považovat léčbu natalizumabem, IFN- $\beta$  či glatiramer acetátem.

Cílem léčby RS je modulace poškozujícího zánětu. Kromě účinnosti je při výběru a vedení terapie nutné myslet také na její krátkodobou i dlouhodobou bezpečnost, je třeba zohlednit možné zánětlivé komorbidity pacientů, počítat s imunosenescencí a inflam-agingem a možnou potřebou změny léčby. Terapie by vždy měla být maximálně individualizovaná a vždy bychom měli mít na paměti „kontextovost“ zánětlivé odpovědi.

# Roztroušená skleróza a autoimunity z pohledu neurologa

**doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.**

Neurologická klinika LF MU a FN, Brno a Neurologická klinika LF UK, Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní (AI) zánětlivé onemocnění nervového systému, které postihuje celosvětově 2,8 milionu pacientů; v ČR se udává výskyt RS u 18 000 pacientů. Nejvyšší incidence RS je mezi 20. a 40. rokem věku, ženy jsou přitom postiženy 2–3x častěji než muži. Největší výskyt RS je na severní polokouli. Etiologie RS není známá, předpokládá se polygenní dispozice a vliv zevních faktorů, jako jsou deficit vitamínu D či infekce virem Epstein-Barrové (EBV).

Roztroušená skleróza je často asociována s dalšími autoimunitními, resp. imunitně zprostředkovanými onemocněními, jako je například diabetes mellitus 1. typu (DM1). V italské studii provedené u více než 1 000 pacientů s RS a jejich příbuzných prvního stupně bylo zjištěno, že DM1 je u pacientů s RS 3–5x častější než u jejich zdravých příbuzných a celkové populace; pacienti s RS a současně s výskytem RS v příbuzenstvu měli 6x vyšší incidenci DM1 než pacienti s RS bez výskytu RS v příbuzenstvu. Obě onemocnění mají zřejmě společné jmenovatele na genetické úrovni a na úrovni regulačních drah – RS a DM1 mají společnou vazbu na určité typy HLA molekul a sdílejí několik genů s malým efektem (IL-2RA [interleukin-2 receptor subunit  $\alpha$ ], IL-7R [interleukin-7 receptor], CLEC 16A [C-type lectin domain containing 16A] a CD226 [cluster of differentiation 226]). V případě obou onemocnění je podkladem T-lymfocytární typ autoimunity s výrazným podílem B-lymfocytární autoimunity: u DM1 je přítomna autoimunita proti  $\beta$ -buňkám pankreatických ostrůvků a často jsou nacházeny protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD), naproti tomu u RS jsou přítomny protilátky proti myelinovému bazickému proteinu (MBP) či myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG) a nacházeny jsou oligoklonální IgG protilátky. Ke vzniku obou onemocnění může přispívat již zmíněný deficit vitamínu D či infekce EBV.

U nemocných s RS byl pozorován také mírně vyšší výskyt revmatoidní artritidy. Obě onemocnění opět sdílejí několik genů v MHC systému i mimo něj, u obou jsou prokazovány zvýšené hladiny IL-17 a předpokládá se společná patogeneze s klíčovou úlohou Th17 lymfocytů a IL-17. V literatuře byla dále popsána asociace mezi RS a syndromem Guillain-Barré, označovaným též jako AIDP (akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie), který je spojený s tvorbou autoproti látek proti myelinu periferního nervového systému. V poměrně rozsáhlé studii případů a kontrol byla u pacientů s RS zjištěna 5x vyšší pravděpodobnost AIDP. Zde se opět předpokládá určitý společný imunopatogenetický podklad a možný vliv infekce EBV. U pacientů s RS byl zaznamenán rovněž poněkud vyšší výskyt myasthenia gravis. Obě onemocnění mohou mít společnou patogenezi se zapojením Th7 a Th1 lymfo-

