

Trvalá imunomodulácia a trvalá imunosupresia verzus rekonštitučná terapia sclerosis multiplex

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

Neurologická klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

Sclerosis multiplex (SM) je najčastejšie imunitne podmienené demyelinizačné a degeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré môže viesť v krátkom čase k vývoju závažného neurologického deficitu. Rozširujúce sa portfólio liečebných prostriedkov na liečbu sclerosis multiplex odráža rozširujúce sa poznatky o patogenéze a mechanizmoch vzniku poškodenia CNS pri SM. Kladie sa dôraz na včasné začatie liečby. Môžeme liečiť stredne účinnou liečbou alebo vysoko účinnou imunoterapiou. Eskalačná stratégia je postavená na postupnom zvyšovaní intenzity liečebných prostriedkov, kým indukčná stratégia podporuje včasné začatie liečby vysokoúčinnými preparátmi. Máme k dispozícii trvalo podávané imunomodulačné a imunosupresné lieky, ale aj pulznú liečbu založenú na imunorekonštitučnom princípe. V prehľadovej práci opisujeme súčasné liečebné stratégie a porovnávame výhody a nevýhody trvalej imunomodulácie a imunosupresie s imunorekonštitučnou terapiou.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, liečba, eskalačná, indukčná, imunosupresia, imunorekonštitúcia.

Continuous immunomodulation and immunosuppression versus reconstitution therapy in multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a common immune-mediated demyelinating and degenerative disease of the central nervous system (CNS), which can lead to serious disability early in its course. The expanding portfolio of therapeutic agents against MS reflects progress in our understanding of MS pathogenesis and the mechanisms of CNS injury. Early initiation of treatment is recommended. Moderate-efficacy or high-efficacy immunotherapeutics can be used. The escalation strategy involves gradually increasing the intensity of treatment, while the induction strategy supports initiating treatment with highly effective therapeutics. Both continuous immunomodulation/immunosuppression and pulsed immune reconstitution treatments are available.

In this review, we describe current treatment strategies and compare the advantages and disadvantages of continuous immunomodulation, immunosuppression, and immune reconstitution therapy.

Key words: multiple sclerosis, treatment, escalation, induction, immunosuppression, immune reconstitution.

Význam včasného začiatku liečby

Sclerosis multiplex (SM) je najčastejšie imunitne podmienené demyelinizačné a de-

generatívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS) mladých jedincov. Napriek tomu, že sa považuje za nevyliciteľné ochorenie, v súčasnosti sa zdokonaľuje manažment

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):185-191

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.018>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 5. 3. 2025

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

ema.kantorova@gmail.com

a efektívnosť liečby, čo zlepšuje perspektívy pacientov prežiť plnohodnotný život (Thompson et al., 2018).

Po stanovení diagnózy by liečba SM mala začať tak skoro, ako je to možné, aby sa zabránilo nezvratnému poškodeniu nervového tkaniva. Je dokázané, že včasné začatie liečby má oveľa väčšiu účinnosť ako metóda čakaj a pozoruj (Kappos et al., 2020; Selmaj et al., 2024). Dôvodom je aj prítomnosť subklinicky prebiehajúceho zápalového procesu, ktorý môže pretrvávajúť nezávisle od relapsov či aktivity pozorovateľnej v štandardnom MR obraze (Heckova et al., 2022). Význam včasnej liečby bol potvrdený mnohými štúdiami (Kavaliunas et al., 2017; Förster et al., 2019).

Pri výbere liečby je potrebné posudzovať aktivitu ochorenia. Vysoká aktivita ochorenia však nie je úplne presne definovaná. Prevažuje názor, že je to výskyt minimálne dvoch závažných relapsov pred stanovením diagnózy, výška a závažnosť neurologického deficitu, pričom závažnejšia je prítomnosť kmeňovej a spinálnej symptomatiky a vysoká nálož demyelinizačných zmien na MR mozgu, s postkontrastným vysycovaním ložísk (Minneboo et al., 2004; Rush et al., 2015). Zároveň je však vhodné vyhodnotiť rizikové faktory liečby u samotného pacienta, vek a prípadné komorbidity, a bezprostredné plány pacientov, vrátane reprodukčných (Lisý, 2016; Rush et al., 2015).

Indukčná a eskalačná stratégia liečby

V súčasnosti sú známe dve základné stratégie liečby: indukčná a eskalačná. Pre pacientov s vysokou aktivitou je vhodná iniciácia liečby vysokoúčinnými imunomodulačnými terapeutikami (IMT), čo predstavuje indukčnú stratégiu. Medzi vysokoefektívne IMT (high efficacy treatment – HET) sa radia: natalizumab (NAT), okrelizumab (OCR), ofatumumab (OFAT), ublituximab (UBLIT), alemtuzumab (ALEM), kladribín (KLAD), fingolimod (FIN), poniesimod (PON), siponimod (SIP) a ozanimod (OZAN) (Selmaj et al., 2024; Ingwersen et al., 2016). Niektoré štúdie však dávajú na nižšiu úroveň modulátory sfingozin-1-fosfátového (S1P) (fingolimod, siponimod, poniesimod, ozanimod) (Harding et al., 2019).

