

Management léčby pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou

MUDr. Martin Elišák, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Byť je jedním z cílů léčby relaps remitentní roztroušené sklerózy zabránění či oddálení sekundární progresy, tedy stavu, kdy dochází k nezvratnému zhoršování neurologického nálezu bez souvislosti s relapsy, i u těchto pacientů existují efektivní možnosti léčby a péče. Při sekundárně progresivní roztroušené skleróze s aktivitou (klinickou ve formě relapsů a/nebo na magnetické rezonanci) je nově možnost účinného oddálení těžké invalidity a snížení četnosti relapsů léčbou siponimodem. U všech pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou je zásadní komplexní multioborová péče a léčba eventuálních komorbidit. Vzhledem k obvykle vyššímu věku a z toho plynoucím častějším komorbiditám a obvykle těžšímu neurologickému postižení představují tito pacienti zranitelnou skupinu mimo jiné stran infekčních komplikací. Proto by u těchto pacientů měla být při individuálním posouzení benefitu a riziku konkrétní vakcinace tato možnost aktivně zvažována. Cílem článku je upozornit na základní patofyziologické mechanismy, současné možnosti nasazení a ukončení choroby modifikující terapie a symptomatické péče se zaměřením na možnosti prevence infekčních komplikací u pacientů v sekundárně progresivní fázi roztroušené sklerózy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, sekundární progresy, siponimod, vakcinace.

Management of secondary-progressive multiple sclerosis

Although one of the goals of treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis is to prevent or delay secondary progression, a condition in which there is irreversible deterioration of neurological findings unrelated to relapses, there are effective treatment and care options for these patients. In secondary progressive multiple sclerosis with activity (clinical in the form of relapses and/or on magnetic resonance imaging), there is now the possibility of effectively delaying severe disability and reducing the frequency of relapses by treatment with siponimod. In all patients with secondary progressive multiple sclerosis, comprehensive multidisciplinary care and treatment of any comorbidities is essential. Due to their usually older age and the resulting more frequent comorbidities and usually more severe neurological impairment, these patients represent a vulnerable group with regard to infectious complications, among others. Therefore, these patients should be actively considered the benefits and risks of a particular vaccination on an individual basis. The aim of this article is to highlight the underlying pathophysiological mechanisms, current options for deployment and cessation of disease-modifying therapy and symptomatic care, with a focus on the possibility of preventing infectious complications in patients in the secondary progressive multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, secondary progression, siponimod, vaccination.

Úvod

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (SP RS) je druhou nejčastější formou RS s prevalencí mezi 33–58/100 000 (Chataway et al., 2021). Zatímco většina pacientů s RS má během relabující remitentní (RR) fáze pouze mírné postižení (EDSS < 3) (Kremenčutsky

et al., 2006), v SP fázi dochází k pozvolna se zhoršujícímu nezvratnému postižení. Doba přechodu z RR do SP formy RS je variabilní a dokonce není konsenzus na všech prediktorech této konverze. Do značné míry nepředvídatelný interindividuální fenotyp RS je vysvětlován především vlivy během RR fá-

ze, jelikož vývoj onemocnění je v progresivní fázi již poměrně homogenní (Tremlett et al., 2009) a ve větší míře nezávislý na faktorech, které předcházely jejímu začátku (Confavreux, Vukusic et Adeleine, 2003). Zatímco v posledních dekádách díky lepšímu pochopení mechanismů rozvoje RR RS došlo k objevení



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Elišák, Ph.D., martin.elesak@gmail.com
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(1):57-62
Článek přijat redakcí: 23. 6. 2021
Článek přijat k publikaci: 7. 8. 2021

různých chorobu modifikujících léků (disease modifying therapy – DMT), které snižují závažnost i četnost nových relapsů a oddalují invaliditu různým imunosupresivním/immunomodulačním působením, terapeutické možnosti dostupné u progresivní roztroušené sklerózy jsou omezenější. Důležité je zabránění či alespoň oddálení přechodu do SP, ale s novými možnostmi léčby účinnými hlavně u časně fáze SP RS je nutné zvažovat možnost ovlivnění choroby i ve skupině pacientů s již rozvinutou SP RS.

