



Progresivní RS – co je nového?

Eva Kubala Havrdová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova

a

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Základní fakta

- Imunitními buňkami zprostředkované autoagresivní onemocnění
- Genetický background < 30 %
- Faktory vnějšího prostředí: EBV, vitamin D, kouření, stres, nadbytek soli, mikrobiom střeva, infekce
- Onemocnění mladých dospělých, 20-40 let
- Prevalence v ČR: 201/100 000, incidence 7/100 000
- 2/3 jsou ženy (u PP RS 1:1), změna směrem k poměru 3:1+;
- Invalidizující : během 11-15 let potřebuje 57% pacientů oporu k chůzi na 100m



germinální centra s B lymfocyty
a dendritickými buňkami
v meningách

periferní makrofág
zpracovávající Antigen

MHC II.

AM

AM

AM

Th1
lymfocyt

přístup
lymfocytu
přes HEB

periferie

HEB

CNS

reaktivace Th1
lymfocytu
v cílové tkáni

perivaskulární
makrofág

produkce
protilátek

opsonizace myelinu

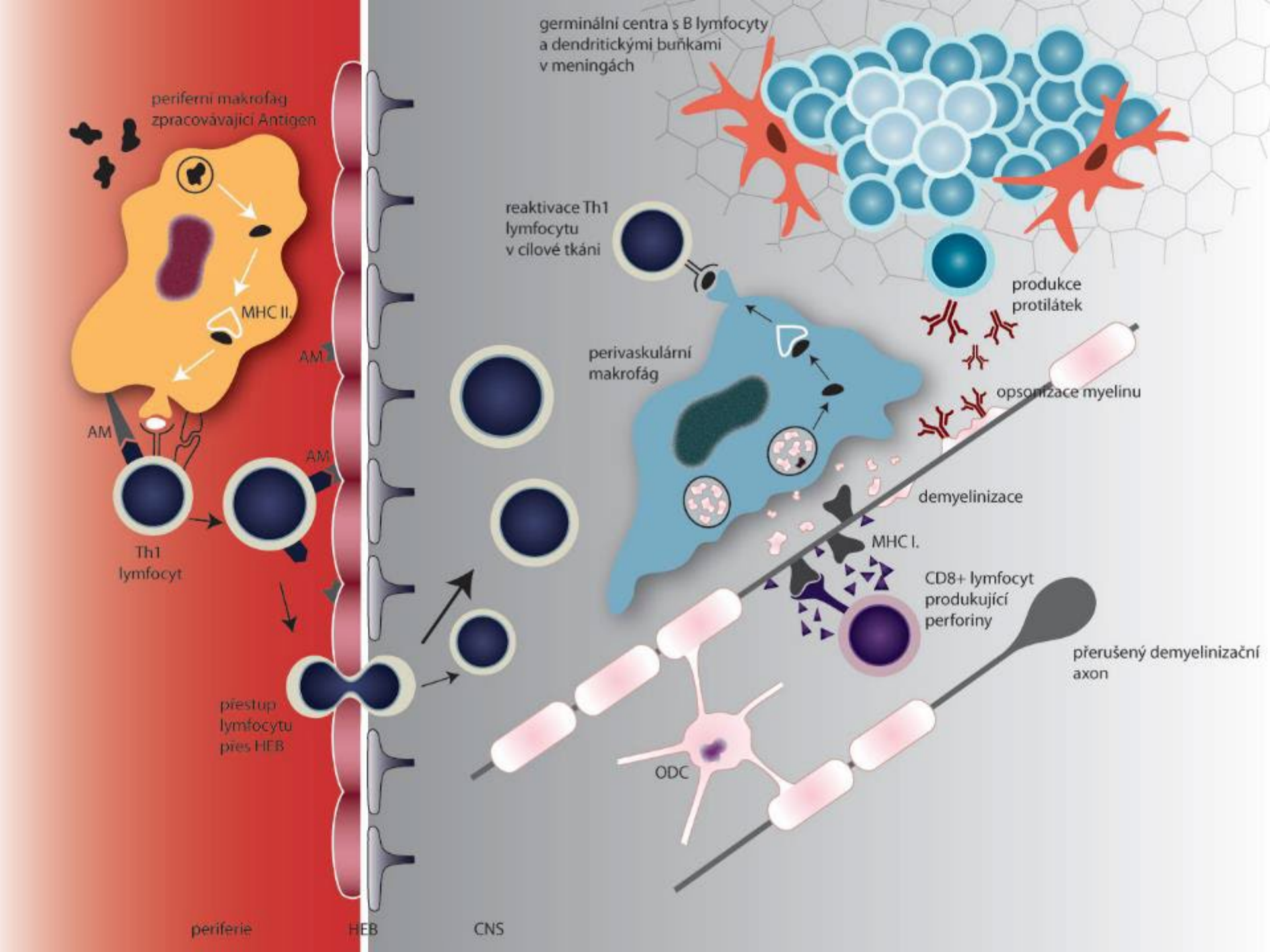
demyelinizace

MHC I.

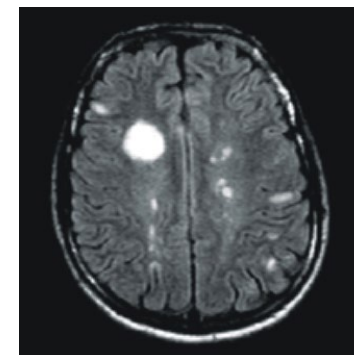
CD8+ lymfocyt
produkcující
perforiny

přerušný demyelinizační
axon

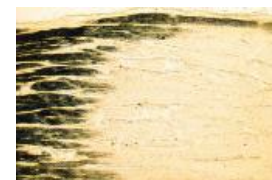
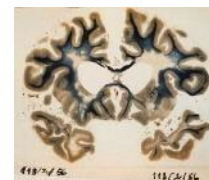
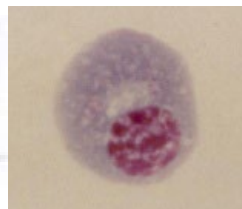
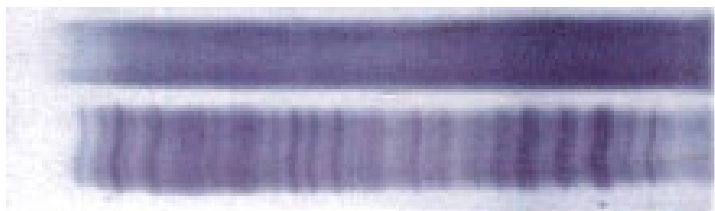
ODC



Diagnostika RS



- Typické neurologické příznaky
- Průkaz diseminace procesu v prostoru (CNS) a čase
- Průkaz, že jde o imunitně – zprostředkovaný proces



- Vyloučení jiných příčin symptomů



Klinické příznaky RS

- Poruchy zraku
- Poruchy citlivosti
- Poruchy hybnosti
- Poruchy sfinkterových funkcí
- Poruchy rovnováhy a koordinace, okulomotoriky

- Poruchy kognitivních funkcí
- Únava
- Deprese, úzkost a další psychiatrické symptomy
- KOMORBIDITY

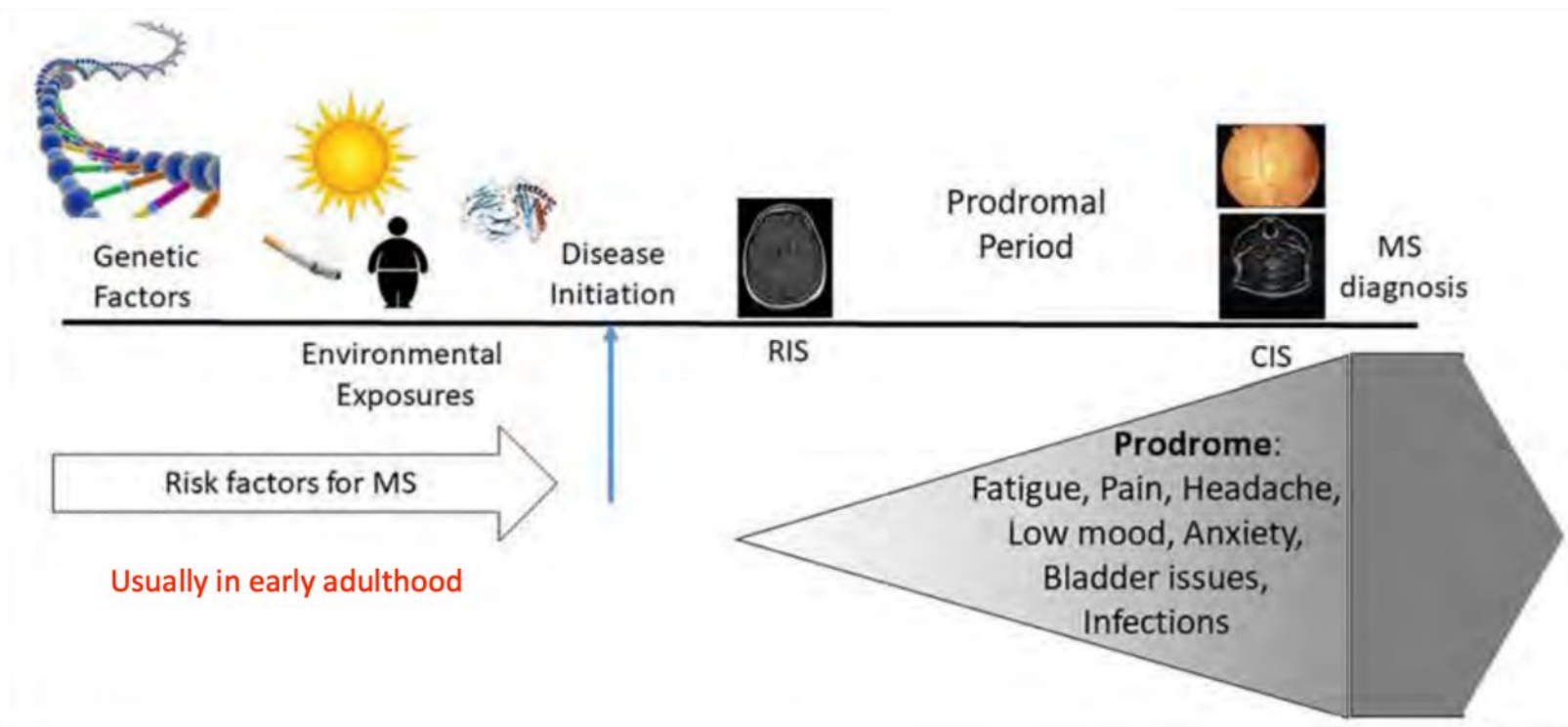


Nespecifické příznaky

- Únava (85% pacientů)
- Deprese (50% pacientů)
- Poruchy kognitivních funkcí (v době diagnostiky až 30% pacientů – není detekovatelné pomocí Mini Mental State! → speciální vyšetřovací baterie pro RS: SDMT, BICAMS)
- Častější návštěvy praktického lékaře často až 5 let předcházejí výskytu neurologických příznaků
- Vzhledem k tomu, že jde většinou o mladé osoby, jejich příznaky jsou často bagatelizovány



Prodromální stadium RS



Lehké řetězce neurofilament – zvýšeny až 6 let před 1. příznakem
Vysoké titry anti EBV protilátek



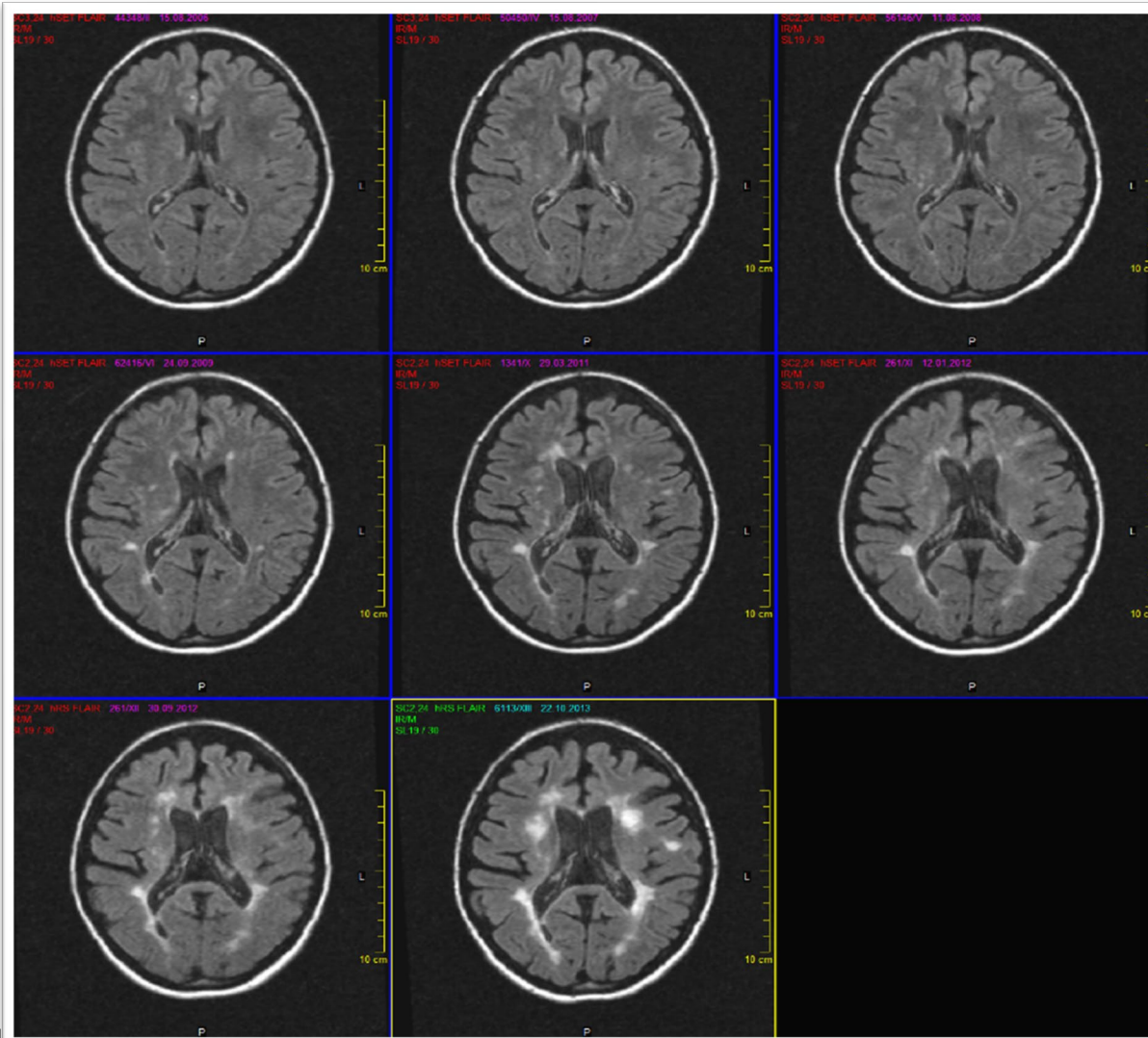
McDonaldova dg. kritéria 2017

- Diseminace v prostoru: ≥ 1 léze alespoň ve 2 oblastech typických pro RS (periventrikulární, juxtakortikální, kortikální, kmenový, míšní)
- Diseminace v čase: současná přítomnost Gd+ a Gd- lézí **nebo** nová léze na další MR **nebo** přítomnost OCB v likvoru