Tab. 1. Výsledky krátkodobých randomizovaných multicentrických štúdií, porovnanie HET a MET (podľa Selmaj et al., 2024)

Štúdia	HET IMT	MET Kom	ARR % zníženie	3mD % zníženie	Gd+ % zníženie	T2 % zníženie	VO % udržania	NEDA % dosiahnutia
Transforms	FIN	IFNβ i. m.	52	ns	59	30	27	63,4 v. 44,3
CARE MS I	ALEM	IFNβ s. c.	54,9	27,4*	51,5	27	42	38,6 v. 26,7
CARE MS II	ALEM	IFNβ s. c.	49,4	42*	71	57,5	23	32,2 v. 13,6
OPERA I	OCR	IFNβ s. c.	46	43	94	77	23,5	48 v. 29
OPERA II	OCR	IFNβ s. c.	47	37	95	83	23,8	48 v. 25
Optimum	PON	TER	30,5	ns (17)	56•		34	25 v. 16,5
Asclepios I	OFAT	TER	50,5	34,4 ^a	97,5	82	ns (7)	44,6 v. 17,7
Asclepios II	OFAT	TER	58,5		93,8	84,5	ns (7)	
Radiance	OZAN	IFNβ i. m.	38	ns	53	42	27	24,2 v. 17
Sunbeam	OZAN	IFNβ i. m.	48	ns	63	48	31	NA
Ultimate I	UBLIT	TER	59,4	ns	96,7	92,4	NA	44,6 v. 15
Ultimate II	UBLIT	TER	49,1	ns	96,5	90	NA	43,0 v. 11,4

HET – vysokoúčinná terapia, MET – stredne účinná terapia, IMT – imunomodulačná terapia, Kom – komparátor, ARR – ročná miera relapsov, 3mD – 3-mesačná progresia zneschopenia, Gd+ – gadolínium enhancujúce lézie, T2 – T2 hyperintenzné ložiská mozgu, VO – volumetria mozgu, NEDA – No Evidence of Disease Activity, * – 6-mesačná progresia zneschopenia, • – spojené Gd+ a nové T2 hyperintenzné lézie mozgu, ^a – spojené dáta z oboch štúdií, NA – neaplikovateľné

Pre SM pacientov s miernym priebehom ochorenia sa obvykle používa eskalačná stratégia, čo je iniciácia liečby stredne účinnou IMT (moderate efficacy treatment – MET). V prípade nedostatočného efektu sa liečba eskaluje na iný stredne účinný alebo vysokoúčinný preparát, v závislosti od aktivity a charakteristík pacientovho ochorenia. Táto stratégia vychádza z princípov bezpečnosti, kde je snaha vyhnúť sa závažným nežiadúcim účinkom niektorých vysokoúčinných IMT. Na druhej strane však treba vždy zvážiť aj riziko progresie neurologického deficitu a stratu nervového tkaniva pri začatí liečby liekom nižšej účinnosti. Za stredne účinné IMT sa považujú interferóny (IFNβ i. m., s. c.), glatiramer acetát (GA), teriflunomid (TER) a dimetylfumarát (DMF) (Ingwersen et al., 2016).

Súčasný poznatky preferujú nielen skoré začatie liečby, ale zároveň začatie liečby vysokoúčinnými IMT (Selmaj et al., 2024;

Ingwersen et al., 2016). Výsledky registračných štúdií poskytujú informácie v trvaní 12 – 24 mesiacov. V tabuľke 1 sú porovnané rozdiely medzi HET a MET imunoterapeutikami.

Trvalá imunosupresia, imunomodulácia a imunorekonštitúcia v liečbe sclerosis multiplex

V tabuľke 2 je zosumarizované rozdelenie imunologických liekov podľa časového hľadiska mechanizmu účinku.