cytů a zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, IL-17 a TNF- $\alpha$  a u obou se může uplatňovat dysregulace Treg lymfocytů, které udržují autotoleranci a buněčnou prozánětlivou složku. Mezi další autoimunitní a imunitně zprostředkovaná onemocnění, jejichž výskyt může být u pacientů s RS zvýšený, patří AI thyreoiditida, AI hepatitida (tato dvě onemocnění se mohou objevovat i společně u jednoho pacienta s RS), zánětlivá střevní onemocnění (IBD), dermatologická onemocnění (psoriáza, vitiligo, sklerodermie či systémový lupus erythematoses), ankylozující spondylitida nebo ITP (idiopatická trombocytopenická purpura). Na vzniku AI chorob u RS se podílejí určité faktory zevního prostředí jako nedostatečná expozice slunečnímu záření či infekce (EBV, *Helicobacter pylori*), které mohou mechanismem epitopových mimiker a expozice autoantigenu iniciovat vznik AI reakce. Obecně se polyautoimunita objevuje přibližně u 8 % pacientů s RS, u obou pohlaví přitom stejně často (s výjimkou autoimunitní thyreoiditidy, jejíž incidence je vyšší u žen, a iridocyklitidy, jejíž incidence je vyšší u mužů).

Dále je prezentována kazuistika pacientky narozené roku 1988, s negativní rodinnou anamnézou stran AI onemocnění, u které se v roce 2012 vyvinula středně těžká retrobulbární neuritida vlevo; v roce 2013 u ní byla na MR popsána vícečetná demyelinizační ložiska a jedno Gd+ enhancující ložisko. Nález byly pozitivní i při likvorologickém vyšetření a při vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů (VEP), načež pacientka zahájila terapii IFN- $\beta$ 1a i. m. 1x týdně. Léčba byla po dlouhou dobu účinná, asi po 6 letech však došlo ke klinické i zobrazovací progresi a nemocná byla převedena na fingolimod. V té době měla pacientka normální laboratorní nálezy, vedla aktivní život. Po pádu na lyžích se však u ní objevil rozsáhlý hematoma v oblasti hýždí a petechie zejména na dorzální straně rukou, přičemž následné vyšetření krevního obrazu prokázalo těžkou trombocytopenii (počet trombocytů  $2,0 \times 10^9/l$ ) s lehkou leukopenií (počet leukocytů  $3,1 \times 10^9/l$ ) a absolutní hodnotou lymfocytů  $0,46 \times 10^9/l$  (normální rozmezí  $0,8–4,0 \times 10^9/l$ ). Fingolimod byl přechodně vysazen a pacientka byla odeslána na hematologii, kde jí byla diagnostikována ITP. Pacientka byla zaléčena methylprednisolonem v dávce 60 mg denně a během několika dnů se počet trombocytů upravil, petechie vymizely a hematoma se postupně vstřebal. Retrospektivně pak bylo zjištěno, že pacientka byla v roce 2002 krátkodobě hospitalizována pro přechodný pokles trombocytů (hodnoty  $32 \times 10^9/l$  a  $25 \times 10^9/l$ ) s drobnými petechiemi, přičemž po nasazení kortikosteroidů došlo k rychlé remisi – již tehdy se tedy jednalo o ojedinělou ataku ITP. Nedomníváme se, že by současná ataka ITP souvisela s terapií fingolimodem (přerušení

této léčby pacientce proto nebylo doporučeno), nicméně je možné, že souvisela s vakcinací proti COVID-19, kterou pacientka krátce před epizodou absolvovala. Asociace RS a imunitní trombocytopenie je raritní, ale přesto v literatuře popsanou komorbiditou potvrzující obecně častější výskyt autoimunitních a imunitně zprostředkovaných onemocnění u pacientů s roztroušenou sklerózou.

#### Literatura

- 1 Marrosu MG, Cocco E, Lai M, et al. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1461–5.
- 2 Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, et al. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler* 2010;16:855–61.