Časná diagnóza sekundární progresy – terapeutické okno

Po 16 letech od diagnózy RR RS přechází do SP 11,3 % pacientů léčených DMT a 36–50 % pacientů neléčených (University of California, San Francisco MS-EPIC Team et al., 2016). Progresi rozumíme pozvolné zhoršování neurologického nálezu nezávisle na nových lézích na magnetické rezonanci (MR) nebo klinických atakách.

Existuje více hypotéz vzniku SP RS. Jedna z nich předpokládá, že poškození mozku je způsobeno zánětlivými procesy podobnými těm, které jsou pozorovány při RR RS; během progresivních stadií onemocnění se však v centrálním nervovém systému (CNS) vytváří prostředí, které podporuje retenci zánětlivých buněk za hematoencefalickou bariérou, což v konečném důsledku omezuje účinnost DMT (Frischer et al., 2009). Druhou možností je, že RS začíná jako zánětlivé onemocnění, ale po několika letech se klíčovým mechanismem odpovědným za progresi onemocnění stává neurodegenerativní proces nezávislý na zánětlivých reakcích. Další je, že RS je primárně neurodegenerativním onemocněním, přičemž zánět se vyskytuje jako sekundární reakce, která jako ataky zhoršuje neurodegeneraci podmíněný progresivní průběh (Correale et al., 2017). Přechod do SP je prognosticky nepříznivý – k progresi na EDSS 6,0, 8,0 a 10,0 dochází přibližně během 5, 15 a 30 let od počátku SP RS. Jako

rizikový faktor rozvoje invalidity byly identifikovány zejména počet atak v prvních dvou letech onemocnění, postižení kmene a mozečku a začátek onemocnění v nižším věku než 20 let (Scalfari et al., 2014). Kratší latence přechodu do SP je spojena s kratší dobou do vzniku těžkého postižení, ale přechod v SP není ovlivněn délkou trvání RR fáze (Scalfari et al., 2014). Jakmile SP započne, je její průběh nezávislý na předchozích faktorech (Confavreux, Vukusic et Adeleine, 2003). Přechod RR v SP formu nelze přesně ohraničit a jedná se o pozvolné kontinuum. I u pacientů s již definovanou SP (diagnostická kritéria viz Tab. 1) se můžeme setkat s *aktivitou klinickou* (ataky = relapsy) a/nebo *rezonanční* (novými T2 či T1 gadolinium sytícími se lézemi). Také v časně fázi SP s aktivitou je oddálení invalidity stále možné. Nutnost léčby v časném stadiu SP demonstruje porovnání studií účinku *interferon-β* u SP RS. Evropská studie prokázala snížení rozvoje nových lézí a relapsů a tříměsíční oddálení progresy (Andersen et al., 2004), zatímco severoamerická studie toto sledování nepotvrdila (Panitch et al., 2004). Porovnání těchto studií odhalilo významné rozdíly v charakteristikách pacientů v obou skupinách – kohorta pacientů v evropské studii měla časnější a aktivnější onemocnění než populace severoamerická. Také míra progresy počtu relapsů za rok byl u evropské skupiny významně vyšší než u severoamerické. Všechny tyto faktory naznačují, že výrazná progresy postižení a pokračující aktivita relapsu mohou pomoci při identifikaci pacientů v SP, u nichž je větší pravděpodobnost, že budou mít z léčby prospěch. (Kappos et al., 2004). Z další DMT byl alespoň parciální efekt popsán u *ocrelizumabu* – v post hoc analýze studie OPERA bylo prokázáno, že významně snižuje kumulaci postižení a trvalou progresi oproti IFN-β-1a v podskupině pacientů s vyšším rizikem SPMS (výchozí EDSS ≥ 4,0 a pyramidové Kurtzkeho skóre funkčních systémů ≥ 2) (Kappos, no date). Ve studiích sledujících pacienty se SP RS byla prokázána

