

čilo v měření atrofie a změn v parenchymu, standardizované protokoly, například pro míšní vyšetření, dosud neexistují. Na kliniko-radiologickém paradoxu se podílí různé faktory, včetně mozkové rezervy a proporcí zánětlivých a degenerativních změn.

Léčba natalizumabem, založená na poznatcích o hematoencefalické bariéře, přinesla zásadní zlom. Již v roce 1992 byla prokázána schopnost blokovat průnik zánětlivých lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru pomocí protilátek proti adhezivním molekulám alfa-4 beta-1 integrinům. Tato monoklonální protilátka, později známá jako natalizumab, dosáhla v klinické studii AFFIRM významných výsledků (Polman et al., 2006). Snižila počet relapsů o 68 % ve srovnání s 30 % u interferonu beta a potlačila vznik nových lézí na MR o více než 80 %. U lézí vychytávajících gadolinium byla účinnost přes 90 %. Poprvé bylo možné detekovat dokonce zlepšení neurologického stavu – u pacientů s EDSS  $\geq 2,0$  bylo dosaženo 69% pravděpodobnosti zlepšení oproti placebo (HR = 1,69; 95% CI 1,16–2,45;  $p = 0,006$ ) (Phillips et al., 2011).

Tyto výsledky naznačily možnost u části pacientů na určitou dobu zastavit aktivitu nemoci. V roce 2009 byla proto provedena post-hoc analýza dat studie AFFIRM za účelem zhodnocení, zda natalizumab může zvýšit podíl pacientů bez známek aktivity nemoci (Havrdova et al., 2009). Tento koncept představoval první pokus o kvantifikaci remise u RS, analogický léčbě jiných zánětlivých onemocnění. Výsledky analýzy potvrdily, že natalizumab má potenciál dosažení remise u významného podílu pacientů, což znamenalo zásadní změnu v přístupu k léčbě RS.

Bylo nutno vytvořit kompozitní skóre, které by zahrnovalo parametry klinické i parametry radiologické aktivity a bylo použitelné v klinické praxi i v klinických studiích.

Toto kompozitní skóre jsme nazvali **nepřítomností aktivity nemoci** (původní název „disease activity free“). Je počítáno jako průnik nepřítomnosti relapsů, progresu, nových a gadolinium vychytávajících lézí. Název NEDA (No Evidence of Disease Activity) je pozdější, byl vytvořen z praktických důvodů.

Roztroušená skleróza je heterogenní onemocnění s různou klinickou a radiologickou aktivitou. Naše analýza byla omezena na po-

pulaci sledovanou ve studii s natalizumabem, kdy bylo ještě možné používat placebo, protože prvoliniové léky nebyly považovány za dostatečně účinné. Kompozitní skóre zahrnuje klinické a radiologické parametry, ale mohly by být samozřejmě přidány i další parametry, jako kognitivní funkce, atrofie mozku či hypointenzní léze. Naše práce však byla průkopnická a vyžadovala další ověření. Důležitým krokem bylo zhodnotit, zda analýza koreluje se zlepšením disability během terapie. Studie AFFIRM poprvé ukázala, že natalizumab zvyšuje šanci na trvalé zlepšení disability během dvouleté léčby ve srovnání s placebem.

První publikace o nepřítomnosti aktivity RS čelila kritice. Kritici upozorňovali na nevyvážené skóre preferující MR parametry, které tehdy nebyly považovány za relevantní kvůli kliniko-radiologickému paradoxu. Dalším problémem byla praktická nepoužitelnost kvůli technickým limitům většiny MR pracovišť, která nedokázala přesně srovnávat snímky ani detekovat zvěšující se léze. Volumetrické programy, jako ty vyvinuté RNDr. Janem Krásenským ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, byly tehdy dostupné jen pro výzkum.