### Tato služba podpory pacientů zahrnuje:

- Poradenství a pomoc ohledně aplikace léku společnosti Teva, pomoc při řešení nežádoucích reakcí.
- Zodpovězení dotazů ohledně léku, jeho skladování, přepravy apod.
- Možnost osobní konzultace v domácím prostředí pacienta, podpora nejen v začátcích, ale i během celé léčby.
- Unikátní projekt Peer to Peer – pacient podporuje pacienta.
- Poskytnutí informací o správném používání autoinjektoru CSYNC™.
- Mobilní aplikace RS kompas.
- Tato služba je zcela bezplatná a je na vyžádání k dispozici všem pacientům léčeným přípravkem společnosti Teva.



RS KOMPAS PLUS je odborná služba spočívající v poradenství a podpoře, kterou poskytuje společnost Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., pacientům léčeným přípravkem na léčbu RS společnosti Teva

[www.rskompas.cz](http://www.rskompas.cz)

COP-CZ-00013



# Riziko malignit u roztroušené sklerózy

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

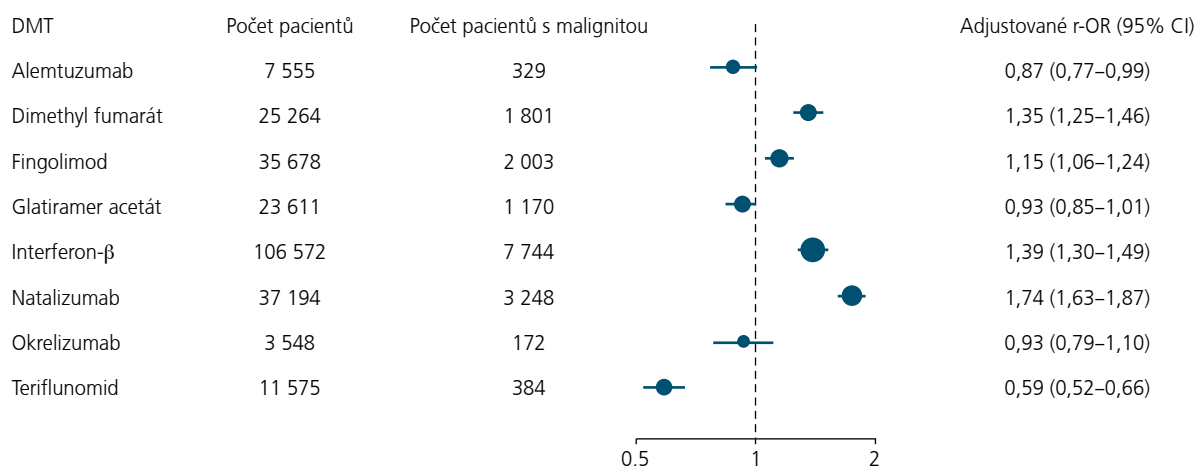
Incidence i prevalence zhoubných nádorů v ČR stále stoupá (v roce 2020 byl maligní nádor diagnostikován u více než 57 000 pacientů a k 31. 12. 2020 v ČR žilo přes 457 000 nemocných s malignitou nebo s anamnézou malignity), mortalita v důsledku zhoubných nádorů však zůstává na stejné úrovni. Výrazně přibývá také sekundárních malignit, a to zejména u pacientů s karcinomem prostaty, prsu či kolorektálním karcinomem. Výsledky léčby v onkologických centrech však jsou velmi dobré a z tohoto hlediska se ČR vyrovnává vyspělejším zemím EU. Léčba je tedy stále efektivnější, ale zároveň stále nákladnější.