účinnost na oddálení disability u *mitoxantrolu* (Hartung et al., 2002), zde je ale výraznou limitací hl. kardiotoxicita a riziko hemoblastózy. V současné době probíhá studie účinnosti *kladribinu*, který je schválen FDA u aktivní SP RS. U dalších léků dle doporučení Americké neurologické asociace jsou nedostatečné důkazy pro konkrétní doporučení ohledně schopnosti některých dalších možností léčby (azathioprin, kortikosteroidy, cyklofosfamid, imunoglobuliny, metotrexát) snížit progresi invalidity a jiné (subkutánní kladribin, glatiramer acetát) nepovažují za účinnější než placebo při snižování rizika progresy invalidity u SP MS ('Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology', 2019). Žádný z těchto léků není v současné době v České republice k léčbě SP RS schválen.

Diagnóza SP RS může být problematická – neexistuje jasný bod přechodu do sekundární progresy a formy RR RS a SP RS se mohou mezi sebou prolínat, což zohledňují i současné doporučení – při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění u pacientů se SP formou je možné zpětně přehodnotit průběh nemoci zpět na RR formu a pacienta převést na jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RR RS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. I přesto, že od roku 2016 existuje jednotná definice sekundární progresy, byl i v roce 2019 průměrný čas od prvních znaků progresy do diagnózy sekundární progresy přibližně 3 roky (Oh et al., 2019). V současné době je nejčastěji užívané *diagnostické kritérium SP RS* vzniklé na podkladě mezinárodního registru MS Base z roku 2016 – viz Tab. 1 (Lorscheider et al., 2016). U pacienta s déle probíhající RS, kde lze uvažovat nad SP formou, máme k dispozici několik *screeningových nástrojů vytvořených k časně detekci známek sekundární progresy*. MS Progression Discussion Tool hodnotí symptomy v posledních 6 měsících, bez nutnosti hodnocení pomocí EDSS – <https://www.msprodiscuss.com> (Ziemssen et al., 2015). MS Prediction tool slouží k predikci procentuální šance progresy do SP formy za rok v daném okamžiku u daného pacienta – <https://msprediction.com/> (Skoog et al., 2014).

Tab. 1. Diagnostická kritéria sekundárně progresivní formy RS – dle Lorscheider et al., 2016

EDSS ≥ 4, postižení pyramidového systému ≥ 2
Progrese
■ EDSS + 1b u pacienta s EDSS ≤ 5,5
■ EDSS + 0,5b u pacienta s EDSS ≥ 6,0
Potvrzení trvalé progresy – zvýšení EDSS trvající nejméně 3 měsíce

INZERCE

Siponimod – možnost léčby pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou s aktivitou

Změna v možnosti terapie pacientů se SP RS v České republice znamenalo schválení siponimodu jako v současné době jediného léku v této indikaci. Na Slovensku bude siponimod k dispozici v říjnu 2021. Siponimod je modulátorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P). Selektivně se váže na dva z pěti receptorů, jmenovitě S1P₁ a S1P₅. Působením jako funkční antagonist S1P receptoru na lymfocytech blokuje schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, což snižuje recirkulaci T buněk přes hematoencefalickou bariéru. Kromě tohoto periferního účinku snížením počtu cirkulujících lymfocytů je prokázán i přímý efekt na CNS vzhledem k lokalizaci S1P₁ a S1P₅ na oligodendrocytech, mikroglii a neuronech. Na rozdíl od fingolimodu, který musí být fosforylován, aby se stal aktivním, je siponimod aktivní již bez fosforylace – to může vysvětlit, proč má siponimod větší aktivitu na receptor S1P₅ v CNS a vysvětluje jeho větší účinky na CNS – pacienti se SP RS mají menší úbytek objemu mozku, šedé hmoty a thalamu i bílé hmoty a tyto účinky koreluje s lepším zachováním kognitivních funkcí (Kappos et al., 2018).

