

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 klonny lymfocyty, 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 definítvej 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 trombocytopenia, 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.