Vývoj nemoci v obraze MR

15 Aug
2006



11 Aug
2008

24 Sep
2009

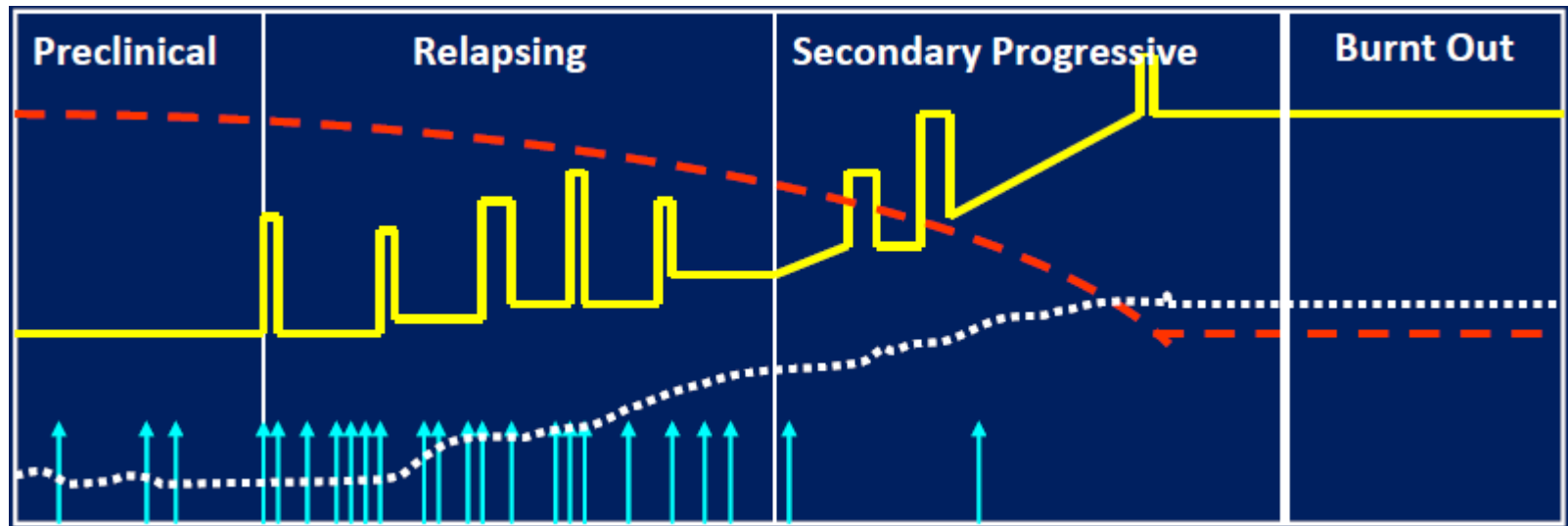
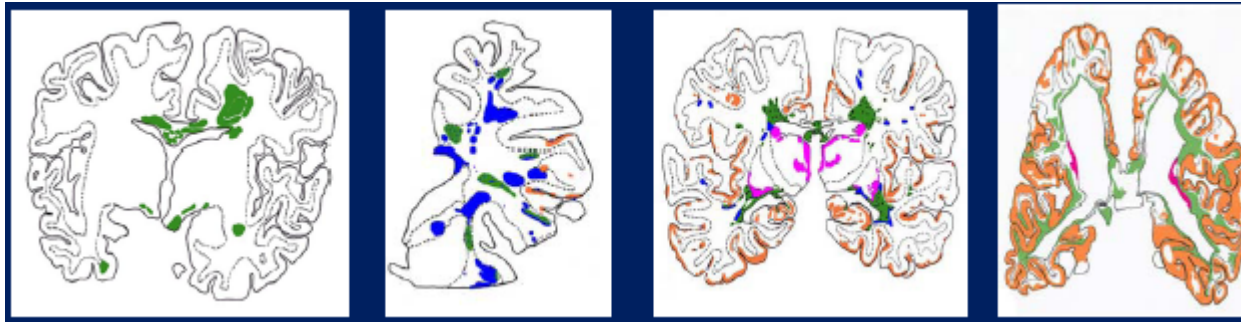
12 Jan
2012

30 Sep
2012

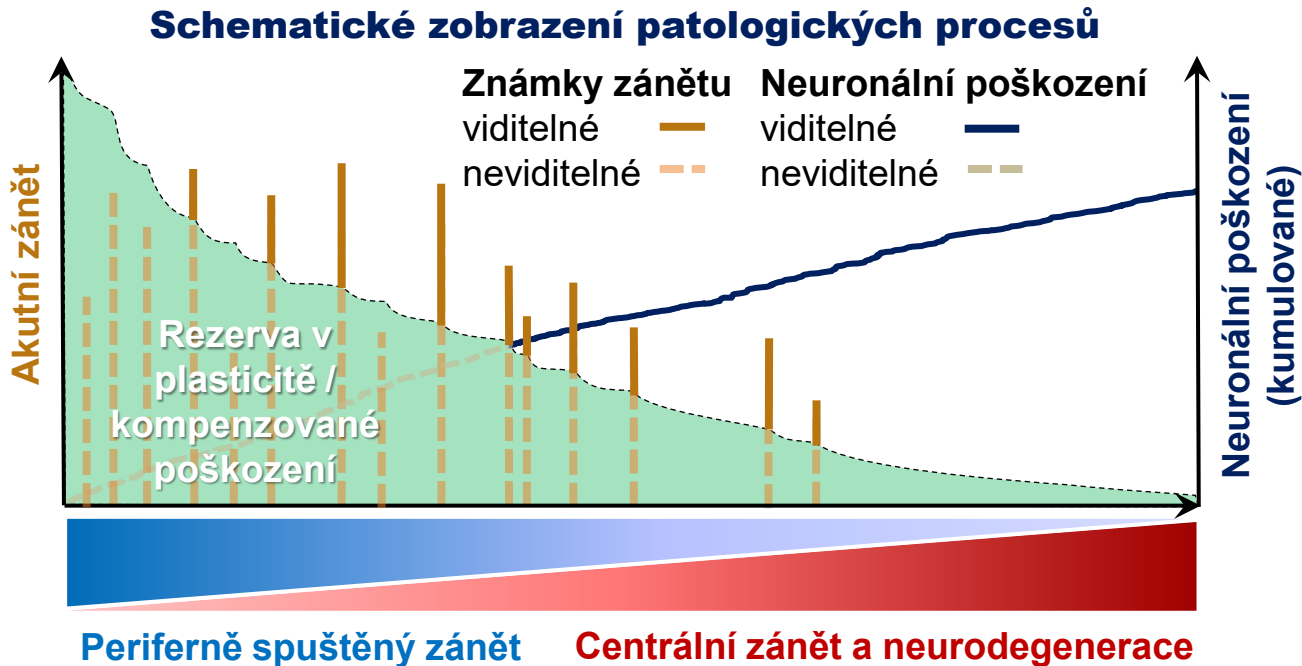
22 Oct
2013



Patologie RS se mění v čase



Co je na RS matoucí: klinicky viditelné a neviditelné projevy

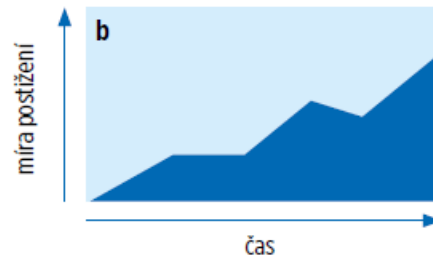
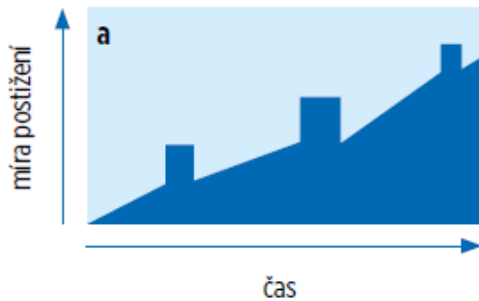
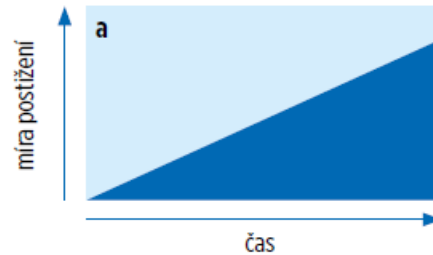
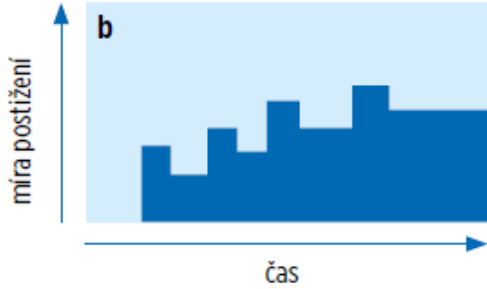
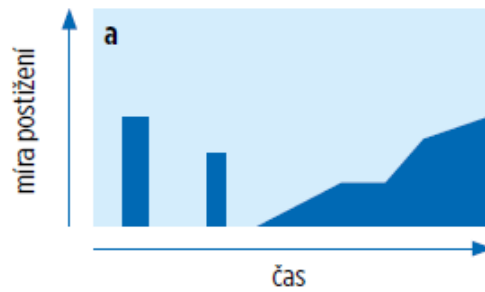
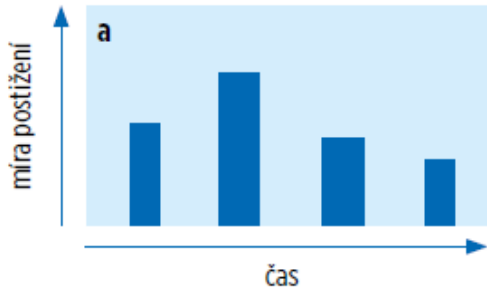


Redukce zánětu šetří potenciál rezervy v plasticitě a redukuje neuronální poškození

Dendrou et al., Nat. Rev. Immunol, 2015; Giovannoni et al., Mult.Scler. Relat. Disord., 2016; Sandroff et al., J Neurol., 2016; Baecher-Allan et al., Neuron, 2018



Typy průběhu RS: arbitrární dělení



Remitentní →
Sekundárně progresivní

Primárně progresivní

Progredující relabující

2013 Lublin:
CIS, RR RS s aktivitou,
bez aktivity

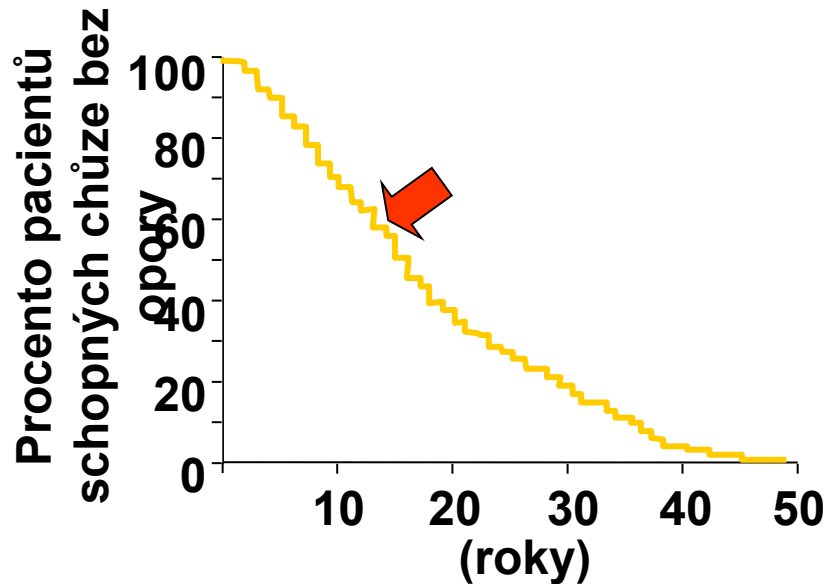
Progresivní:

- aktivní s progresí
- aktivní bez progresie
- neaktivní s progresí
- neaktivní bez progresie

Progrese neléčené RS

Přirozený průběh RS – Doba do EDSS 6
(n=902)

Konverze v
progresivní RS



Trvání RS v letech	%
1–5	12.1
6–10	41.3
11–15	57.6
16–25	65.6
26+	88.9

Adapted by permission of Oxford University Press from Weinshenker BG et al. *Brain*. 1989;112:133-146.