Pozdější kritika poukazovala na to, že koncept nepřítomnosti aktivity nemoci nezahrnuje zhoršení zraku nebo kognice. Objevila se doporučení přidat měření kognice, zraku, mozkové atrofie nebo rychlosti chůze. Test MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, test chůze, jemné motoriky horních končetin a zraku) zahrnoval některé z těchto parametrů, ale jeho skóre nebylo klinicky praktické, v běžné klinické praxi není u všech pacientů možné tyto testy z časových důvodů a personální náročnosti provádět. Mozková atrofie byla sice považována za smysluplný parametr, ale její longitudinální měření bylo statisticky prokazatelné jen na skupinách pacientů, ne u jednotlivců.

Další post hoc analýzy ukázaly, že při léčbě natalizumabem je nedosažení NEDA spojeno s vývojem mozkové atrofie a horšími funkčními výsledky MSFC. Přestože většina pacientů nesplňuje ani základní NEDA-3, další maximalistické skóre by bylo pro klinickou praxi zatím nepoužitelné.

Navzdory kritice konceptu NEDA (absence aktivity nemoci) začaly další lékové studie tento přístup využívat. Prvním lékem regis-

trovaným po natalizumabu byl fingolimod, modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů a první perorální lék pro RS. Fingolimod zadržuje aktivní lymfocyty v uzlinách, což snižuje jejich množství v krvi a omezuje přestup přes hematoencefalickou bariéru. Tím se redukuje tvorba nových ložisek a relapsů.

Tři základní studie fingolimodu zahrnovaly FREEDOMS, FREEDOMS II a TRANSFORMS. Ve studii TRANSFORMS, trvající 12 měsíců, byl roční počet relapsů nižší u fingolimodu (0,20) oproti interferonu beta-1a (0,33), přičemž rozdíl v progresi nebyl prokázán. Dvouletá studie FREEDOMS zahrnovala 1 272 pacientů s EDSS 0–5,5. Roční počet relapsů byl 0,18 u fingolimodu 0,5 mg, 0,16 u fingolimodu 1,25 mg a 0,40 u placebo. Pravděpodobnost progresu disability po 3 měsících byla 17,7 % (0,5 mg fingolimodu), 16,6 % (1,25 mg fingolimodu) a 24,1 % (placebo). MR vyšetření ukázalo významné snížení aktivity nemoci i zpomalení atrofie mozku, přičemž všechny výsledky byly statisticky signifikantní ( $p < 0,001$ ). FREEDOMS II, provedená převážně v USA, potvrdila obdobné výsledky.

Nečekaným zjištěním bylo zpomalení atrofie mozku, pravděpodobně díky přímému působení fingolimodu na CNS. Sfingosin-1-fosfátové receptory se nacházejí na astrocytech a oligodendrocytech, což naznačuje možný ochranný vliv fingolimodu na mozkovou tkáň. Mechanismus této ochrany však zůstává nejasný. U pacientů s gadolinium enhancujícími lézemi na začátku studie došlo po dvou letech ke snížení mozkového objemu o 1,90 % (placebo), 1,33 % (0,5 mg fingolimodu) a 1,18 % (1,25 mg fingolimodu). U pacientů bez těchto lézí byl pokles nižší. Větší úbytek mozkové tkáně byl pozorován v prvním roce, což ukazuje, že atrofie je opožděným důsledkem zánětu. Fingolimod ukázal jasnou souvislost mezi zánětem a neurodegenerací u RS (Kappos et al., 2016).

Atrofie mozku se objevuje již v raných stadiích RS a souvisí s dlouhodobou progresí disability a poklesem kognitivních funkcí. Je výsledkem destruktivních procesů v lézích bílé i šedé hmoty a difuzního poškození normálně vypadající tkáně. Roční úbytek mozkového objemu u pacientů s RS (0,5–1,35 %) je výrazně rychlejší než u zdravých osob (0,1–0,3 %). Původní definice NEDA-3 zahrnovala především zánětlivou aktivitu, za-