

tímco difúzní poškození a neurodegenerace se zdály opomenuty. Fingolimod ve studiích fáze 3 prokázal schopnost snížit ztrátu mozkového objemu přibližně o třetinu oproti placebo a interferonu beta (Kappos et al., 2016).

Studie s fingolimodem umožnila poprvé analýzu NEDA-4 a pomohla určit nejpravděpodobnější praktický práh pro míru atrofie, která se do něj bude započítávat. Realizace této analýzy vzdorovala mnoha námitkám, protože ve skutečnosti ukázala, jak obtížné je i s účinnou léčbou dosáhnout skutečné remise u RS. Analýza byla publikována v r. 2016 (Kappos, 2016), první poster s touto analýzou studií FREEDOMS se objevuje na kongresuECTRIMS v r. 2015, v české monografii o RS se však tento koncept objevuje už v r. 2013 (Havrdová et al., 2013).

Na druhou stranu je nutné říci, že měření atrofie u jednotlivce a predikce vývoje nemoci na základě tohoto parametru v reálné klinické praxi selhala, ačkoli statisticky je tento parametr úspěšný na skupinách pacientů. Ke kolísání mozkového volumu dochází u člověka v závislosti na diurnálním cyklu a hydrataci, léčbě komorbidit, vlivem hormonálního kolísání či kortikosteroidní léčby. Srovnatelnost mezi jednotlivými vyšetřeními je závislá na tloušťce řezů, použité technologii zpracování, a i když jsou snahy toto ošetřit matematickými metodami, nelze na tom založit věrohodnou predikci pro individuálního pacienta.

U všech dalších lékových studií je možno najít publikace o post hoc analýzách NEDA (Havrdová et al., Giovannoni et al., 2011; Havrdová et al., 2014). Ačkoli populace ve studiích nebyly zcela stejné, jde většinou o pacienty s definitivní relabující RS ve věku 18–55 let. Určitou orientaci o efektivitě daného léku nám proto tyto analýzy poskytují. Efekt jakéhokoli léku je však i v těchto studiích závislý na délce trvání klinické RS, věku a tíži postižení při vstupu do studie. Klinické studie mají ovšem svá omezení a jsou pouze jakýmsi vodítky pro naši klinickou práci. Vyloučení jsou pacienti s komorbiditami, pacienti předléčení některými léky, pacientky plánující těhotenství apod.

Koncept NEDA byl od svého vzniku v r. 2009 prověřen 15 lety klinické praxe. Přes počáteční nedůvěru v nemožnost v běžné klinické praxi použít k jeho detekci srovnávací MR vyšetření, se zlepšujícími se technickými parametry a standardizací MR vyšetření u RS se jeví jako akceptovatelný koncept hodnocení stability léčených pacientů s relabující RS (Giovannoni et al., 2017).

Obava, že je v konceptu NEDA nadhodnocen zánět v neprospěch hodnocení neurodegenerativních procesů, se neukázala s novými patologickými poznatky relevantní. Zánět je u RS začátkem a zdrojem veškerých neurodegenerativních procesů, takže se stírá dříve zdůrazňovaný rozdíl mezi zánětlivou a degenerativní fází nemoci. Od počátku nemoci jsou všechny děje přítomny, liší se jen mírou, věkem, kompartmentalizací zánětu. Vzhledem k detekci „silent progression“ (University of California, 2019) u pacientů s časnou RS a „progression independent of relapse activity“ (PIRA) (Kappos et al., 2020) a zároveň na MR doutnajícími lézemi s aktivací mikroglie na okraji lézí, se skutečně rozdíl mezi zánětlivou a neurodegenerativní složkou RS stírá. NEDA-3 koncept tak dostatečně postihuje obojí.

Změna našeho náhledu na patogenezi RS vedla ke vzniku konceptu tzv. „doutnající RS“ (Giovannoni et al., 2022), což vlastně odpovídá zkušenosti starých kliniků, kteří věděli, že „nemoc nikdy nespí“. Proto se naše snahy o ovlivnění choroby nyní přesouvají do začátečních stadií nemoci, pokud možno ještě před první klinický symptom, tedy k radiologicky izolovanému syndromu (RIS). Ten je nyní i součástí nových diagnostických kritérií. Jeho význam spočívá především v možnosti léčebného ovlivnění tohoto stadia. Klinické studie provedené s teriflunomidem a dimethyl fumarátem u pacientů s RIS ukázaly schopnost těchto léků oddálit vznik prvního klinického symptomu RS o 70 a 80 % (Lebrun-Frény et al., 2023; Okuda et al., 2022). Ještě před vývojem RIS se objevují symptomy tzv. prodromálního stadia (bolesti hlavy, anxieta, deprese, častější infekce, únava, vyšší spotřeba zdravotní péče). Diagnostika

RIS je proto významná a může vést k dalšímu zlepšení prognózy RS. K tomu je nutno docílit lepší informovanosti a spolupráce praktických neurologů i praktických lékařů.

Je nepochybné, že jen málo pacientů s léčbou dostupnou v současné době je schopno docílit konceptu NEDA-3 dlouhodobě (Rotstein et al., 2015; Uher et al., 2017). Proto snaha o přidávání dalších parametrů není v tuto chvíli tím, čeho je nejvíce potřeba. Důkazem je i to, že přidání atrofie mozku (NEDA-4) pro srovnání účinnosti léků nepřineslo očekávaný profit. Přidání kognitivních funkcí bylo velmi lákavé, ale ukázalo se, že nepřináší očekávanou přidanou hodnotu (nepochybně pro individuálně rozdílnou kognitivní a mozkovou rezervu pacientů). Detekce PIRA (objektivně např. podrobným vyšetřením chůze a jemné motoriky horních končetin) však jistě napomáhá zhodnocení progresu nemoci.

Dosažení konceptu NEDA-3 během prvních dvou let léčby může být dobrým orientačním prediktivním markerem dalšího vývoje choroby (a v každém případě nedosažení NEDA-3 by mělo vést v dané situaci ke změně léčby).

Jediným slibným biomarkerem, který může pomoci odhalit nedostatečnou stabilizaci nemoci i u pacientů dosahujících NEDA-3 a vést tak ke změně léčby včas, je hodnota lehkých řetězců neurofilament (Bittner et al., 2021). Tento poznatek však ještě potřebuje mnoho dat k potvrzení, aby se mohl stát součástí běžné klinické praxe u individuálního pacienta. Opět jde o marker aktivity zánětu i neurodegenerace. Výsledky naší studie (Uher et al., 2021) ukázaly, že u pacientů, kteří přes NEDA-3 mají vyšší hodnoty NFL, dochází k vývoji aktivity nemoci v dalším roce.

NEDA koncept se má šanci dále rozvíjet. Pokud bude validován v prospektivních studiích jako indikátor dlouhodobé remise na individuální úrovni, může se stát cílem klinické praxe. Dosažení statusu NEDA se tak může stát běžným, normálním stavem kontroly nemoci pro pacienty s RS (Giovannoni et al., 2017).

LITERATURA

1. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Nov 29;144(10):2954–2963. doi: 10.1093/brain/awab241. PMID: 34180982; PMCID: PMC8634125.

2. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al.; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup ana-

lysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329–37. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70023-0. PMID: 21397565.

3. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jan