Léčba RS

- Akutní
- Dlouhodobá imunomodulační – cílem je likvidace aktivity nemoci – NEDA koncept (no evidence of disease activity)
- Léčba primární a sekundární progresse
- Symptomatická
- Režimová a lifestylová doporučení (to maximize Brain Health)

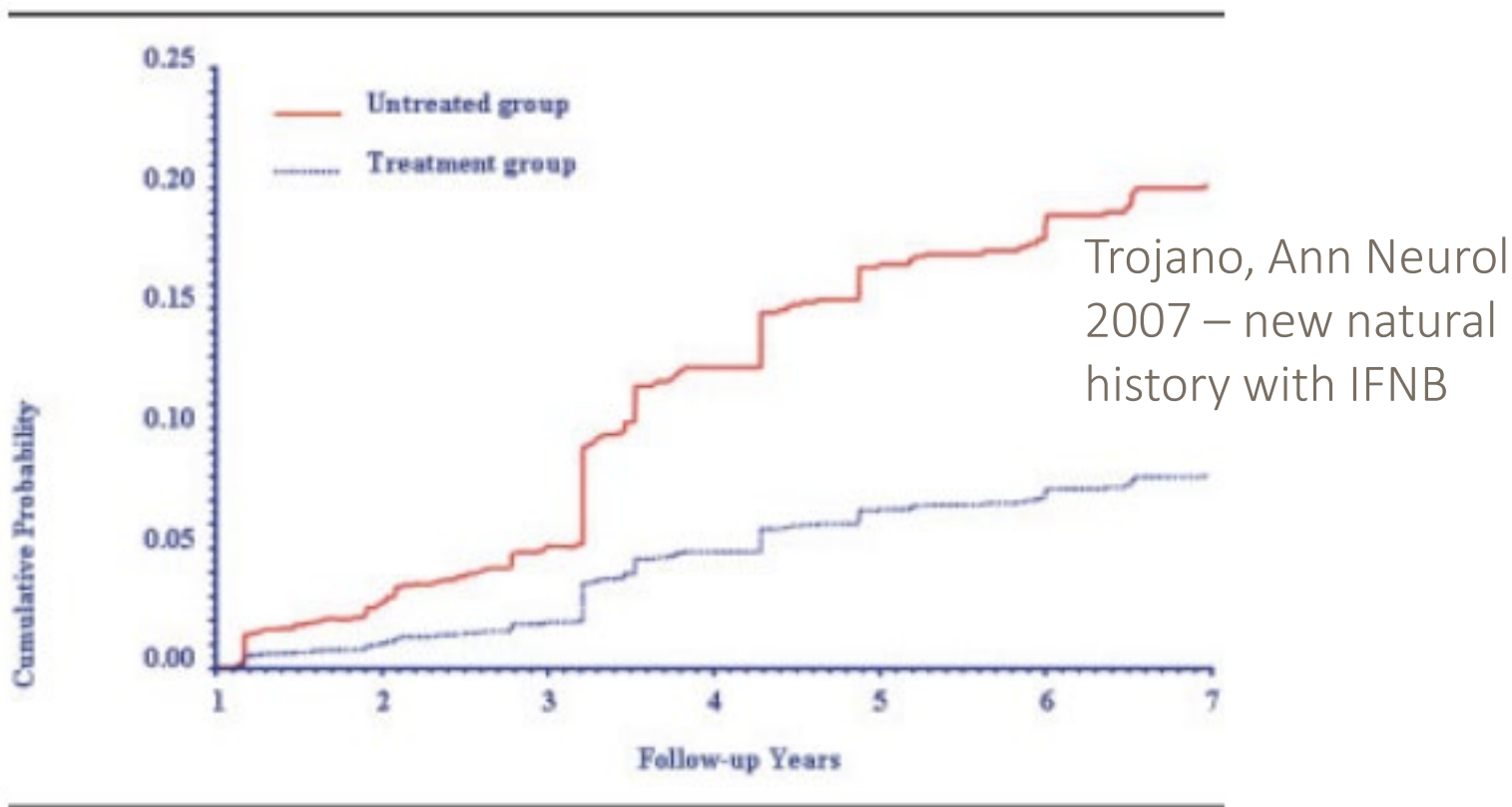


Pacient s první atakou RS v ČR (CIS – klinicky izolovaný syndrom)

- Dokončení diagnostiky: MR, vyšetření mozkomíšního moku na oligoklonální pásy
- Diferenciální diagnostika v případě nejasných nálezů nebo klinického podezření
- Podání 3 g methylprednisolonu
- Odeslání pacienta do RS centra k zahájení léčby léky ovlivňujícími průběh onemocnění „disease modifying drugs“ (dle vládního nařízení do 4 týdnů po potvrzení diagnózy suspektní z vývoje do RS)
- Zahájení terapie DMD v RS centru



Mohou léky první volby oddálit invalidizaci? Změnit přirozený průběh choroby?



Věk dosažení EDSS 4 – posunut o 4,6 roku
Věk dosažení EDSS 6 – posunut o 11,7 roku



Současný cíl léčby:

Koncept nulové tolerance v léčbě

NEDA – no evidence of disease activity

- Každé nové zánětlivé ložisko na MR představuje další ničení tkáně CNS, stejně jako každý relaps či progresse invalidity
- 2009 vznikl koncept “disease free” (no evidence of disease activity, NEDA)
- 2011 se začalo mluvit o klinickém zlepšení

vše však závisí na stadiu choroby, kdy je léčba zahájena

Havrdova E et al. Lancet Neurol 2009



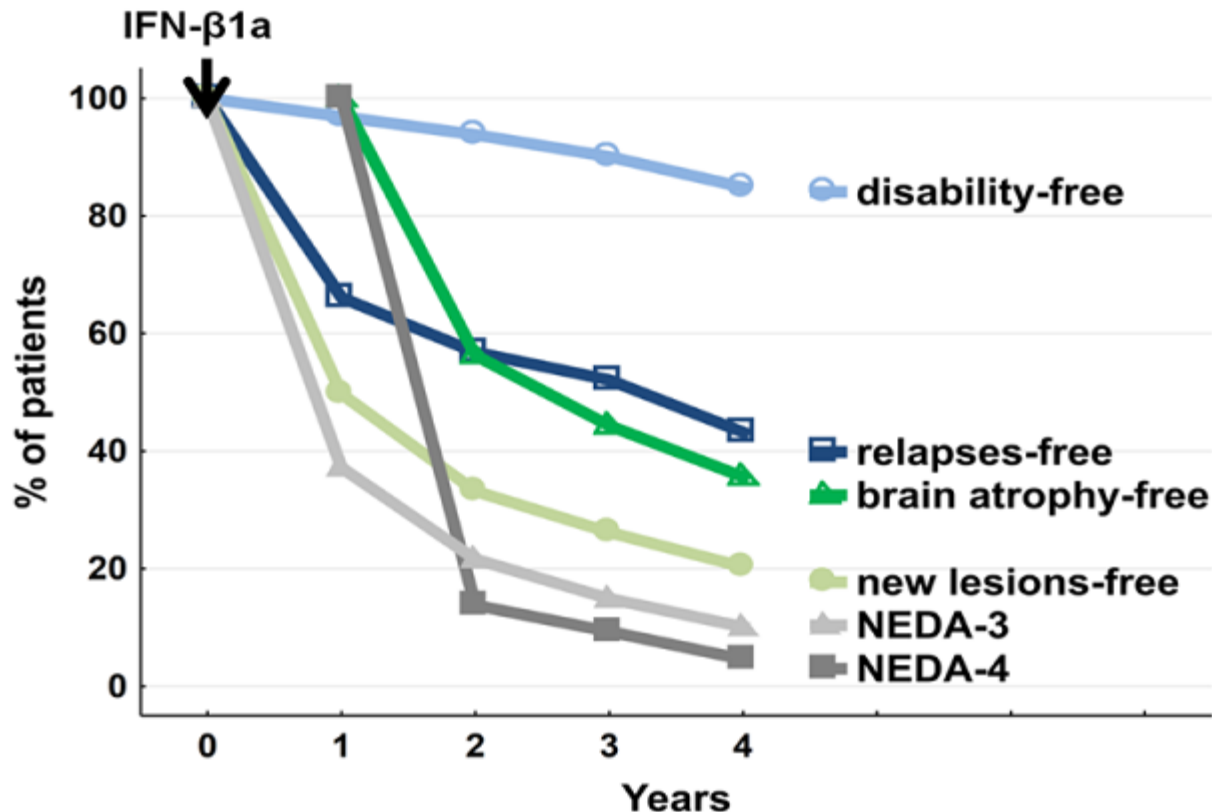
NEDA 3 – pacient bez relapsů, progresse invalidity a aktivity na MR

Natalizumab:
37%
versus
7% placebo



Počet pacientů splňujících NEDA se během doby snižuje

Figure 2. Percentages of patients with no evidence of disease activity.



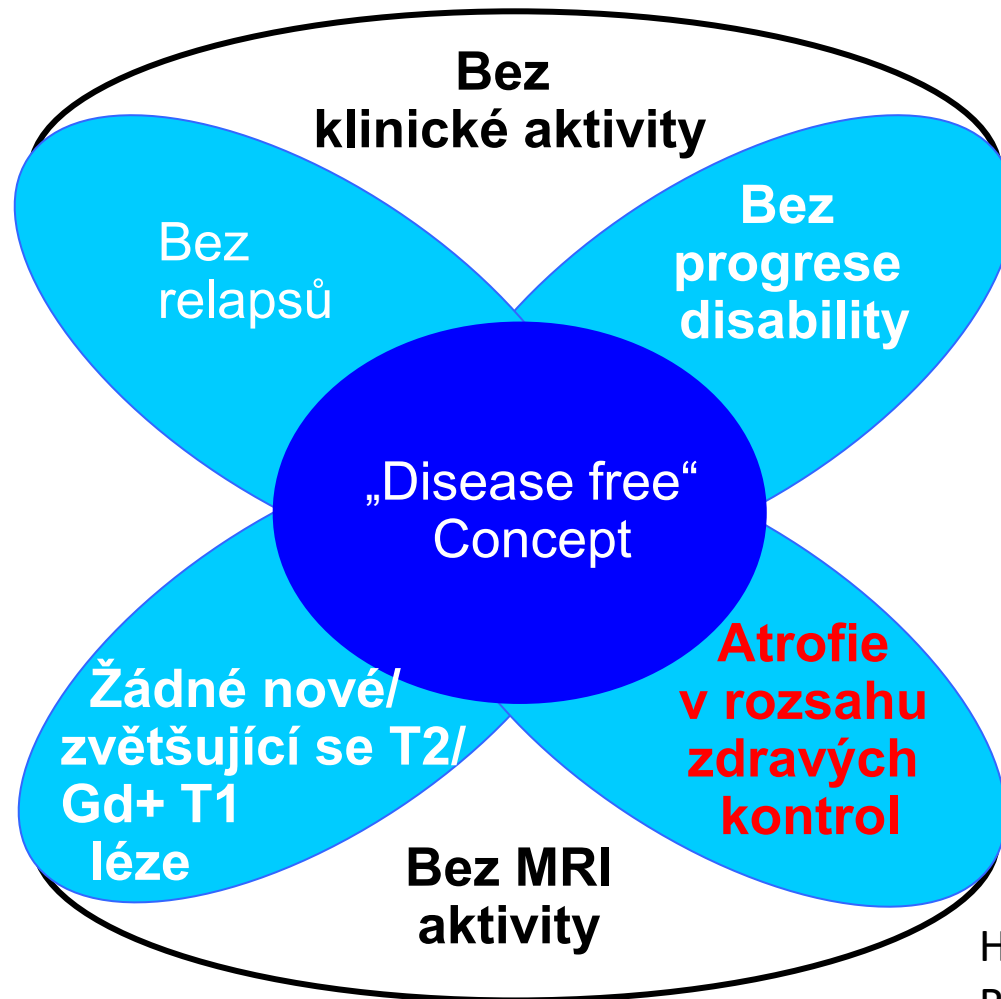
SET Study
210 CIS pts (MRI + OCBs)

All started IFNB-1a i.m.
within 4 months from
symptoms onset

Table 2. Percentages of patients with no evidence of disease activity.