Trvalá udržiavacia imunomodulačná a imunosupresívna liečba SM

Trvalá udržiavacia imunomodulačná a imunosupresívna liečba SM dlhodobo v pravidelných intervaloch ovplyvňuje niektorú cestu autoimunitnej deviácie imunitného systému a špecifickým spôsobom sa snaží

Tab. 2. Rozdelenie imunologických liekov podľa časového hľadiska mechanizmu účinku (podľa Lünemann et al., 2020)

Dlhodobá udržiavacia liečba sclerosis multiplex		Prechodná rekonštitučná liečba sclerosis multiplex	
Trvalá imunomodulácia	Trvalá imunosupresia	Tabletová	Infúzna
Interferóny Glatiramer acetát	Teriflunomid Dimetylfumarát Fingolimod Ponesimod Siponimod Ozanimod Natalizumab Okrelizumab Ofatumumab Ublituximab	Kladribín	Alemtuzumab Autologná transplantácia kmeňových buniek

INZERCE

redukovať jej dopad na zápalové deštruktívne procesy CNS (AlSharoqi et al., 2020; De Sèze et al., 2023). Patria k nej signálne molekuly a cytokíny (IFN β , GA, DMF); selektívne imunosupresíva (TER); modulatory sfingoín 1 receptorov (FIN, PON, SIP, OZAN); monoklonálne protilátky proti α 4 β 1-integrínom na mononukleároch v periférnej krvi, ktoré zabraňujú migrácii lymfocytov cez hematoencefalickú bariéru (NAT); ako aj monoklonálne protilátky proti CD20 receptorom (OCR, OFAT, UBLIT) (AlSharoqi et al., 2020; Selmaj et al., 2024). Podľa spôsobu podávania sú to preparáty injekčné, tabletové a infúzne.

Preparáty pôsobiace na CD20 receptor B lymfocytov (OCR a OFAT) majú nejednoznačné zadelenie. Okrelizumab má imunorekonštitučný potenciál, ale podáva sa kontinuálne každých 6 mesiacov, preto je vhodné ho považovať za trvalo imunosupresívnu liečbu. Panuje však názorová nejednotnosť (Lünemann et al., 2020; Sellner et al., 2020; Brod et al., 2022; AlSharoqi et al., 2020). Podobne je možné polemizovať aj nad zaradením natalizumabu ako imunosupresívneho lieku. Tu je však dôležité sledovať jeho vplyv na cieľový orgán, teda CNS. Sú dôkazy, že natalizumab vytvára dlhodobú supresiu CD4+ a CD8+ T lymfocytov, CD19+ B lymfocytov a CD138+ plazmatických buniek v cerebrospinálnom likvore, pričom tento efekt trvá minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke lieku (Stüve et al., 2006; Stüve, 2008). Môžeme diskutovať aj o DMF, o ktorom sa tvrdí, že pôsobí imunomodulačne. Je však treba posudzovať jeho častý efekt na zníženie cirkulujúcich lymfocytov, ako aj opisované riziko zníženia imunosurveillance CNS (Rommer et al., 2020), ktoré ho posúvajú smerom k nešpecifickým imunosupresívam.

V príspevku sú zámerne vynechané informácie o IFN β a GA z dôvodu už tak veľkého rozsahu textu. O týchto najstarších liekoch sa v minulosti opakovane písalo a v súčasnosti sa ich používanie v praxi redukuje z dôvodu príchodu modernejších a efektívnejších liekov.

Trvalo pôsobiace imunosupresívne lieky – tabletové formy

Teriflunomid (TER) spôsobuje inhibíciu syntézy pyrimidínu blokádou enzýmu dihydroorotát dehydrogenázy a tým zníženie počtu

aktivovaných lymfocytov v CNS. Bol testovaný viacerými klinickými štúdiami (TEMPO, TOWER, TENERE a TOPIC) (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014; Vermersch et al., 2014). Výsledky potvrdili 31 – 36 % efekt TER na zníženie ročnej miery relapsov (ARR), ako aj zníženie progresie zneschopnenia počas troch mesiacov o 29 – 31 %. Podobné závery prinieslo tiež sledovanie pacientov v reálnej klinickej praxi počas 28 mesiacov (Rommer et al., 2020). Počas liečby TER je potrebné sledovať pečťové funkcie, počet červených krviniek a krvný tlak, pretože pri užívaní liečby môže dôjsť k výkyvom mimo očakávané hodnoty. Liek má potenciálny teratogénny efekt, preto nie je vhodný pre ženy plánujúce graviditu, ako i pre mužov s reprodukčnými plánmi (Rommer et al., 2020).

Účinnosť a bezpečnosť **dimetylfumarátu (DMF)** bola testovaná v štúdiách DEFINE a CONFIRM. Liečba DMF viedla k 53 %, resp. 47 % redukcii ročnej miery relapsov a k 38 %, resp. 21 % zníženiu potvrdenej 3-mesačnej progresie zneschopnenia. Integrovaná analýza vyhodnotila riziko 6-mesačnej progresie zneschopnenia na 32 %. DMF redukoval počet T2 hyperintenzných ložísk o 71 % a 85 % a počet Gd+ ložísk o 74 % a 90 %. V porovnaní s komparátorom GA, podávanie DMF významne redukovalo počet T2 hyperintenzných lézií, ostatné sledované ukazovatele sa medzi skupinami nelíšili (Viglietta et al., 2015). Status „bez aktivity ochorenia“ (No Evidence of Disease Activity – NEDA) dosiahlo po prvom roku liečby DMF 47,8 % pacientov. Počas prvých dvoch rokov však odstúpilo od užívania DMF 20 – 30 % pacientov pre nežiadúce účinky (Miclea et al., 2016; Mallucci et al., 2018).