Siponimod byl schválen na základě výsledku fáze 3 studie EXPAND, která randomizovala pacienty s EDSS 3–6,5 k léčbě siponimodem 2 mg denně či placebo. Jednalo se o pacienty s delším trváním RS (průměr 16, SP 6,8 roku) s vyšším věkem (průměr 49 let) a těžším postižením (56 % potřebovalo pomůcku při chůzi, medián EDSS 6) než je ve studiích ostatních DMT obvyklé. Zařazení byli pacienti s aktivní i neaktivní formou SP RS. Primární endpoint byl čas do 3. měsíce potvrzené progresse disability (definované jako zhoršení EDSS o 1 bod u pacientů s EDSS nižším než 5,5 resp. 0,5 bodu u pacientů nad 5,5), kde siponimod prokázal snížení rizika 3 měsíce potvrzené progresse disability o 21 % oproti placebo u obecné populace se SP RS a o 31 % u populace s aktivní SP RS. Došlo ke snížení roční míry relapsů o 55 % oproti placebo u celkové populace se SP RS, resp. o 46 % u aktivní. U léčených pacientů se snížil i počet T1 gadolinium sytících se lézí o 85 %

Tab. 2. Indikační omezení siponimodu v České republice – splnění všech kritérií

EDSS mezi 4 a 6,5 – pacient nesmí být plně odkázán na invalidní vozík
Progrese disability nezávisle na relapsech v trvání minimálně 6 měsíců ■ zvýšení EDSS o 1 při EDSS do 5,5 nebo o 0,5 stupně při EDSS nad 5,5
Prokázání klinické či rezonanční aktivity v posledních 2 letech – ataka nebo aktivita na MR (gadolinium enhancující léze, nová nebo zvětšující se T2 léze)
Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více než 1 relaps) při terapii siponimodem je možné zpětně přehodnotit průběh nemoci zpět na RR formu a pacienta převést na jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RR RS, která nebyla použita v předchozí linii léčby
Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více

Tab. 3 Postup při přechodu z DMT na siponimod

Interferon beta Glatirameracetát	pokud není cytopenie, možné bezprostředně
Teriflunomid	vhodná zrychlená eliminace černým uhlím či kolestyraminem
Dimethyl fumarát	pokud není cytopenie, možné bezprostředně
Natalizumab	odstup 12 týdnů od poslední dávky
Alemtuzumab	siponimod se po léčbě alemtuzumabem nedoporučuje
Ocrelizumab	medián doplnění B buněk 72 týdnů, zvážit wash-out periodu 6–12 měsíců po poslední dávce
Kladribin	k návratu lymfocytů k normálu dochází přibližně po 30 týdnech, zvážit wash-out periodu 6 měsíců
Fingolimod	možné zahájit ihned po ukončení léčby fingolimodem

a průměrná hodnota T2 nových či zvětšujících se lézí o 80 % (Kappos et al., 2018).