NEDA - 4



Havrdová E. et al.
Roztroušená skleróza,
Mladá Fronta 2013



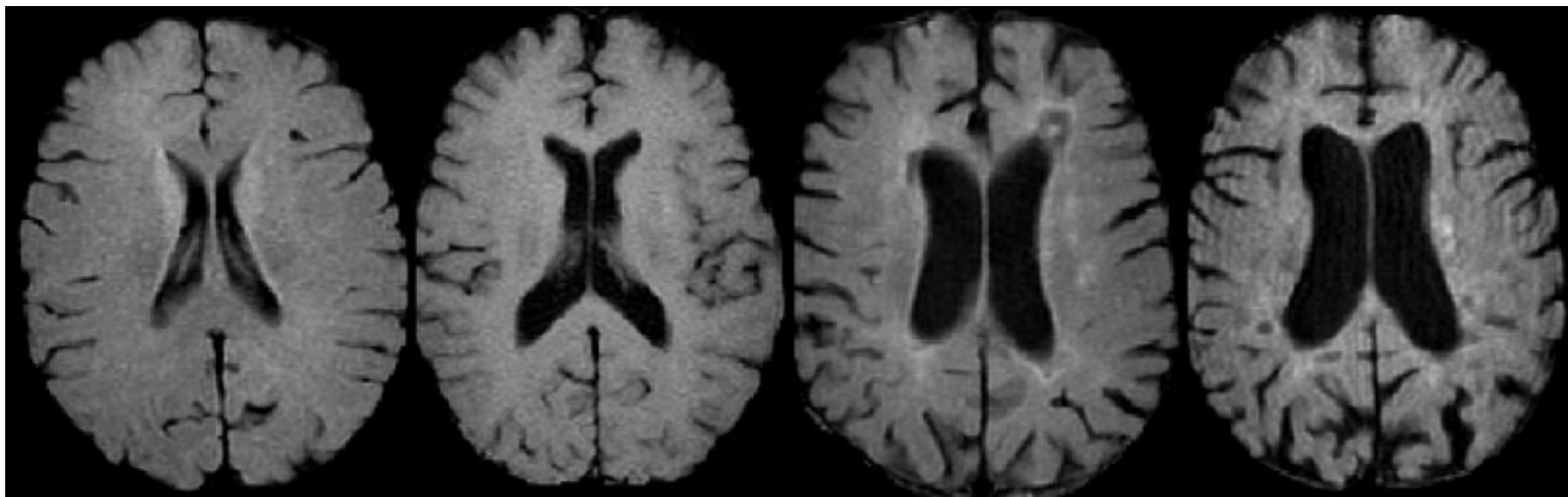
Výsledek zánětu: atrofie CNS

Healthy control

RRMS

RRMS

SPMS



EDSS score 1.5
Disease duration:
5 years

EDSS score 4.0
Disease duration:
10 years

EDSS score 6.5
Disease duration:
18 years



Ztráta mozkové tkáně

- Koreluje s mírou invalidity
- Koreluje s mírou kognitivních změn
- Je závislá na předchozím zánětu
- Je ovlivnitelná jen včasným snížením zánětu

X

- Rutinně obtížně měřitelná (běžná populace ztrácí 0,1 – 0,3% mozku ročně, pacient s RS více než 0,4%), měření je závislé na hydrataci, cirkadiálních rytmech, protizánětlivé léčbě (pseudoatrofie)



Léky s vyšším účinkem

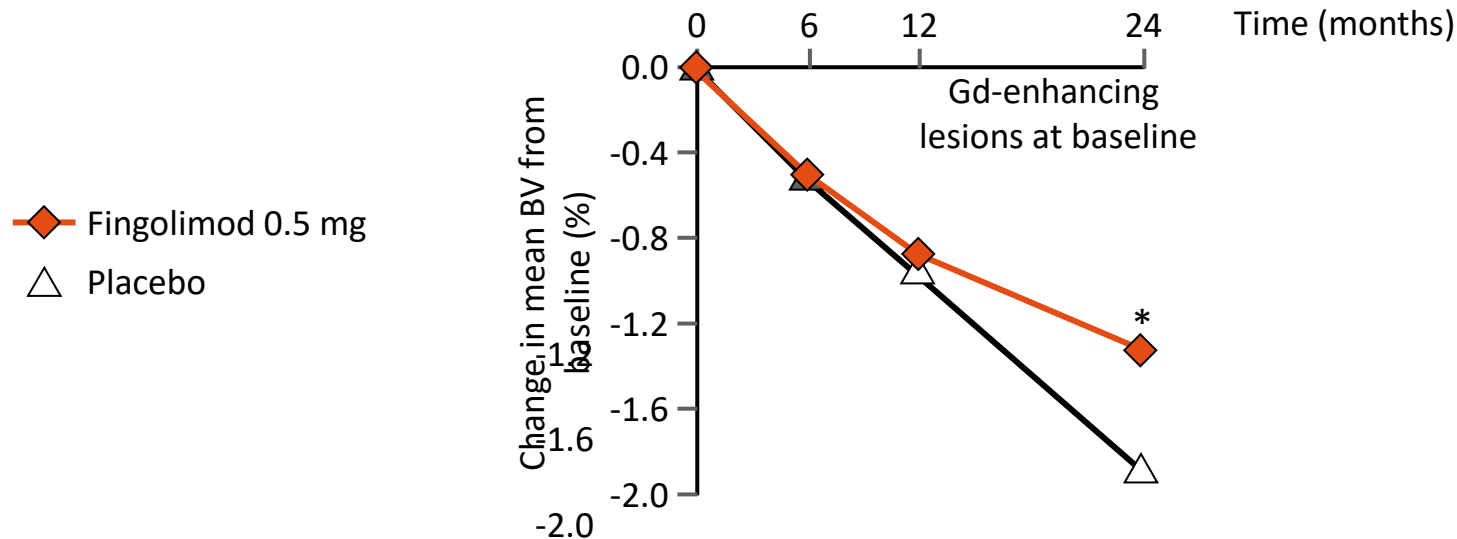
- Fingolimod, ponesimod, ozanimod
- Natalizumab

- Alemtuzumab
- Cladribine
- Ocrelizumab, ofatumumab

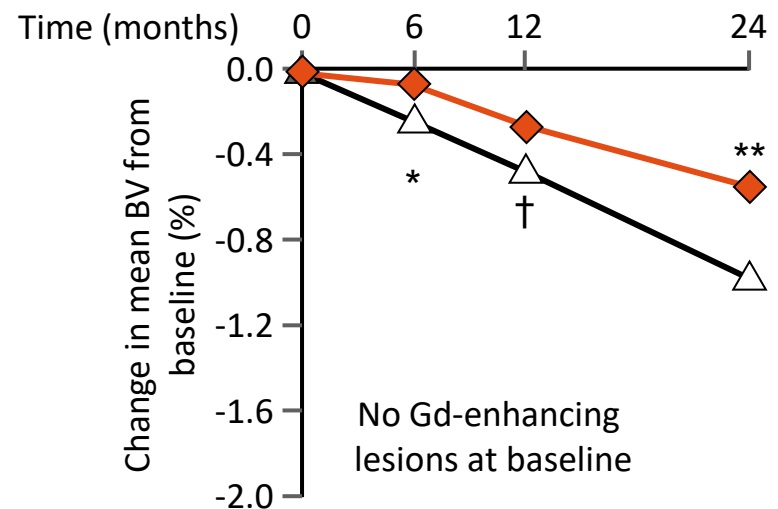
- Ocrelizumab, siponimod



Fingolimod: Vývoj atrofie v závislosti na míře iniciálního zánětu: Studie FREEDOMS – 2letá data

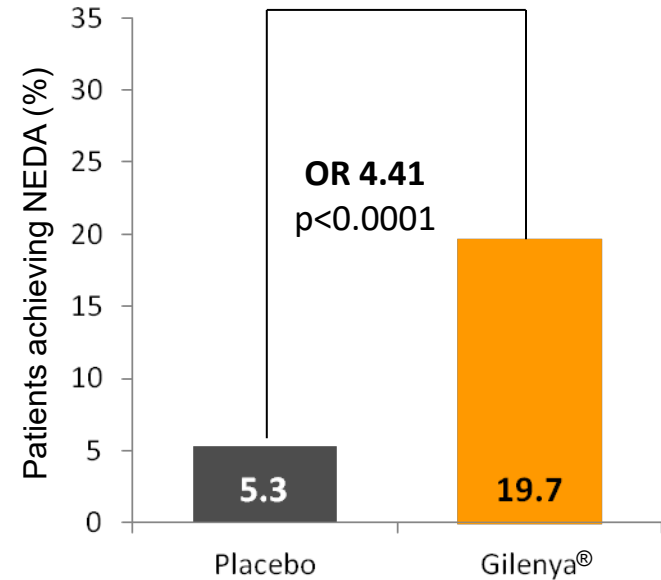
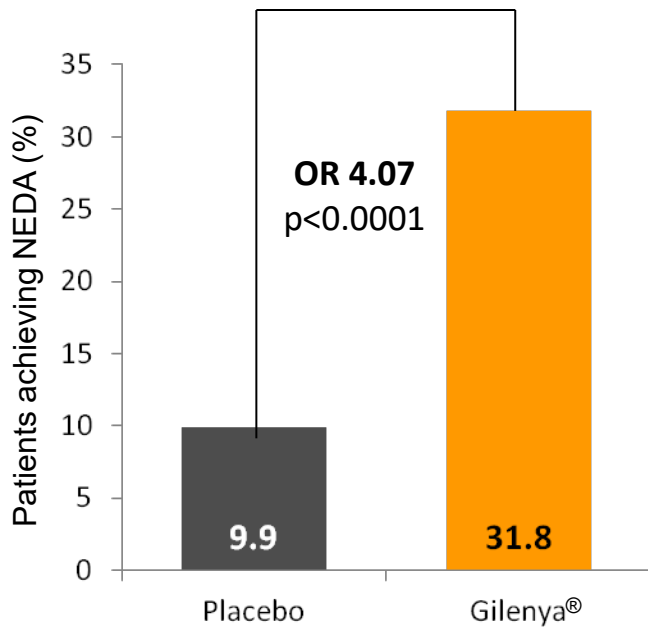


Atrofie se zpomalila v obou skupinách, ale u pac. bez iniciální Gd+ léze se její rychlost normalizovala již po 6 měsících



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs placebo; †p = 0.061 vs placebo; p-values are for comparisons over Months 0-6, Months 0-12, Months 0-24; patient numbers at baseline were 425 (n = 161 with Gd-enhancing lesions; n = 263 without Gd-enhancing lesions) and 418 (n = 154; n = 262) for fingolimod 0.5 mg and placebo, respectively; Gd, gadolinium; Radue E *et al.* Poster P05.064 presented at AAN 2011

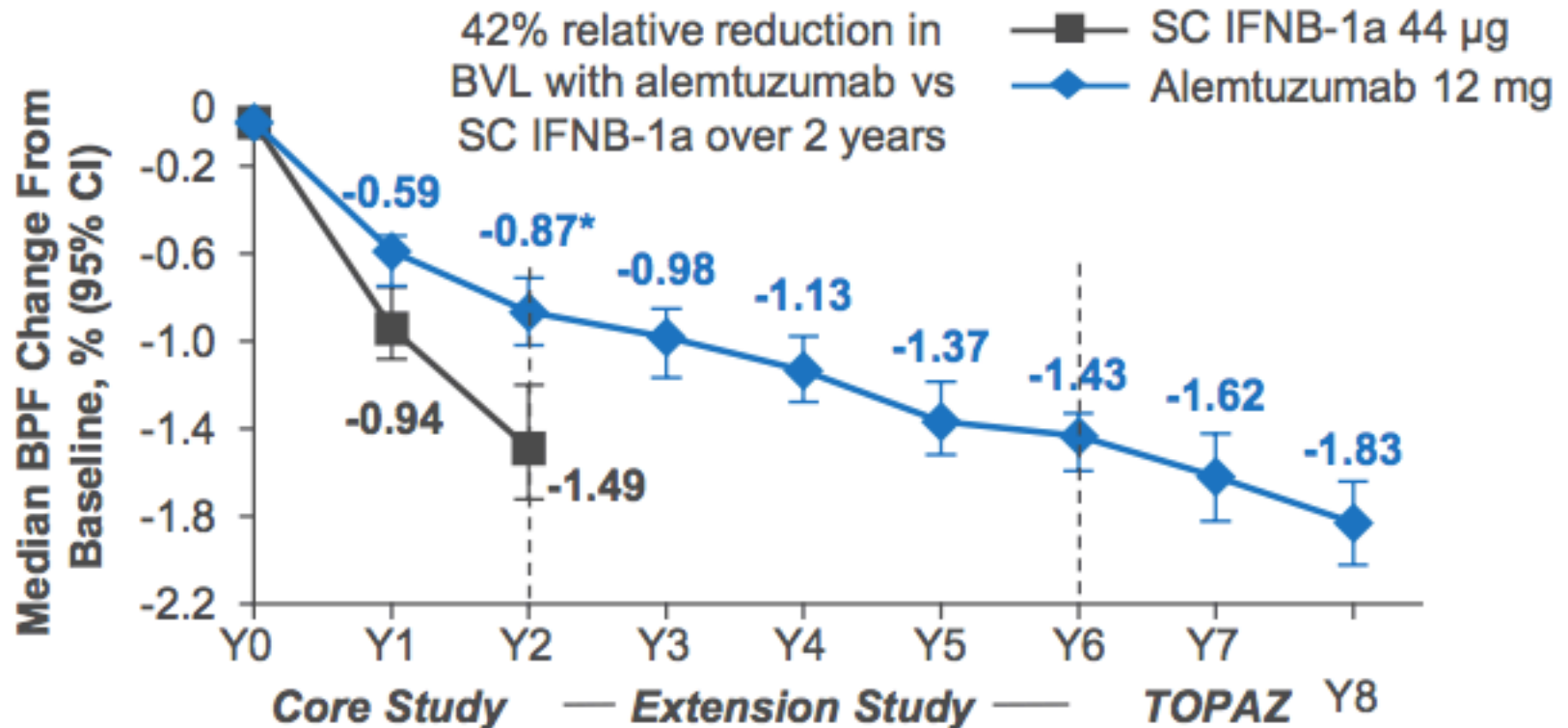
Fingolimod a NEDA-3 a NEDA-4



Kappos, L, et al. Presented atECTRIMS 2014, 10-13 September. Boston, USA (Presentation FC1.5)



