

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 (Selmaj 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