Aktuální indikační omezení pro terapii siponimodem v České republice jsou uvedena v tabulce 2. V praxi se tedy můžeme setkat s pacienty v incipientní fázi SP dosud léčenými jiným DMT schváleným pro RR RS nebo s pacienty s již diagnostikovanou SP RS bez DMT. Pokud pacient dosud neléčený splní indikační omezení, je před zahájením léčby nutné vysazení všech cytostatik. Postup při přechodu z jiných DMT viz Tab. 3. Přechod vyžaduje zvýšenou farmakovigilanci, což ilustruje publikovaný rebound po přechodu z fingolimodu na siponimod i při zachování lymfopenie. Autoři předpokládají, že vysazením fingolimodu došlo k dysregulaci spuštěné prostřednictvím receptoru S1P₃ na astrocytu, která vede k aktivaci nukleárního faktoru-κB a uvolnění zánětlivých cytokinů a oxidu dusnatého v CNS (Senzaki et al., 2021). Dávka siponimodu se určuje dle farmakogenetiky CYP2C9, před nasazením je dále nezbytné vyhodnotit krevní obraz s diferenciálem, jaterní testy a serologii varicella zoster. U rizikových pacientů s uveitidou, diabetem mellitem nebo onemocněním sítnice je vhodné oftalmologické vyšetření k vyloučení makulárního edému a kardiologické vyšetření u pacientů s bradykardií <55/minutu, AV blokády 1. a 2. stupně, infarktem myokardu v anamnéze či srdečním selháním je nutná kontrola EKG před a po 6

hodinách po podání siponimodu. Opatrnost a konzultace s kardiologem je nutná při léčbě betablokatory vzhledem k možným aditivním účinkům na snížení srdeční frekvence, ale i dalšími antiarytmiky. Siponimod je metabolizován cestou CYP2C9 a CYP3A4, proto je nutná zvýšená pozornost při užívání jejich inhibitorů či induktorů.

Ukončení léčby DMT

Jak je diskutováno výše, léčba DMT je nejefektivnější u mladších osob s aktivním onemocněním. U pacientů s SP RS s aktivitou a zachovalou schopností chůze je jednoznačně indikována léčba siponimodem. U pacientů se SP RS bez aktivity je pokračování v léčbě DMT problematičtější. Na jedné straně je přerušení DMT pro pacienta psychologicky obtížný krok – z dotazníku 377 pacientů se stabilizovanou RS v průměrném věku 56 let pouhých 12 % odpovědělo, že by pravděpodobně nebo velmi pravděpodobně na ukončení léčby přistoupilo, pětina si nebyla jistá a zbytek by raději svou terapii užíval i dál (McGinley et al., 2020). Na druhé straně léčba DMT přináší riziko nežádoucích účinků a finanční náklady – např. nedávná irská studie odhaduje náklady na již neefektivní léčbu RS DMT v Irsku mezi 1,36 a 3,57 miliony eur ročně (Loneragan et al., 2009).

Metaanalýza účinnosti DMT prokázala nulový rozdíl efektu terapie v porovnání

s placebem u osob ve věku 53 let a starších, přičemž byl zaznamenán jasný trend klesajícího klinického benefitu terapie s věkem (Weideman et al., 2017). V menší retrospektivní studii 100 pacientů s SP RS, kteří vysadili léčbu, sice nebyl pozorován žádný vliv na míru dosažení invalidity ani celkový relaps rate po vysazení DMT – procento pacientů, u nichž došlo k signifikantnímu zvýšení skóre EDSS během 3 let po vysazení léčby, nebylo vyšší ve srovnání s 3 lety před vysazením léčby. Výskyt relapsu po vysazení léčby ale vyvolal nevratné zvýšení skóre EDSS trvající šest měsíců u pěti pacientů (Bonenfant et al., 2017). Je nutné brát v potaz i rozsah sledovaných parametrů, ne pouze celkové EDSS. I u SP RS je popisován pozitivní efekt na kognici prokázaný při léčbě siponimodem oproti placebo (Leavitt et Rocca, 2021), nebo mitoxantronu oproti kortikoidům (Kinner et al., 2016).

Ukončení léčby DMT není tedy dle současných znalostí možné považovat za plně bezpečné. Probíhají tři randomizovaná klinická hodnocení, která sledují vliv ukončení DMT na další vývoj choroby s plánovaným vyhodnocením na rok 2022, respektive 2024 a 2026. Pokud je z pohledu ošetřujícího lékaře benefit/risk ve prospěch vysazení a pacient je motivován k ukončení léčby i přes edukaci, jsou nutné pravidelné klinické a rezonanční kontroly s intervencí v případě opětovné evidence aktivity choroby.