Dlouhodobý vliv alemtuzumabu na vývoj atrofie mozku u RS



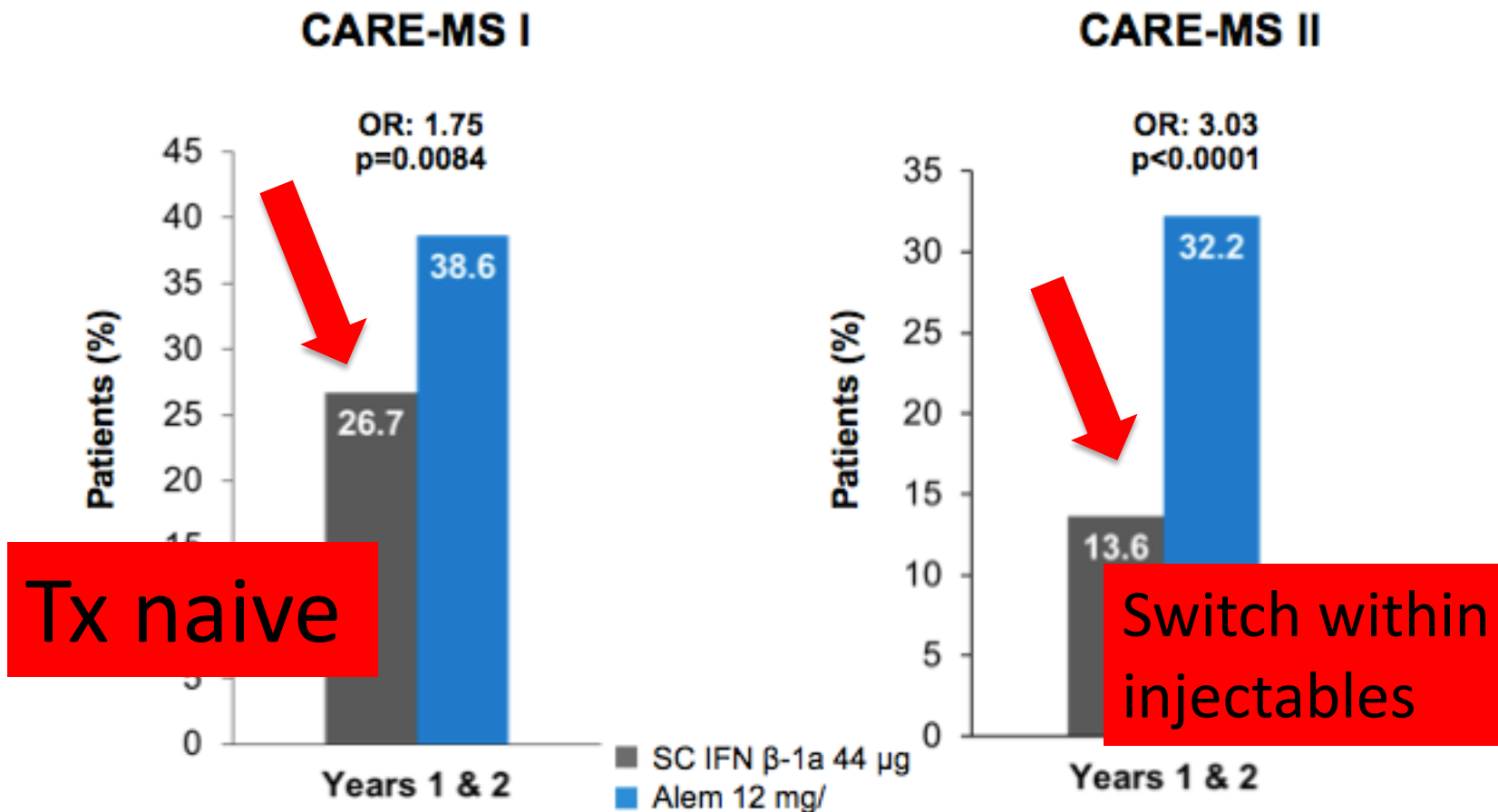
BPF=brain parenchymal fraction

*Alemtuzumab vs SC IFNB-1a, $P < 0.0001$ (based on ranked ANCOVA); Distribution-free estimates were obtained for the CI of the median; Blinded scans were read at Cleveland Clinic (Cleveland, OH, USA)



Dosažení NEDA - 3 pomocí IFNB a alemtuzumabu

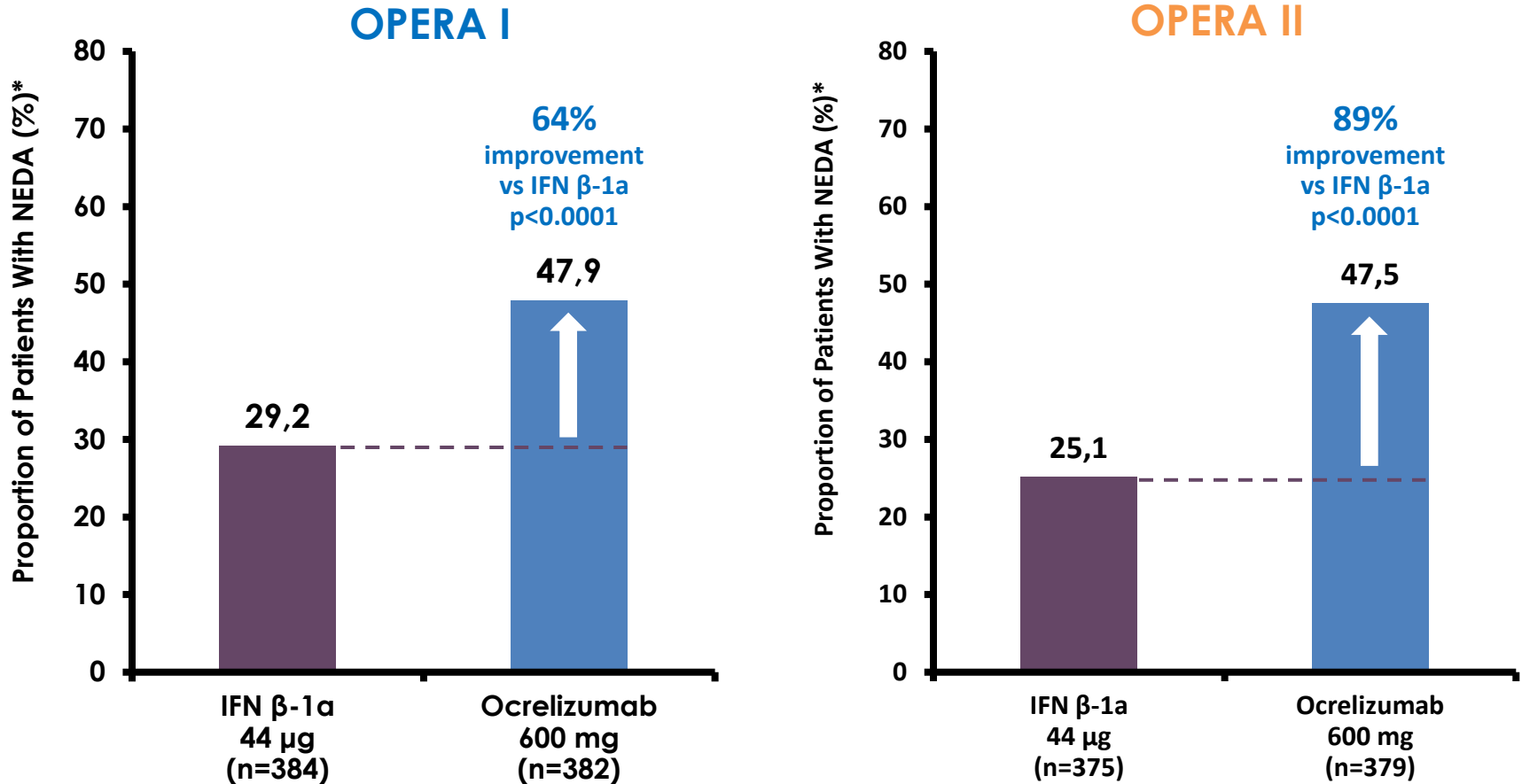
Indirect evidence



OCRELIZUMAB: OPERA I and OPERA II Exploratory

Endpoint:

Proportion of Patients With NEDA



NEDA is defined as: no protocol-defined relapses, no CDP events, no new or enlarging T2 lesions, and no Gd-enhancing T1 lesions

ITT

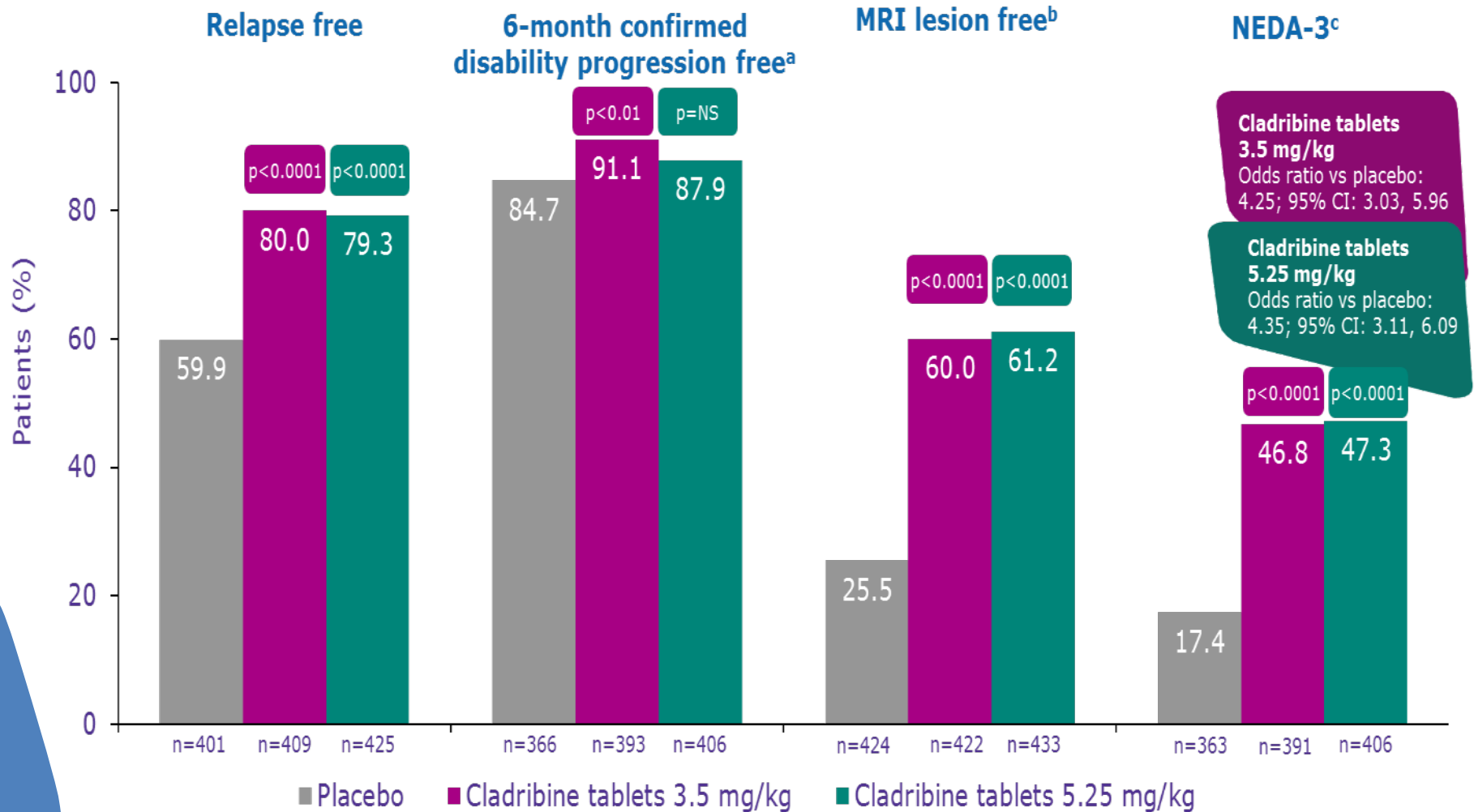
*Compared using the Cochran–Mantel–Haenszel test stratified by geographic region (US vs ROW) and baseline EDSS score (<4.0 vs \geq 4.0).

EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd⁺, gadolinium enhancing; IFN, interferon; ROW, rest of the world.

Hauser SL, et al. ECTRIMS 2015; 7-10 October 2015, Barcelona, Spain. Platform presentation 190.