Roztroušená skleróza (RS) postihuje více než 2 miliony lidí na celém světě a je nejčastější příčinou neurologického postižení u mladých dospělých. U žen se objevuje 3x častěji než u mužů, nejčastěji se manifestuje do 40 let věku. Pacienti s RS mají zvýšené riziko některých komorbidit, včetně malignit, což je zčásti dáno podobnou patogenezí obou typů onemocnění – při vzniku RS i malignit se uplatňuje chronický zánět a dysregulace imunitního systému s imunosupresí, která uvolňuje prostor pro autoimunitní procesy (následkem kterých může být vznik RS) a únik nádorových buněk z imunitního dohledu (který může mít za následek vznik zhoubného nádoru). Výskytem nádorových onemocnění u pacientů s RS se zabývala řada klinických studií. Ve studii Grytten et al., která prospektivně hodnotila riziko malignit u pacientů s RS ve srovnání s jejich sourozenci bez RS a kontrolami v průběhu 65 let (!), bylo zjištěno vyšší riziko malignit u pacientů s RS v porovnání s kontrolami; sourozenci pacientů s RS měli vyšší riziko hematologických malignit než pacienti s RS nebo kontroly. Jiná studie se zaměřila na výskyt malignit u pacientů s RS v éře před zavedením choroby modifikující léčby (DMT)

a po ní. Ve studii byl zjištěn vyšší výskyt zhoubných nádorů u pacientů s RS v letech 1996–2017 (tj. v období po zavedení DMT), jednalo se přitom zejména o nádory mozku, mozkových plen a dýchacího systému; u pacientek s RS byl shledán vyšší výskyt maligních nádorů prsu, pohlavního a trávicího systému. Je tedy zjevné, že pacienti s RS jsou zvýšeně ohroženi rizikem malignit, proto se u RS doporučuje screening nádorových onemocnění: je vhodné kontrolovat, zda se pacient účastní doporučených screeningových programů v závislosti na věku, vhodné jsou kožní kontroly a provádění RTG plic 1x ročně. Dále je vhodné prověřit rodinnou anamnézu každého pacienta, jeho komorbidity (cirhóza, diabetes mellitus, ulcerózní kolitida atp.) a rizikové faktory (kouření, obezita aj.) a případně upozornit na riziko zhoubného nádoru. Je třeba si uvědomit, že účinná léčba RS (která tlumí zánět a imunologickou dysbalanci) je zároveň prevencí zhoubných nádorů.

Riziko malignit může být ovlivněno také terapií RS, neboť moderní léčba RS často zasahuje do mechanismů, které jsou společné pro vývoj, ale i pro terapii zhoubných nádorů. Souvislost mezi léčbou RS a výskytem malignit byla posuzována například ve studii Ragoneseho et al. u více než 500 pacientů s RS. Výskyt zhoubných nádorů byl zaznamenán u více než 2 % pacientů, a to především u nemocných s předchozí imunosupresivní léčbou. Možné asociace mezi typem léčby RS a rizikem malignit pak řešila například studie Dolladilleho et al., v níž byla terapie natalizumabem, IFN-β, dimethylfumarátem (DMF) a fingolimodem významně spojena s vyšším výskytem malignit, zatímco léčba alemtuzumabem, glatiramer acetátem, okrelizumabem a teriflunomidem nikoliv (**obrázek 1**). Zvýšené riziko se týkalo především

obrázek 1 Vliv léčby roztroušené sklerózy na riziko malignit – farmakovigilanční kohortová studie (Podle 5)