Symptomatická léčba

Cílem léčby SP RS by mělo být nejen oddálení či zmírnění progresu, ale také léčba často opomíjených příznaků, jako je afektivní porucha, kognice (Members of the MS in the 21st Century Steering Group: et al., 2018). Kromě nezbytné multidisciplinární péče (rehabilitační, urologická, psychologická a další) by měli lékaři pečující o pacienty s SP RS aktivně vyhledávat další možné příčiny zhoršující disabilitu. Celková dekonice významně ovlivňuje disabilitu, a tím i kvalitu života pacientů. U pacientů s progresivní RS byl aerobní trénink spojen se zlepšením schopnosti chůze, snížením depresivních příznaků a únavy a zlepšením několika oblastí kognitivních funkcí (Briken et al., 2014) a již 30minutové tréninky třikrát týdně (na rotopedu nebo na běžeckém pásu

s odlehčením pacienta) trvající 12 týdnů vedly k signifikantnímu zlepšení kvality života a snížení únavy (Pilutti et al., 2016). Další možné konkomitanti vlivy jsou malnutrice, zejména deficiencie vitaminu B₁₂, vitaminu E a mědi (Willis et Fox, 2016).

Infekční komplikace, očkování

Pacienti s progresivní RS představují vzhledem k obvykle vyššímu věku a z něho vyplývajícího vyššího rizika komorbidit a významnějšího stupně postižení zranitelnou podskupinu stran infekčních komplikací, což potvrdila i probíhající pandemie covidu-19. Údaje z kohorty MuSC-19 ukázaly nejen to, že věk je rizikovým faktorem pro těžkou formu covidu-19 u pacientů s RS, ale také, že úmrtnost je u osob s progresivním onemocněním vyšší než u běžné italské populace (Sormani et al., 2021). V práci sledující rizikové faktory těžkého průběhu covidu-19 byly identifikovány: hmotnost, věk a tíže neurologického postižení (Louapre et al., 2020). V metaanalýze pacientů s RS, kteří zemřeli na covid-19, bylo ze 44 pacientů v SP fázi 23, z nichž 14 bylo bez biologické léčby (Barzegar et al., 2021).

Infekce, které jsou pozorovány během léčby modulátory S1P, zahrnují herpetické infekce, infekce dolních cest dýchacích a velmi vzácné infekce vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) (Giovannoni, 2018). Byť je lymfopenie považována za rizikový faktor těžkého průběhu covidu-19, větší práce nepotvrdily riziko horšího průběhu covidu-19 u pacientů léčených fingolimodem (Reder et al., 2021). Přerušení léčby modulátory S1P se při průběhu covidu-19 nedoporučuje kvůli možnosti závažné rebound aktivity onemocnění (Reyes et al., 2021). Stran dalších infekcí je před zahájením léčby siponimodem nezbytné vyšetření protilátek proti viru varicella zoster a v případě negativity IgG přeočkování. V prevenci těžkých infekcí je nezbytné sledování hodnot lymfocytů – v 1., 3., 6. a 12. měsíci léčby, poté každých 6–12 měsíců. Absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ musí vést ke snížení dávky na 1 mg. Absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ u pacienta již užívajícího siponimod 1 mg musí vést k přerušení léčby siponimodem, dokud nebude dosažena hladina $0,6 \times 10^9/l$, kdy je možné začít uvažovat o znovuzahájení léčby siponimodem.