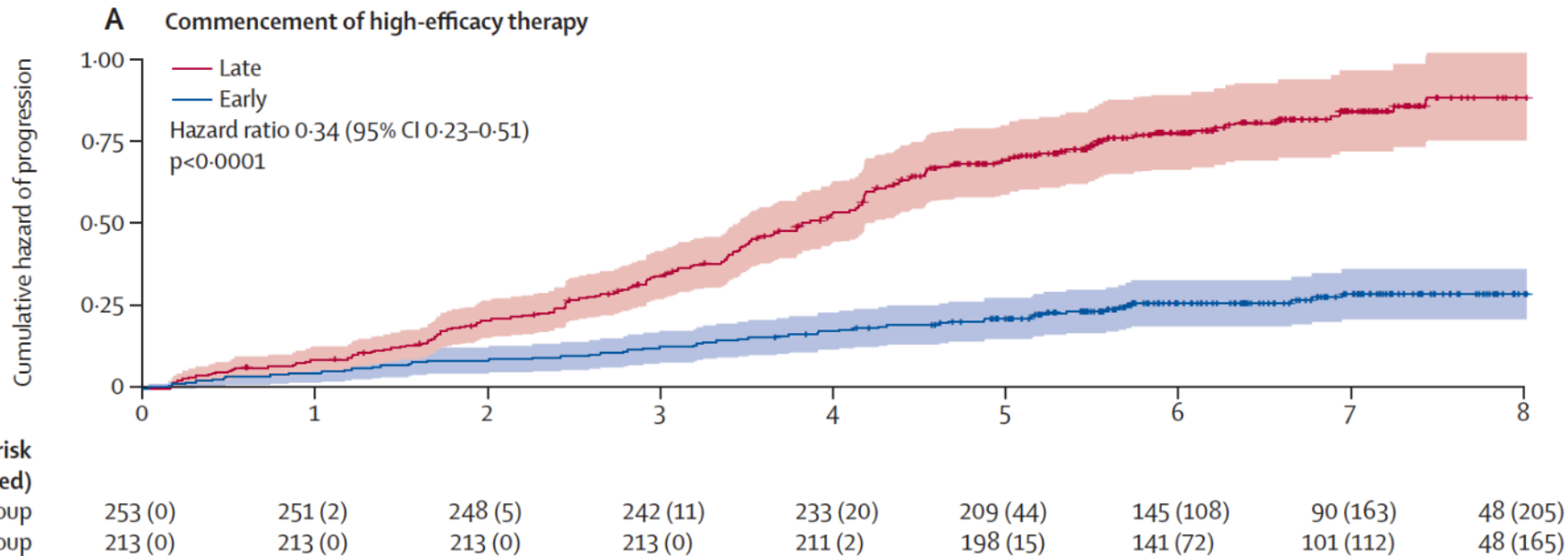
CLADRIBIN

CLARITY: Significant increase in proportion of patients with NEDA-3



^aProgression free was defined as having no 6-month sustained change in EDSS score. ^bMRI lesion activity free was defined as having no new T1 Gd+ lesions and no active T2 lesions on cranial MRI. ^cNEDA-3 was defined as having no relapses, no 6-month sustained change in EDSS score, no new T1 Gd+ lesions and no active T2 lesions. *Post hoc* analysis. EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd+, gadolinium-enhancing; MRI, magnetic resonance imaging; NEDA, no evidence of disease activity; NS, not significant. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329–37.

Nový trend: vysoce efektivní léčba od začátku (HET – high efficacy therapy)



I v ČR již možný od začátku nemocni ocrelizumab, ofatumumab, ponesimod, ozanimod, kladribin



Sekvence léčby

- Faktory, které musíme brát v úvahu:
 - Aktivita onemocnění
 - Nežádoucí účinky předchozí a plánované léčby
 - Kumulativní efekt nežádoucích účinků (lymfopenie)
 - Další rizikové faktory (PML – anti JCV status, imunodeficit, hypogamaglobulinemie, časté infekce, jaterní poškození)
- Důležitost sběru dat v registrech (např. švédský registr ukázal bezpečnost a efektivitu antiCD20 po natalizumabu)



Progresivní RS

- Zasahujeme v době, kdy je již přítomná ztráta neuronů
- Zánět je již kompartmentalizován
- Schopnost prekursorů oligodendrocytů tvořit nový myelin je vyčerpána
- Neurony a jejich mitochondrie jsou energeticky vyčerpány ⇨
- **Nelze očekávat sílu efektu jako u RR RS v časně fázi choroby**



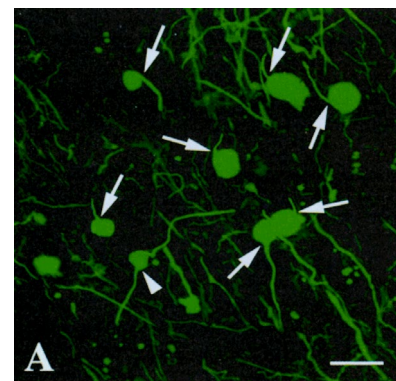
Mechanismy progresu

- Akumulace neuroaxonální ztráty v dlouhodobém zánětlivém prostředí CNS (adaptivní i vrozená imunita)
- Relativní dysbalance mezi poškozením, opravou a funkční mozkovou rezervou
- Kritický pro jak patologický tak klinický výsledek je T a B buňkami zprostředkovaný kompartmentalizovaný zánět v leptomeningách a v parenchymu + účast glie na tomto celoživotním zánětlivém poškození



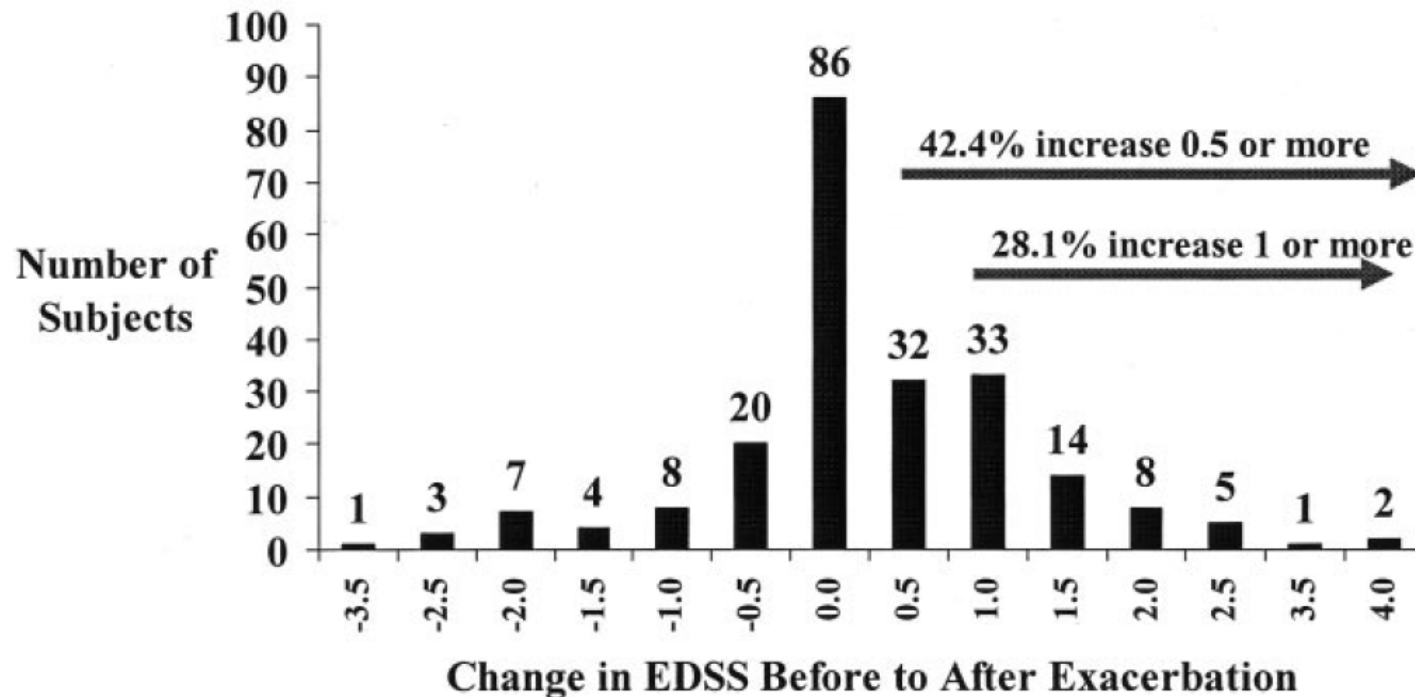
Vývoj představy o patogenezi

- Zánětlivá léze – demyelinizace (**akutní ataka**) – demyelinizovaný axon obnoví vedení za cenu velkých energetických nároků (**remise**) – ty po čase vyčerpají mitochondrie – axon hyne – hyne i neuron (**progrese, atrofie CNS**)
- Akutní transekce axonů v zánětlivém ložisku
- Kompartmentalizace zánětu
- Vyhasnutí zánětu (burn out)
- Neurodegenerace + procesy stárnutí



Akumulace disability závislá na relapsech (Relapse associated worsening, RAW)

První klinické studie s DMT: snížení počtu relapsů, žádný vliv na disability
Pochybnosti: je tedy léčba k něčemu?



Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1528-32.



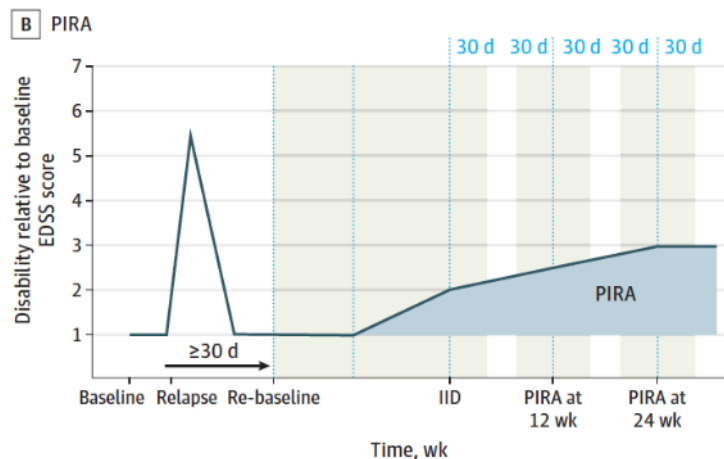
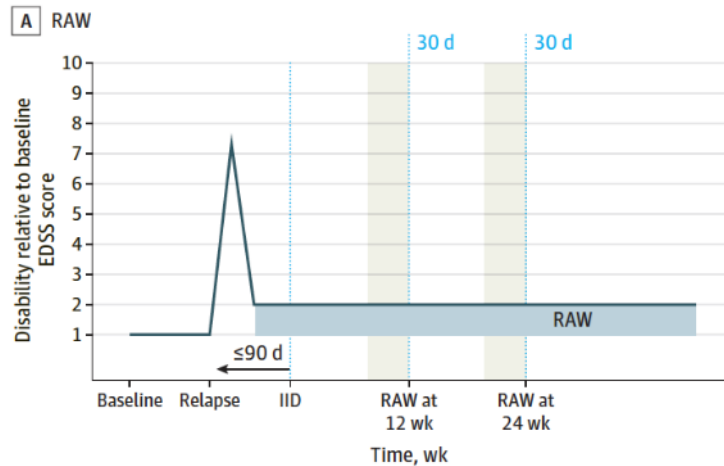
Silent progression

- Přes léčbu 1. linií disability pokračovala, ačkoli pomaleji
- I v nízkých stadiích EDSS a přes nepřítomnost relapsů se pacienti necítili vždy stabilizovaní tak, jak je viděl neurolog a plíživě se zhoršovali
- EPIC-MS Study: Při 10letém sledování se více než polovina pacientů zhoršila v EDSS
- Byla nalezena souvislost s **progresí atrofie mozku**

Cree B et al. Ann Neurol 2019



RAW a PIRA – progression independent of relapse activity



Analýza studií OPERA

- 17% RAW
- 78-88% PIRA
- 4,4% RAW + PIRA

„indicates underlying progression in this typical RMS population“

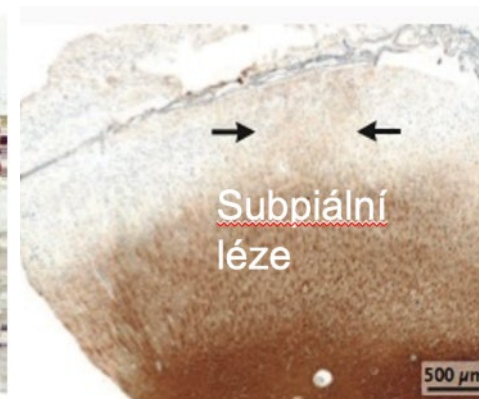
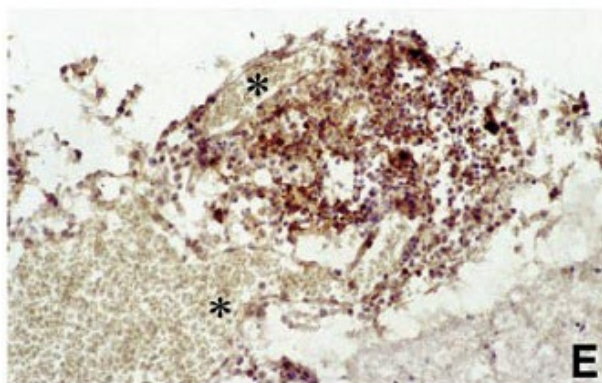
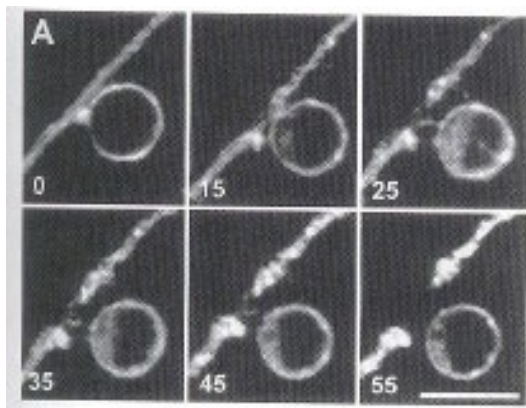
= **Výzva klinickému rozlišování relabujících a progresivní RS**