DMF sa užíva v úvodnej dávke 120 mg, po týždni 240 mg každých 12 hodín. Predpokladá sa, že DMF spôsobuje aktiváciu transkripčného nukleárneho faktora 2 vznikajúceho ako reakcia na oxidačný stres. Tým pravdepodobne pôsobí obmedzenie prezápalových a tvorbu protizápalových cytokínov produkovaných regulačnými T2 lymfocytmi a mikrogliálnymi bunkami. Medzi základné nežiaduce účinky patria gastrointestinálne ťažkosti, začervenanie tváre a infekcie. V štúdiách bolo zaznamenané pomerne časté zníženie počtu cirkulujúcich lymfocytov (16 – 18,7 %), ktoré

sa pokračovaním liečby zvyrazňuje (Rommer et al., 2020; Miclea et al., 2016).

Pre modulatory sfingoín 1 fosfátového (S1P) receptora (FIN, PON, SIP, OZAN) je typické blokovanie vyplavovania lymfocytov z lymfatických uzlín, čím redukuje počet periférnych lymfocytov a tým ich migráciu do CNS. Ponesimod, siponimod a ozanimod sú selektívnejšie agonisty S1P receptorov než fingolimod, čo by malo viesť k menšiemu počtu nežiadúcich účinkov (Rommer et al., 2020).

Fingolimod (FIN), 0,5 mg tableta užívaná 1-krát denne, bol testovaný v klinických štúdiách FREEDOMS, TRANSFORMS a FREEDOMS II zameraných na účinnosť a bezpečnosť lieku. V porovnaní s placebom, FIN redukoval ročnú mieru relapsov o 54 % a zmierňoval progresiu zneschopnenia o 17,7 %. MR bolo okrem štandardných ukazovateľov (70 – 78 % bolo bez nových T2 hyperintenzných lézií počas 36 mesiacov) zamerané aj na meranie objemu mozgu, a pri liečbe FIN preukázalo 30 % zníženie progresie straty objemu mozgu (Kappos et al., 2010; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2010). Medzi základné nežiadúce účinky FIN patrí bradykardia, hypotenzia a poruchy srdcového prevodu typu AV blokády 1. a 2. stupňa. V určitej skupine pacientov sa môže vyskytnúť významné zvýšenie pečťových enzýmov, ktoré obvykle vedie k prerušeniu alebo ukončeniu liečby. Menej ako 1 % pacientov vyvinulo makulárny edém s poruchou vízu. Bežné boli infekcie, vrátane nízkého, ale dokázaného rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Tiež boli opísané benígne aj malígne kožné neoplázie (Rommer et al., 2020). Titre proti vírusu varicella zoster sa zisťujú pred začatím liečby. Nízke titry vyžadujú preočkovanie v dostatočnom intervale pred začatím terapie.

Ponesimod (PON), ako ďalší modulátor S1P, sa v štúdiu v porovnaní s placebom významne uplatnil pri znížení T2 lézií (-56 %) v 12. až 24. týždni. Hodnotenie kumulatívneho počtu T2 a Gd+ lézií bolo redukované o 80 % v porovnaní s placebom. Liečba PON ukázala sľubné výsledky aj pri udržaní objemu mozgu (redukcia 0,05 %) v porovnaní s placebom (-0,26 %). Napriek tomu jeho vplyv na ARR a čas do prvého relapsu nebol pri PON významný (Kappos et al., 2021; Ruggieri et al., 2022). Po prípravnej titracii sa liek užíva 1-krát denne v dávke 20 mg per os.

Siponimod (SIP) bol testovaný v štúdií EXPAND pri liečbe sekundárne progresívnej SM. Výsledky štúdie ukázali významné zníženie počtu pacientov s 3-mesačným potvrdením progresie zneschopnenia v SIP ramene (26 %) v porovnaní s placebovým (32 %). Liečba SIP bola spojená s redukciou rozvoja atrofie mozgu. V štúdií EXPAND došlo u pacientov na SIP k úbytku celkového objemu mozgového tkaniva iba o 0,28 % za 12 mesiacov, v placebovej skupine to bolo o 0,46 % (Kappos et al., 2018). Výhodou je možnosť otestovať, ako pacient metabolizuje SIP pomocou komplexu cytochrómu P450. Polymorfizmus CYP2C9 génu určuje vhodnosť pacienta na liečbu SIP a môže ovplyvniť dávku. Dobrí metabolizátori dostávajú 2 mg denne. Je povolená aj redukovaná dávka 1 mg u stredne rýchlych metabolizátorov lieku. Pre pacientov s pomalým metabolizovaním nie je liek vhodnou voľbou (www.sukl.sk).

Ozanimod (OZAN), najnovší modulátor SIP, bol porovnávaný s interferónom β -1a pri relabujúcej SM. V štúdiách SUNBEAM a RADIANCE ozanimod znižoval ročnú mieru relapsov (ARR) o 48 % na rozdiel od IFN β -1a, pri ktorom to bolo 38 %. Z liečby OZAN profitovali aj novodiagnostikovaní, dovtedy neliečení pacienti. U nich OZAN znižoval ARR o 41 % a 36 %. Pacienti na OZAN mali významne nižší počet gadolínium enhancujúcich a nových či enhancujúcich (GD+) a nových MR lézií než pacienti liečení IFN β -1a. Výrazne lepšie sledované parametre (ARR a počet aktívnych T2 lézií na MR) mali mladší a pacienti s kratším trvaním ochorenia (Selma et al., 2024).

Infúzne a injekčné imunosupresíva

Účinnosť a bezpečnosť **natalizumabu (NAT)** bola testovaná v štúdiách AFFIRM a SENTINEL. V prvej štúdií bol NAT testovaný oproti placebo. Výsledky ukázali, že NAT redukoval ročnú mieru relapsov o 68 % a znižoval riziko trvalej progresie ochorenia počas 2 rokov o 42 % (Polman et al., 2006). V štúdií SENTINEL bol komparátorom IFN β 1a i.m. NAT ukázal 55 % redukciiu ARR a 24 % redukciiu trvalej progresie zneschopnenia v 2 rokoch (Rudick et al., 2006). Obidve štúdie potvrdili účinnosť NAT na zníženie T2 a Gd+ MR lézií. NAT sa podáva v dávke 300 mg i.v. infúziou

alebo 2 podkožnými injekciami v dávke 150 mg 1-krát za 28 dní (www.sukl.sk).

Najvýznamnejšie riziko spojené s podávaním NAT je oportunistická infekcia John Cunningham vírusom (JCV), ktorý môže spôsobiť progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML). Mortalita PML je 23 % a aj preživší majú zvyčajne závažný reziduálny neurologický deficit nielen pre samotnú vírusovú encefalitídu, ale aj v dôsledku reaktívacie imunitného systému a vzplanutia autoimunitných zápalových zmien (IRIS) (Clerico et al., 2017). V neprítomnosti protilátok proti JCV je riziko PML < 0,1/1000, ale riziko sa zvyšuje viac ako 23/1000, ak stúpne titer JCV protilátok nad 1,5 a najmä ak pacient pred NAT absolvoval inú imunosupresívnu liečbu. Protilátky proti JCV je potrebné u séronegatívnych pacientov testovať každých 6 mesiacov, v prípade nízkej pozitIVITY sa odporúča opakované MR testovanie monitorovacím protokolom na vylúčenie včasných štádií PML. Pri vysokých alebo stúpajúcich titroch JCV sa odporúča zmena na iný preparát (McGuigan et al., 2016). Analýza pacientov z USA s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu liečených natalizumabom (register TOUCH) s priemerným dávkovacím intervalom približne 6 týždňov, tzv. predĺženým intervalom dávkovania, v porovnaní so schváleným dávkovacím režimom, ktorý je raz za 4 týždne, preukazuje významné zníženie rizika pridruženej PML (www.sukl.sk).

V prípade natalizumabu a skupiny agonistov sfingozín 1 fosfátového (S1P) receptora (FIN, PON, SIP, OZAN), kde lieky ovplyvňujú cirkuláciu a prestup aktívnych lymfocytov do CNS, hrozí pri zastavení liečby vysoké riziko rebound-fenoménu.

Okrelizumab (OCR) v dávke 600 mg i.v. každých 6 mesiacov alebo subkutánnou injekciou 920 mg v 23 ml, sa selektívne viaže na CD20 receptor B lymfocytov, a spôsobuje protilátkou a komplementom sprostredkovanú cytolyzu B lymfocytov. Venózný OCR bol testovaný dvomi randomizovanými dvojito zaslepenými štúdiami s aktívnymi komparátormi IFN- β -1a s.c., ktoré ukázali významnú 46 – 47 % redukciiu ARR u pacientov liečených OCR (Hauser et al., 2017). Liečba OCR tiež významne znižovala riziko progresie zneschopnenia pri relabujúcej, ale aj primárne progresívnej SM (Montalban et al., 2017).

Ďalšou možnosťou podania je subkutánná forma okrelizumabu, ktorá skraca dĺžku aplikácie na niekoľko minút, pri zabezpečení rovnakej efektivity liečby, ako má venózná forma. Súčasťou liečiva je humánna rekombinantná hyaluronidáza, ktorá urýchľuje vstrebanie liečiva (Newsome et al., 2024).

V skupine OCR liečených pacientov s primárne progresívnou SM sa vyskytla vyššia frekvencia karcinómu prsníka (2,8 %) oproti placebo (0,8 %). Známe sú tiež informácie o závažných respiračných infekciách pri dlhodobom užívaní anti-CD20 preparátov a deplécii B lymfocytov. Riziko reaktívacie chronických infekcií vyžaduje skríning tuberkulózy, hepatitídy B, C a HIV infekcie pred začatím liečby OCR (Rommer et al., 2020).

Ďalší anti-CD20 preparát **ofatumumab (OFAT)** bol najprv testovaný vo venóznej forme. Neskôr sa prešlo na subkutánne podávanie, čo predpokladá lepšie vstrebanie, priamu drenáž do lymfatických uzlín a tým lepšiu efektivitu a temer úplné odstránenie aktívnych B lymfocytov (Sorensen et al., 2014). Podáva sa v dávke 20 mg s.c. 1-krát mesačne po vstupnej nasycovacej dávke v intervale 0-1-2 à 4 týždne. Mechanizmus pôsobenia spočíva v tesnej väzbe na krátku a dlhú kľučku CD20 receptora a následnú komplementom a cytotoxicky sprostredkovanú lýzu B lymfocytov. Ofatumumab testovaný v štúdií ASCLEPIOS I a II s komparátorom TER redukoval ARR o 50,5 % a 58,5 %. Podiel pacientov s progresiou zneschopnenia počas troch mesiacov bol 10,9 % pri liečbe OFAT verzus 15 % pri liečbe TER (HR = 0,66; p = 0,002) (Hauser et al., 2020). Koncentrácie ľahkých reťazcov neurofilamentov boli po troch mesiacoch o 7 % a 11 % nižšie v OFAT ramene než v TER. Po 12 mesiacoch bol rozdiel 27 % a 26 % a po 24 mesiacoch 23 % a 24 %. Tomu zodpovedalo i zníženie počtu nových Gd+ lézií na MR mozgu (Hauser et al., 2020). Pri porovnaní s placebo viedla liečba OFAT počas 3 mesiacov k > 90 % redukciiu kumulatívneho počtu nových T2 a Gd+ lézií (Bar-Or et al., 2018).

Medzi nežiadúce účinky patria injekčné reakcie (najvýznamnejšie pri prvom podaní) a infekcie. Výskyt neoplázií sa medzi liečebnými skupinami nelíšil (Hauser et al., 2020). Riziko reaktívacie chronických infekcií vyžaduje skríning tuberkulózy, hepatitídy B, C a HIV

infekcie pred začatím liečby OFAT (Rommer et al., 2020).

Ublituximab (UBLIT) je chimérická anti-CD20 protilátka IgG1κ, ktorá spôsobuje cytotoxicitu sprostredkovanú protilátkou. V štúdiu ULTIMATE I a II liečba UBLIT znižovala ARR o 59,4 % a 49,1 % v porovnaní s teriflunomidom. UBLIT tiež významne znižoval počet gadolínium enhancujúcich T1 lézií, a to o 96,7 % a 96,5 %. Nové/zväčšené T2 lézie boli redukované o 92,4 % a 90,0 % (Selmaj et al., 2024).

Imunorekonštitučná terapia

Ide o typ imunomodulačnej liečby, kde krátkodobé podanie lieku spôsobuje prechodnú nekompletnú lymfoabláciu, bez známok myeloablácie. Táto nekompletná lymfoablácia významne redukuje patologické klony lymfocytov, ovplyvňuje zložky získanej, ale sčasti aj vrodenej imunity (makrofágy, antigén prezentujúce bunky), a následne spustí lymfoproliferačnú stimuláciu kostnej drene. V tejto fáze sa predpokladá vyplavenie imunotolerantných klonov T a B lymfocytov, ktoré neboli ovplyvnené pôvodným antigénym spúšťačom ochorenia. Hovoríme o imunorekonštitúcii buniek získanej imunity (Sellner et al., 2020). Cieľom terapie je prenastaviť imunitný systém z autoimunitnej podoby a dosiahnuť stav imunotolerance, čím sa dostaví dlhodobější remisio ochorenia. Celoživotné prenasťavenie imunitného systému, teda vyliečenie SM, je zatiaľ extrémne zriedkavé až nemožné vzhľadom na genetickú podmienenosť ochorenia a kumuláciu viacerých environmentálnych rizík v životnom prostredí s faktormi životného štýlu, pôsobiacimi pri iniciácii ochorenia individuálneho pacienta. Lymfoablácia a následná imunorekonštitúcia môže spôsobiť minimálnu reziduálnu autoimunitu, mnohokrát zameranú na iné orgány než CNS (Brod et al., 2022).

Kladribín (CLAD) sa podáva v dávke 3,5 mg/kg hmotnosti v 1. týždni 1. a 2. mesiaca liečebného roku. Spôsobuje depléciu aktívnych T a B lymfocytov v cirkulácii a následnú imunorekonštitúciu (Giovannoni et al., 2010). CLAD bol testovaný v štúdiu CLARITY, kde v porovnaní s placebo znižoval ARR o 57 %. Podiel pacientov bez relapsu po 6 mesiacoch bol 61 % až 80 %. Okrem toho mali pacienti na kladribíne o 31 % znížené riziko trvalej progresie neurologického deficitu po

3 mesiacoch liečby. Zníženie priemerného počtu aktívnych T2 lézií v MR mozgu bolo 77 % (Giovannoni et al., 2010). Pacienti po prvom ataku demyelinizačného ochorenia podozrivého zo SM mali predĺžený čas do nasledujúceho ataku a do konverzie do klinicky definítivnej SM (Leist et al., 2014). Pokračujúca štúdia CLARITY Extension ukázala, že liečba CLAD počas dvoch rokov zabezpečila predĺženú účinnosť v ďalších minimálne dvoch rokoch. Po štyroch rokoch od začatia CLAD, kde 2 roky mali pacienti liečbu a nasledujúce 2 roky placebo, malo stav bez relapsov ochorenia až 75 % pacientov (Comi et al., 2018), čo sa neskôr využilo v manažmente liečby v klinickej praxi.

Medzi najčastejšie nežiadúce účinky CLAD patrí lymfopénia, ktorá môže byť vo vyššom veku proťahovaná. Liek má teratogénny účinok, preto nie je vhodný pre pacientov oboch pohlaví plánujúcich v blízkej budúcnosti počatie potomka. Teratogénny efekt CLAD sa stráca po šiestich mesiacoch po ukončení liečby. Mechanizmus účinku, kde CLAD zastavuje DNA syntézu a DNA opravu buniek získanej imunity, vedie k otázkam, či je to vhodné pre vekovo okrajové skupiny – veľmi mladých či starších jedincov. Ojedinelý výskyt malignít v registračných štúdiách viedol k precíznemu monitorovaniu a prehodnocovaniu účinku CLAD. Avšak ani po 15 rokoch sledovania sa nakoniec zvýšený sklon k onkologickým ochoreniam po liečbe CLAD nepotvrdil (Giovannoni et al., 2017). Výhodou CLAD je, že nie je spojený s rizikom PML. Riziko reaktívacie chronických infekcií vyžaduje skríning tuberkulózy, hepatitídy B, C a HIV infekcie pred začatím liečby CLAD (Rommer et al., 2020).

Alemtuzumab (ALEM) sa podáva v dávke 12 mg/deň i.v. 5 po sebe nasledujúcich dní (rok 1) a 12 mg/deň i.v. 3 po sebe nasledujúce dni (rok 2). Väzbou na CD52 receptor na povrchu T a B lymfocytov spôsobuje deštrukciu týchto buniek v cirkulácii (nie v uzlinách a slezine) protilátkami a komplementom sprostredkovanou lýzou. ALEM bol jednak testovaný v skupine novodiagnostikovaných RRSM pacientov ako prvý imunomodulačný liek (CARE MS I) (Cohen et al., 2012; CAMMS223) a tiež u RRSM pacientov, ktorí dobre nezareagovali na predchádzajúcu terapiu (≥ 1 relaps po ≥ 6 mesiacoch liečby) (CARE MS II) (Coles et al., 2012). Napriek tomu, že v týchto dvoch štúdiách boli

rozdielne vstupné kritériá a pacienti sa mierne líšili vekom, ale najmä dĺžkou trvania ochorenia a vstupným EDSS, liečba ALEM viedla k podstatne nižšej aktivite ochorenia počas dvoch rokov ako liečba IFN β 1a s.c. ALEM redukoval počet relapsov o 54,9 % a 49,4 %, signifikantne sa zlepšili výsledky MR (počet nových T2 a Gd+ lézií, redukcia atrofizácie mozgového tkaniva). ALEM tiež významne znižoval riziko trvalého neurologického zhoršovania počas viac ako troch rokov. V CARE-MS II mali pacienti na ALEM väčšiu šancu na 6 mesiacov potvrdené zlepšenie alebo nezhoršenie neurologického deficitu než na IFN β 1a s.c. (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012). Efekt ALEM na zníženie aktivity ochorenia bol pozorovateľný ďalších 5 rokov. V CARE MS II bolo zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli NEDA-3 v rokoch 3, 4 a 5 po začatí liečby, 52,9 %, 54,2 % a 58,2 % (Coles et al., 2017). V CARE-MS I to bolo v rokoch 3, 4 a 5 61,7 %, 60,2 % a 62,4 % pacientov (Havrdová et al., 2017).

Medzi nežiadúce účinky ALEM patria infúzne reakcie, bežné aj závažné infekcie, vzplanutie autoimunitných ochorení, najmä štítnej žľazy a obličiek. Bola opísaná závažná autoimunitná trombocytopénia, glomerulonefritída. V dlhodobom mediáne sa vyskytli aj cievne patológie, ischemické či hemoragické cievne mozgové príhody, hlboká žilová trombóza, infarkt srdca či disekcia ciev. Boli opísané tiež malignity, papilárny karcinóm štítnej žľazy, melanóm a iné kožné nádory (Rommer et al., 2020). Tieto informácie viedli k požiadavkám na precízny skríning potenciálnych rizík pred začatím liečby a zároveň dlhodobý monitoring pacientov v nasledujúcich štyroch rokoch po ukončení terapie (Rommer et al., 2020, www.health.gov).

Záver

Rozširujúce sa portfólio liečebných prostriedkov na liečbu sclerosis multiplex odráža rozširujúce sa znalosti o patogenéze a mechanizmoch vzniku poškodenia CNS pri SM. Súčasné poznatky dávajú dôraz na včasné začatie liečby a efektívny výber liečebného prostriedku pri akceptovaní zdravotných a sociálnych faktorov samotného pacienta. Na druhej strane agresivnosť nových vysoko efektívnych liekov zároveň zvyšuje nároky na naše znalosti problematiky a bdelosť pri sledovaní možných rizík a nežiadúcich účinkov liekov.

LITERATÚRA

1. AlSharoqi IA, Aljumah M, Bohlega S, et al. Immune Reconstitution Therapy or Continuous Immunosuppression for the Management of Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients? A Narrative Review. *Neural Ther.* 2020;9(1):55-66.
2. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. The MIRROR study. *Neurology.* 2018;90(20):e1805-e1814.
3. Brod SA. The genealogy, methodology, similarities, and differences of immune reconstitution therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev.* 2022;21(10):103170.
4. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1786-801.
5. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:963-72.
6. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab vs. interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819-1828.
7. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117-1126.
8. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2012;380(9856):1829-1839.
9. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:175628561775(3365).
10. Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al; FTY720D2201 Study Group. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler.* 2010;16(2):197-207.
11. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56. doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
12. De Sèze J, Suchet L, Mekies, C. et al. The Place of Immune Reconstitution Therapy in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in France: An Expert Consensus. *Neural Ther.* 2023;12:351-369.
13. Förster M, Graf J, Mares J, et al. Drug treatment of clinically isolated syndrome. *CNS Drugs.* 2019;33:659-676.
14. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-26. doi:10.1056/NEJMoa0902533.
15. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2017;24:1594-604. doi: 10.1177/1352458517727603.
16. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:536-541.
17. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-557.
18. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
19. Havrdova E, Douglas DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017;89(11):1107-1116.
20. Heckova E, Dal-Bianco A, Strasser B, et al. Extensive Brain Pathologic Alterations Detected with 7.0-T MR Spectroscopic Imaging Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology.* 2022;303(1):141-150. doi: 10.1148/radiol.210614.
21. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2016;13(1):47-57.
22. Kappos L, Antel J, Comi G, et al; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124-1140.
23. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
24. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78:558-567.
25. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
26. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2020;77:1132-1140.
27. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:1233-1240.
28. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLEMS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:257-67.
29. Lisý L. Individualizácia pacienta pri výbere vhodnej liečby sclerosis multiplex. *Via pract.* 2016; 13(5):191-194.
30. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):56-62. doi: 10.1038/s41582-019-0268-z.
31. Mallucci G, Annovazzi P, Miente S, et al. Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018;265:1850-9.
32. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:117-25.
33. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, et al. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. *J Neurol.* 2016;263:1626-32.
34. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004;61(2):217-221.
35. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-20. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
36. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, et al. Subcutaneous ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: results of the phase III OCARINA II study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95:A14.
37. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
38. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:899-910.
39. Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1564. doi: 10.3389/fimmu.2019.01564.
40. Ruggieri S, Quartuccio ME, Prosperini L. Ponesimod in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: An Update on the Emerging Clinical Data. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2022;12:61-73.
41. Rudick RA, StuartWH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911-23. doi: 10.1056/NEJMoa044396.
42. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:379-389.
43. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, et al. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271(1):105-115. doi: 10.1007/s00415-023-11969-8.
44. Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of „immune reconstitution therapy“ in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;102492.
45. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology.* 2014;82(7):573-81.
46. Stüve O. The effects of natalizumab on the innate and adaptive immune system in the central nervous system. *J Neurol Sci.* 2008 Nov 15;274(1-2):39-41. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.022.
47. Stüve O, Marra CM, Bar-Or A, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1383-7. doi: 10.1001/archneur.63.10.1383.
48. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
49. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20(6):705-716.
50. Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2:103-18. doi:10.1002/acn3.148.