Nejefektivnější metodou prevence infekčních komplikací je očkování, které je ale u pacientů s RS kontroverzním tématem. Přestože několik studií neprokázalo zvýšené riziko exacerbace RS po očkování proti hepatitidě B, tetanu, klíšťové encefalitidě nebo chřipce (Mailand et Frederiksen, 2017), někteří autoři se nadále obávají, že očkování může zhoršit závažnost relapsu (Farez et al., 2019). Pacienti se SP RS představují skupinu, kde by vakcinace měla být aktivně zvažována – jde ve velké míře o pacienty s těžším postižením, vyšším věkem a tedy i častějšími komorbiditami a ve velké míře jde o pacienty bez probíhající aktivity RS. Brát v potaz je nutné i rizika oportunních infekcí před event. eskalací/nasazením imunosupresivní léčby. U některých typů imunosupresivní léčby (včetně modulátorů receptorů S1P) jsou jednak plně kontraindikované živé atenuované vakcíny vzhledem k riziku vakcínou přenesné infekce, jednak imunitní odpověď na vakcínu může být nižší. U fingolimodu byla prokázána nižší protilátková odpověď na vakcínu Comirnaty[®] než u ocrelizumabu (Achiron et al., 2021). Do jaké míry je touto nižší protilátkovou odpovědí snížena celková ochrana těchto pacientů před těžkým průběhem covidu-19, je zatím otázkou dalšího výzkumu. Nelze také úplně srovnávat efekt jednotlivých modulátorů S1P vzhledem k jejich odlišnému působení. Skutečnost, že fingolimod působí na širší spektrum receptorů S1P, může vysvětlovat, proč má větší účinek na periferní imunitní funkce. Jeho působení na S1P₄ může vysvětlovat, proč narušuje protilátkové odpovědi na vakcíny. S1P₄ hraje důležitou roli ve fungování germinálních center v lymfatických uzlinách a dalších sekundárních lymfoidních orgánech, tj. tzv. folikulární T-helper buňky využívají S1P₄ pro migrační signály. Pokud tyto buňky nemohou vstoupit do germinálního centra, nemohou pomoci B-buňkám vytvořit dobrou protilátkovou odpověď. Proto někteří autoři předpokládají, že vakcinační odpovědi v reakci na vakcíny budou lépe zachovány při použití siponimodu, protože tato nová generace modulátorů S1P má menší nebo žádnou aktivitu na receptory S1P₄ (Giovannoni, dostupný z <https://multiple-sclerosis-research.org/2021/06/fingolimod-vs-siponimod/>). Odlišnost v účinnosti závisí i na druhu vakcíny. Ve studii porovnávající odpověď pacientů lé-

čených siponimodem na očkování vakcínou závislou na T-buňkách (chřipka) a nezávislou na T-buňkách (pneumokoková polysacharidová vakcína [PPV-23]) nebyl žádný relevantní vliv na protilátkovou odpověď na PPV-23, u chřipky byla sice splněna kritéria Evropské lékové agentury pro dostatečnou odpověď, ale titry protilátek byly ve skupině pacientů léčených siponimodem nižší (Ufer et al., 2017). I přes možný nižší účinek se vakcinace proti covidu-19 jednoznačně doporučuje – pacienti by měli být v ideálním případě plně očkováni nejméně 2–4 týdny před zahájením léčby modulatory S1P. Přerušování léčby kvůli očkování se

ale vzhledem k riziku reboundu nedoporučuje (Reyes et al., 2021).

Závěr

Jedním ze zásadních cílů léčby pacientů s RS je zamezení či alespoň oddálení přechodu do SP fáze nemoci. Byť se zdá, že největší prostor k tomuto cíli je v počátku RS a že průběh onemocnění je v SP již poměrně homogenní a méně závislý na vlivech, které mu předcházely, existují léčebné postupy umožňující ovlivnění nemoci a pomoci zlepšit kvalitu života i těchto pacientů. Zásadní je vyhledání pacientů v časně fázi SP s přetr-

vávající aktivitou, u kterých siponimod prokázal účinnost v ovlivnění choroby. Důležitá je dále komplexní léčba včetně fyzické aktivity a ovlivnění dalších rizikových faktorů, které snižují celkovou kondici pacientů. Pacienti v SP fázi RS představují zranitelnou skupinu vzhledem k obvykle vyššímu stupni postižení, věku a z něho plynoucích častějších komorbidit stran průběhu infekcí, a to i u covidu-19. Zejména, ale rozhodně nejen, u pacientů s již neaktivní RS je vhodné zvažovat možnosti vakcinace proti nemocem, kde riziko infekce převyšuje riziko očkování, mezi které covid-19 patří.