Kappos L et al. JAMA Neurol 2020



Vývoj představy o patogenezi

- Neurodegenerativní procesy jdou ruku v ruce se zánětem od počátku choroby (prodromálního stadia)
- Axony jsou ničeny už v akutní lézi, ne až po dlouhé době demyelinizace
- Přispívají k tomu B lymfocytární folikuly na meningách

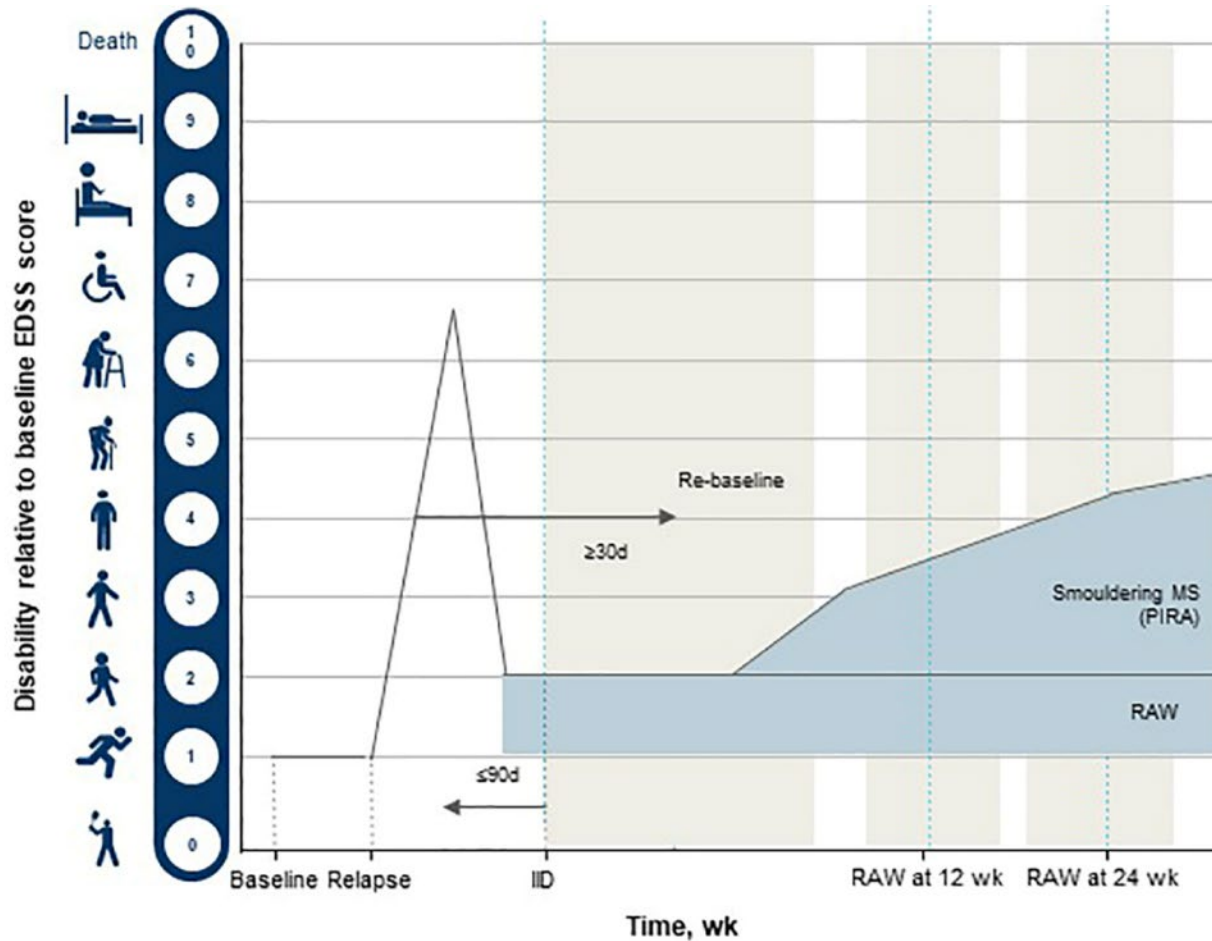


Serafini et al. Brain Pathol. 2004 Apr;14(2):164-74

Frischer JM et al. Brain 2009: 132; 1175–1189

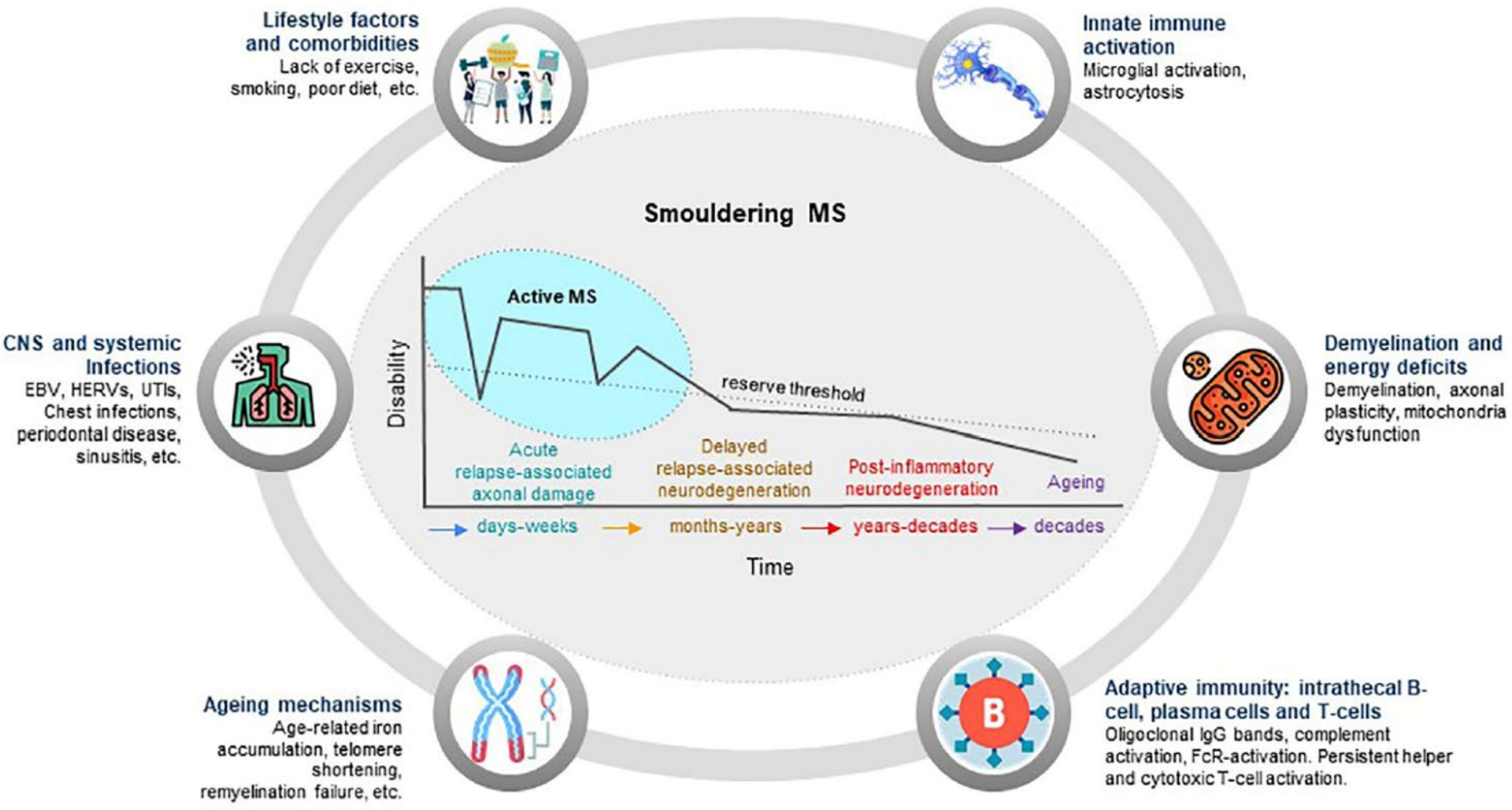


Doutnající RS



Giovannoni G et al.
 Ther Adv Neurol
 Disord. 2022 Jan
 25;15:175628642110
 66751.





Když ale k progresi dojde...

- Umíme ji včas diagnostikovat?
- Posloucháme pacienta při kontrole? (Pacient totiž ví:
- Běžné denní činnosti trvají déle, nedoběhne autobus, potřebuje více přestávek v práci, není kognitivně výkonný (ztrácí pozici v zaměstnání), nezvládá práci a rodinu, práci a hobby, potřebuje delší odpočinek, aby nabral sílu...)
- Pokud odkládáme změnu léčby na EDSS 6,5.... Už nepomůžeme...
- 77% pacientů má rozpoznatelnou progresi při EDSS 3
- 70% pacientů je diagnostikováno s EDSS \geq 6,0



Natural history findings



Up to **40% of patients** with RRMS transition to **SPMS** within **6–10 years** of disease onset^{1,2}



The **probability** of developing SPMS **increases proportionately** over time
Doubles at 10 years, quadruples at 20 years¹



Once initiated, progression rate is **independent** of the **total number of previous relapses**^{3–5}



Factors such as **male sex**,⁶ **motor symptoms at onset**,⁶ **large number of cortical lesions at onset**,⁷ **higher number of relapses** within first 2 years after onset⁴ and **fewer total relapses during RRMS**¹ are associated with a **higher probability of, or shorter transition time to, SPMS**

RRMS, relapsing–remitting MS; SPMS, secondary progressive MS

1. Scalfari A et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 2. Rovaris M et al. *Lancet Neurol* 2006;

3. Kremenchutzky M et al. *Brain* 2006; 4. Scalfari A et al. *Brain* 2010;

5. Confavreux C et al. *N Engl J Med* 2000; 6. Koch M et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 7. Scalfari A et al. *Neurology* 2018



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Můžeme detekovat doutnající RS klinicky?



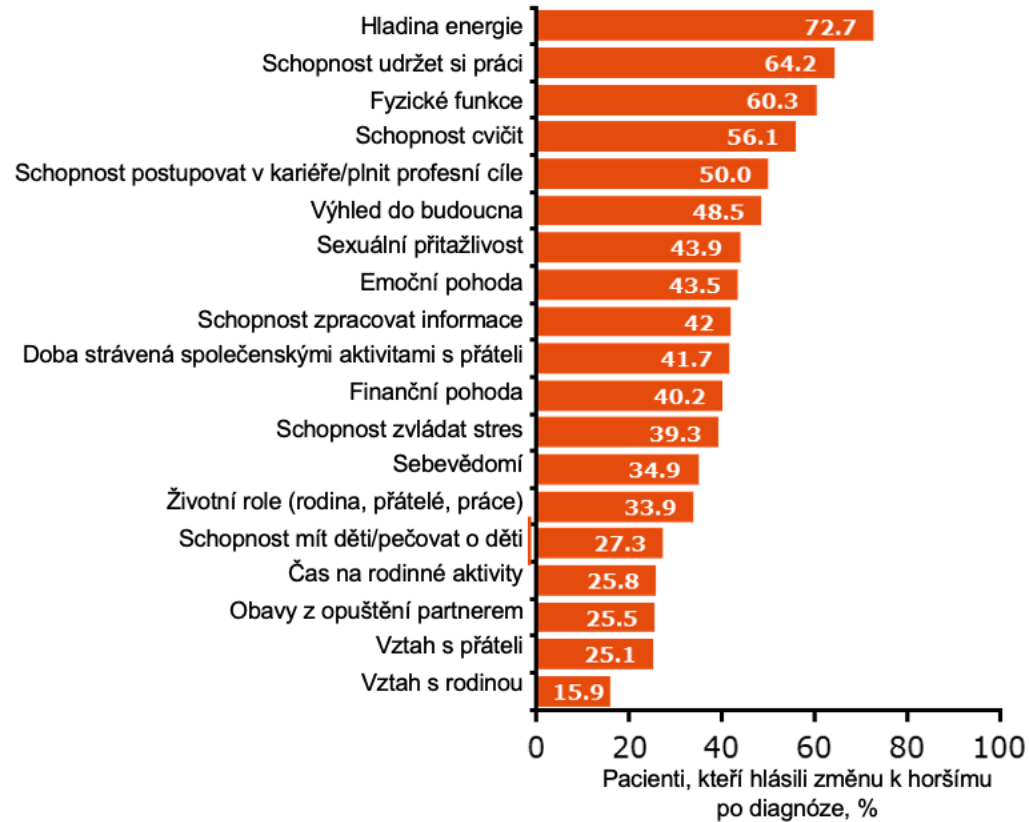
Jak se vám doma daří?

Já myslím, že je všechno v pořádku, **ale moje rodina by vám řekla něco jiného.** Doma si stěžují, že už s nimi nechci tolik chodit nakupovat nebo hlídat děti.



- Hypotetická tvrzení pacientů.
- Obrázek upraven podle: Bass AD, et al. *Int J MS Care* 2020;22:158-64.