Vysvětlivky

DMT – chorobu modifikující lék; r-OR – multivariační poměr šancí

nádorů horní části trávicího traktu, prsu, urogenitálního a nervového systému, popřípadě kůže. U mnoha DMT přitom dopad na riziko malignit není jednoznačný, neboť působí mechanismy protizánětlivými a protinádorovými i pronádorovými: například DMF zvyšuje aktivitu transkripčního jaderného faktoru NRF2, což vede k transkripci protizánětlivých genů; v nádorových buňkách vede stejný mechanismus spolu se změnami exprese proteinů buněčného cyklu a p53 k inhibici růstu a proliferace nádorových buněk. DMF však může rovněž podporovat epiteliálně mezenchymální přechod (EMT), což stimuluje migraci nádorových buněk a vznik metastáz; může též měnit metabolické prostředí v nádorových buňkách, což napomáhá jejich přežití, růstu a proliferaci. Fingolimod a siponimod jakožto modulatory receptoru S1P blokují výstup Th17 lymfocytů a plazmatických B-buněk z lymfatických uzlin, což vede ke snížení zánětlivé odpovědi a neurodegenerace. V nádorových buňkách indukují tyto léky zastavení buněčného cyklu a buněčnou smrt prostřednictvím působení na histonacetylázy a proteiny buněčného cyklu (cykliny/CDK). Avšak vzhledem k jejich účinkům na regulační B-lymfocyty (Breg) a T-lymfocyty (Treg) může být jejich podávání spojeno s výskytem malignit v důsledku sníženého imunitního dohledu. Další lék využívaný k terapii RS rituximab cílí na molekulu CD20 nacházející se na povrchu nezralých (naivních) B-buněk (CD19/CD20+), což vede k jejich destrukci několika mechanismy včetně apoptózy, buněčné cytotoxicity závislé na protilátce (ADCC) a cytotoxicity řízené komplementem (CDC); rituximab také podporuje proliferaci Treg a Breg, což vede ke zmírnění zánětu. U nádorových

onemocnění vede eliminace CD19/CD20+ B-buněk ke snížení nádorové nálože u pacientů s B-buněčnými malignitami, avšak zvýšení populací Breg a Treg může podporovat možnou tvorbu malignit z důvodu imunoprese. Riziko nádorových onemocnění u pacientů s RS léčených různými DMT nadto ovlivňují další faktory – ve studii Gil-Bernal byly rizikovými faktory kouření, ženské pohlaví a věk v době stanovení diagnózy RS, naopak protektivními faktory byly sekundárně progresivní RS a léčba IFN.

Lze uzavřít, že RS je spojená se zvýšeným rizikem nádorových onemocnění, přičemž toto riziko může být modifikováno léčbou DMT a dalšími faktory. Zvýšené riziko vzniku malignit bylo doloženo u pacientů léčených cytostatiky a imunopresivou, jako jsou mitoxantron, metotrexát, cyklofosfamid či azathioprin, naproti tomu při léčbě kladribinem, alemtuzumabem či teriflunomidem nebyl zvýšený výskyt malignit jednoznačně prokázán. V současné době nemáme dostatek dat o léčbě pacientů se současným výskytem RS a zhoubných nádorů a doporučení, jak přistupovat k léčbě pacientů s RS, u kterých se rozvine malignita během DMT, taktéž zatím chybí. Nicméně zdá se, že DMT při diagnóze zhoubného nádoru není nutné vždy vysadit, další postup je třeba individuálně posoudit s ohledem na riziko a přínos dané léčby. Při rozhodování o terapii u pacientů s RS a malignitou je nezbytné uvážit mechanismus účinku dostupných DMT a přihlédnout též k dalším, individuálním rizikovým faktorům (kouření, obezita, komorbidity aj.). Doporučuje se úzká spolupráce neurologa a onkologa v rámci širšího multidisciplinárního týmu.

#### Literatura

- 1 Národní onkologický registr. Praha: ÚZIS ČR.
- 2 Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2020;26:1569–80.
- 3 Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Incidence of cancer in multiple sclerosis before and after the treatment era- a registry- based cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2021;55:103209.
- 4 Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, et al. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. *BMC Neurol* 2017;17:155.
- 5 Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L, et al. Association between disease-modifying therapies prescribed to persons with multiple sclerosis and cancer: a WHO pharmacovigilance database analysis. *Neurotherapeutics* 2021;18:1657–64.
- 6 Melamed E, Lee MW. Multiple sclerosis and cancer: the ying-yang effect of disease modifying therapies. *Front Immunol* 2020;10:2954.
- 7 Gil-Bernal R, González-Caballero JL, Espinosa-Rosso R, et al. Potential risk of disease modifying therapies on neoplasm development and coadjutant factors in multiple sclerosis outpatients. *Sci Rep* 2021;11:12533.