LITERATURA

- Achiron A, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2021;14:17562864211012835.
- Andersen O, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(5):706-710.
- Barzegar M, et al. COVID-19 Among Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021;8(4).
- Bonenfant J, et al. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis?, *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2017;24(2):237-244.
- Briken S, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;382-390.
- Chataway J, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review of costs and health state utilities. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;995-1004.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain: a journal of neurology*. 2003;126(4):770-782.
- Correale J, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain: a journal of neurology*. 2017;140(3):527-546.
- Farez MF, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-594.
- Frischer JM, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain: a journal of neurology*. 2009;132(5):1175-1189.
- Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Current opinion in neurology*. 2018;31(3):233-243.
- Kappos L, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004;1779-1787.
- Kappos L. Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis.
- Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273.
- Kinner M, et al. Immunotherapy Improves Cognitive Function in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2016;22(12):1019-1022.
- Kremenchutzky M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain: a journal of neurology*. 2006;129(3):584-594.
- Leavitt VM, Rocca M. Siponimod for Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;91-92.
- Loneragan R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: can we stop what we have started? *Multiple sclerosis*. 2009;15(12):1528-1531.
- Lorscheider J, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 2016;139(9):2395-2405.
- Louapre C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*. 2020;77(9):1079-1088.
- Mallat MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of neurology*. 2017;264(6):1035-1050.
- McGinley MP, et al. Perspectives of individuals with multiple sclerosis on discontinuation of disease-modifying therapies. *Multiple sclerosis*. 2020;26(12):1581-1589.
- Members of the MS in the 21st Century Steering Group: et al. Unmet needs, burden of treatment, and patient engagement in multiple sclerosis: A combined perspective from the MS in the 21st Century Steering Group. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;19:153-160.
- Oh J, Aliakhan K, Bruno T, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 2019;9(6):301-317.
- Panitch H, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63(10):1788-1795.
- Pilutti LA, et al. Exercise Training in Progressive Multiple Sclerosis: A Comparison of Recumbent Stepping and Body Weight-Supported Treadmill Training. *International journal of MS care*. 2016;18(5):221-229.
- Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019:112-112.
- Reder AT, et al. COVID-19 in Patients with Multiple Sclerosis: Associations with Disease-Modifying Therapies. *CNS drugs*. 2021;35(3):317-330.
- Reyes S, et al. Update on the management of multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic and post pandemic: An international consensus statement. *Journal of Neuroimmunology*. 2021:577627.
- Scalfari A, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(1):67-75.
- Senzaki K, et al. Disease reactivation in a patient with secondary progressive multiple sclerosis after switching treatment from fingolimod to siponimod. *NeurologicalSci*. 2021:100346.
- Skoog B, Tedeholm H, Runmarker B, et al. Continuous prediction of secondary progression in the individual course of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):584-592.
- Sormani MP, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*. 2021;89(4):780-789.
- Tremlett H, et al. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *Journal of neurology*. 2009;256(3):374-381.
- Ufer M, et al. Impact of siponimod on vaccination response in a randomized, placebo-controlled study. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2017:e398.
- University of California, San Francisco MS-EPIC Team: et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*. 2016;80(4):499-510.
- Weideman AM, et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Frontiers in neurology*. 2017;8:577.
- Willis MA, Fox RJ. Progressive Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016:785-798.
- Ziemssen T, Simsek D, Lahoz R, Verdun di Cantogno E. Development of a screening tool to support identification of patients with secondary progressive multiple sclerosis (Spms). *Value Health*. 2015;18(7):A763.