Zhoršující faktory od diagnózy relabující remitující RS (globální průzkum vsMS, N=1075)

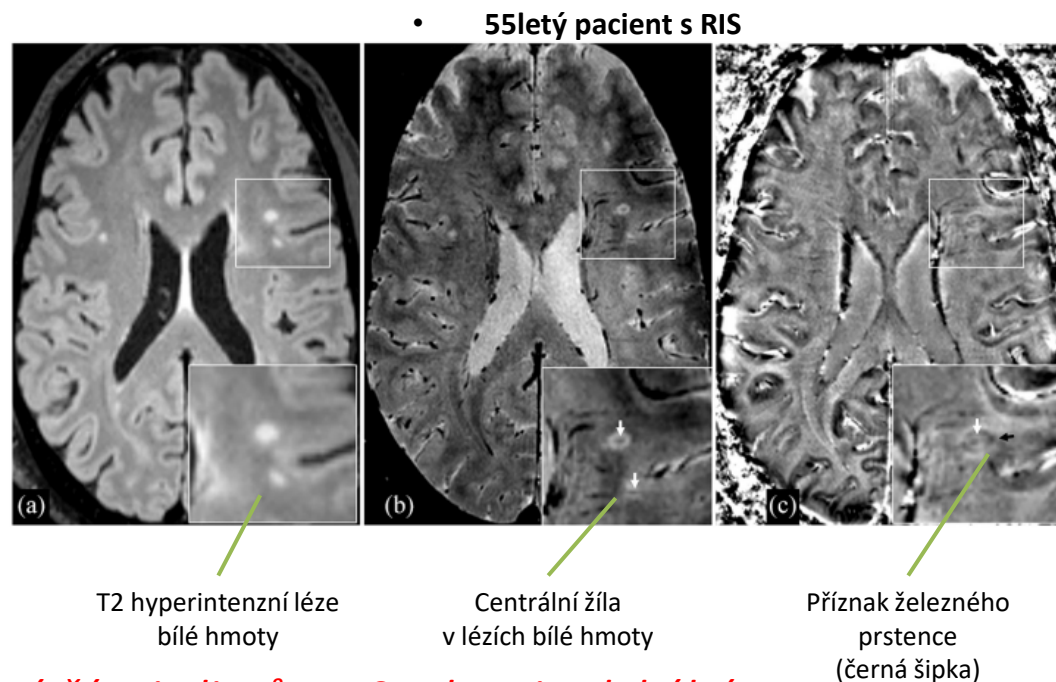


4.



Kognitivní poruchy a chronické aktivní léze jsou pozorovány i u pacientů s RIS

- Studie hodnotila kohortu 27 pacientů s RIS
- **Globální kognitivní porucha** byla pozorována u jedné **třetiny** (9/27) pacientů, a nejčastěji postižené domény byly rychlost zpracování a paměť
- Byly pozorovány vysoké podíly MRI biomarkerů (CVS + WML a PRL) svědčící o perivenózní demyelinizaci a chronickém zánětu



„Zjistili jsme, že podstatná část jedinců s RIS vykazuje globální kognitivní poruchu, přestože jsou zdánlivě neurologicky asymptomatictí a bez funkčních omezení“



Léčba progresivní RS

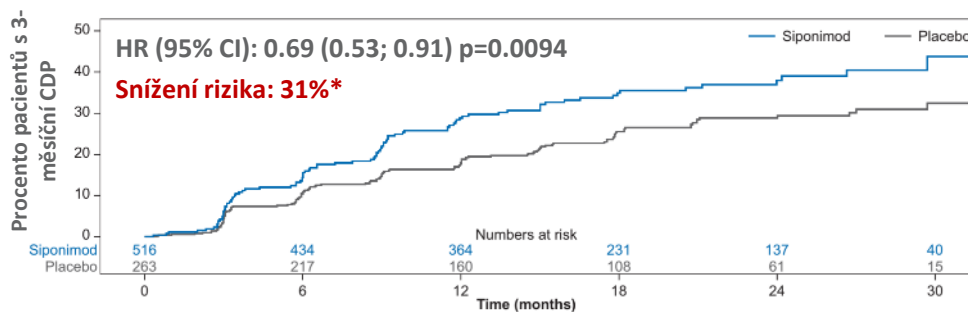
SIPONIMOD: Studie EXPAND - snížení rizika progresive disability u populace s aktivní SPMS (populace dle terapeutické indikace)

Aktivní
SPMS populace



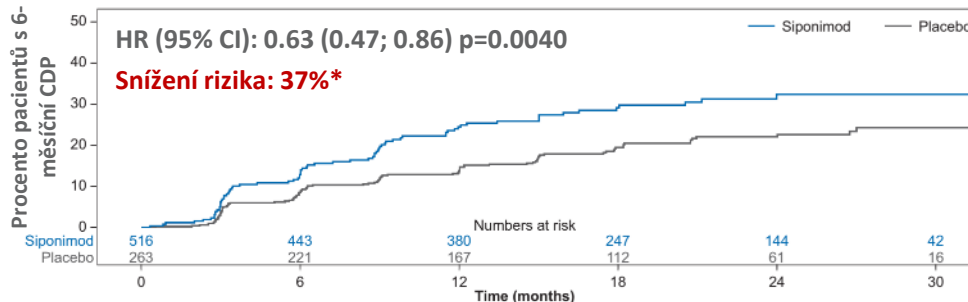
3 měsíční CDP

Čas do 3-m CDP vs.



6 měsíční CDP

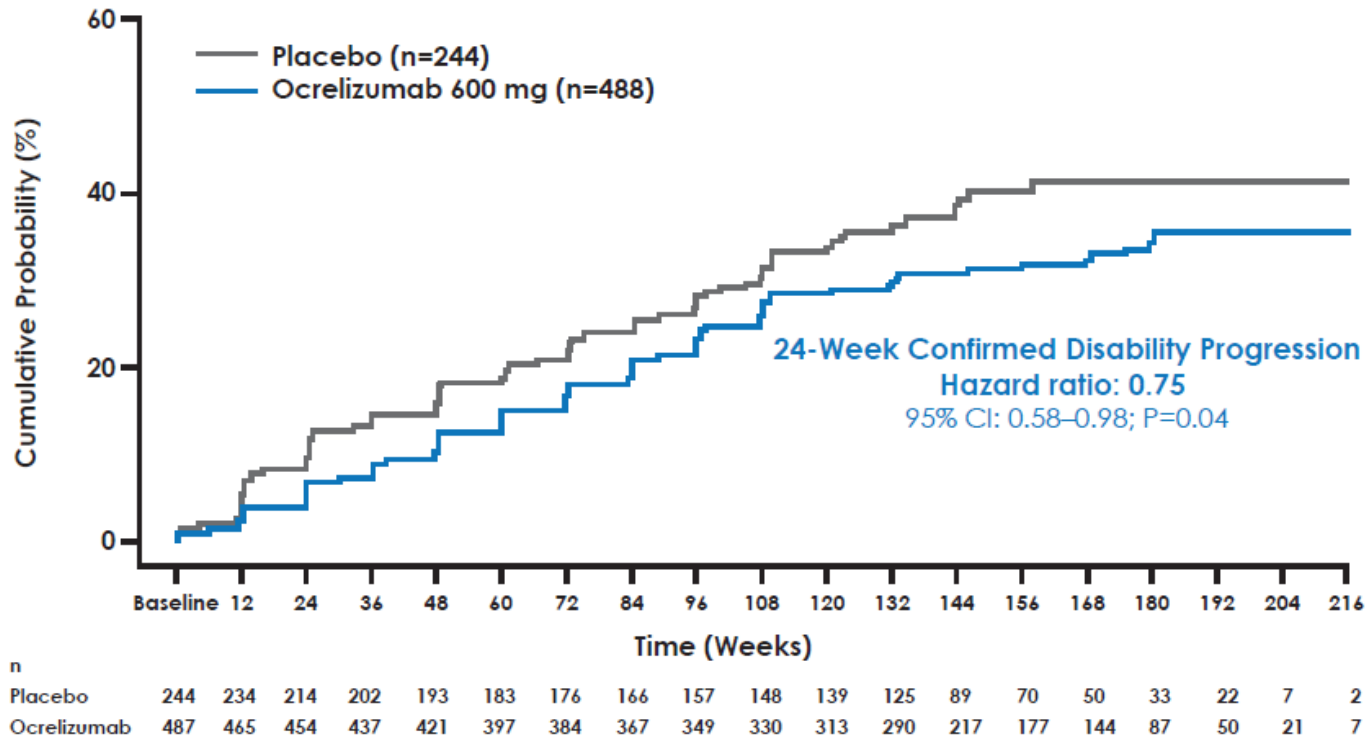
Čas do 6-m CDP vs. placebo*



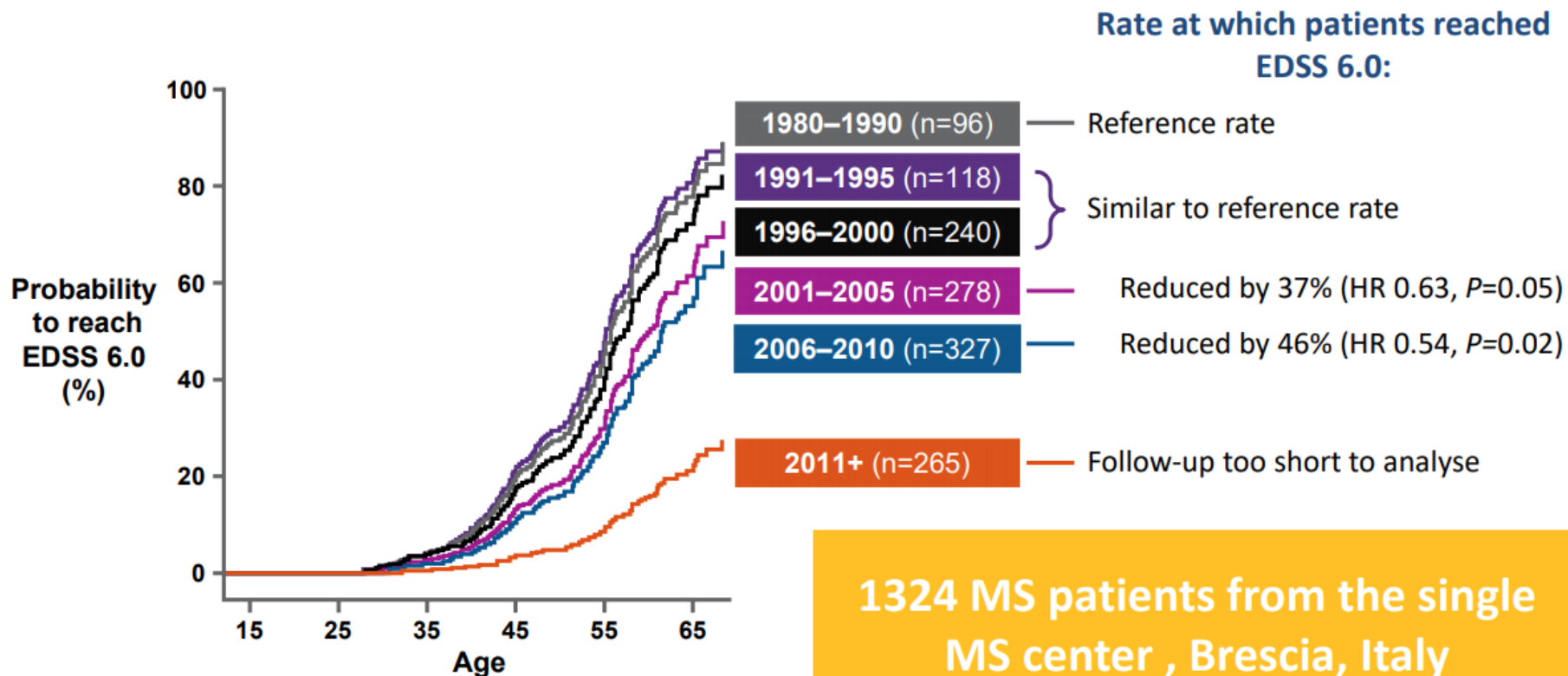
Léčba progresivní RS

OCRELIZUMAB: ORATORIO

Time to onset of 24-week CDP (secondary endpoint #1)



Došlo k ovlivnění přirozeného průběhu RS?



Capra, *Mult Scler*, 2017



Symptomatická léčba

- Spasticita
- Deprese, anxieta
- Sfinkterové a sexuální poruchy
- Bolest, obtěžující parestesie
- Režimová opatření: léčba infekcí, suplementace vit. D, nekouřit, péče o psychickou a fyzickou kondici, kognitivní trénink
- Komorbidity
- Vakcinace



Co může dělat pacient sám pro sebe: Brain health in MS – Zdraví mozku u RS

Správný životní styl může přispět k udržení co nejzdravějšího mozku



ECTRIMS 2015



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Změny životního stylu

- PŘESTAT KOUŘIT
- CVIČIT (jediné řešení únavy)
- Pečovat o svou duševní kondici (přijetí nemoci, nastavení hodnot, management stresu - má přímý vliv na MR)
- Minimalizovat alkohol a další látky poškozující CNS
- Hlídat váhu a stravu (omezit sůl, přidat probiotika, prebiotika)
- Vitamin D
- Hlásit nové příznaky včas (nepropásnout ataku)
- Léčit přidružené choroby včetně autoimunit (především štítná žláza)



Závěr

- RS se posunula mezi léčitelné choroby
- Vývoj léčby změnil za posledních 25 let přirozený průběh choroby a tvář choroby
- Efekt léčby závisí na včasnosti diagnostiky, zahájení léčby a její eskalaci, je-li třeba
- Pacient musí aktivně spolupracovat
- Hledají se faktory, proč toto úsilí není vždy úspěšné





Děkuji za
pozornost

Tým Centra pro demyelinizační onemocnění 1.LF UK a VFN Praha



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze