

is transfused into the patient under prophylaxis with antibiotics, antivirals, and antifungals. The most common complications include infections that can even be potentially serious. IAT + AHSCT appears to be effective particularly in those who have experienced a recent (within months preceding the treatment) severe disease attack or significant progression of neurological deficit.

Key words: chemotherapy, stem cell transplantation, multiple sclerosis, aggressive disease course.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění CNS postihující převážně mladé osoby. Je u nich nejčastější příčinou netraumatické invalidity. V 90. letech 20. století neurologové poprvé získali možnost podat osobám s RS léčbu specifickou pro tuto nemoc (interferon beta). Do té doby byla léčba založena především na kortikoidech a nespecifické imunosupresi. Od zavedení interferonu beta do léčby RS uplynulo již téměř 30 let a za tu dobu došlo k významnému pokroku v porozumění patofyziologickým procesům uplatňujících se při rozvoji RS a díky tomu také k vývoji celé řady léků, které specificky modifikují průběh nemoci (tzv. DMT = „disease modifying treatment“). Díky těmto lékům se prognóza RS výrazně změnila k lepšímu. Tato léčba je logisticky velmi náročná na monitoring její efektivity, nežádoucích účinků, komorbidit a dalších parametrů. I přes stále se zvyšující množství různých molekul použitelných v léčbě RS a jejich rostoucí efektivitu v potlačení aktivity a progresu RS se stále ještě vyskytuje určitá skupina pacientů, kteří na DMT nereagují uspokojivě a dochází u nich k těžkým atakám a rychlé progresi neurologického deficitu. Navíc bohužel dosud neexistuje spolehlivý marker, který by tyto „nonrespondéry“ na DMT dokázal identifikovat ještě před zahájením léčby. Právě u těchto nemocných lze zvážit jako možnost léčby vysokodávkovanou imunoablativní terapii (IAT) s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (AHSCT).

Historie

Snaha o léčbu pacientů s vysoce aktivním průběhem RS IAT s AHSCT není nová. Již krátce po zavedení DMT do léčby RS se objevují první práce referující tuto možnost, která byla do té doby používána spíše u nemocných s hematologickými malignitami (Fassas et al., 1997). Také v České republice někteří pacienti s RS podstoupili IAT + AHSCT (Kozák et al., 2000). Zpočátku šlo zejména o pacienty se

sekundárně progresivním průběhem RS, kteří již dosáhli podstatného neurologického deficitu, a jejichž funkční kapacita pro případné zlepšení stavu byla malá. Šlo spíše o možnost zastavení maligního průběhu nemoci. Některé další práce naznačily možnost příznivého efektu IAT + AHSCT, ale také poukázaly na riziko toxicity použitých léčiv (Fassas et al., 1997; Carreras et al., 2003). U většiny pacientů v té době probíhala vysokodávkovaná imunoablace v režimech BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan), případně BCNU (karmustin), tedy myeloablativních. V dalších letech se právě z důvodu rizika toxicity léčby AHSCT s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk prováděla spíše sporadicky. K určité renesanci této metody došlo v posledních letech, kdy je používán převážně lymfoablativní (nonmyeloablativní) protokol s cyklofosfamidem a antithymocytárním globulinem, což snížilo riziko zejména závažných infekčních komplikací (Obr. 1).

Účinnost IAT + AHSCT u sclerosis multiplex

Účinnost IAT + AHSCT je u pacientů s RS všeobecně považována za vyšší ve srovnání s účinností současně používaných DMT. Byla testována zejména u pacientů s relabující remitující formou RS. Pacienti léčení DMT

s vysokou efektivitou (HET) mají v klinických studiích asi 50% pravděpodobnost dosažení konceptu NEDA-3 („no evidence of disease activity“, tedy nepřítomnost klinických atak, nepřítomnost zhoršení neurologického nálezu v EDSS škále a nepřítomnost nových nebo nově zvětšených lézí na MRI mozku a/nebo míchy) ve 2 letech léčby (Hauser et al., 2017; Gartner et al., 2022; Prosperini et al., 2018; Jaklin et al., 2021; Guerra et al., 2021). Signoriello et al. (2024) udávají dosažení 3leté NEDA-3 u pacientů léčených ocrelizumabem nebo natalizumabem až v 66 %, resp. 68 %. V této práci se jednalo o pacienty, u nichž byla zahájena HET již během prvního roku od diagnózy RS. Dle metaanalýzy 15 studií (764 pacientů) dosáhlo NEDA-3 ve 2 letech až 83 % pacientů léčených IAT + AHSCT (Sormani et al., 2017). Existují i srovnávací studie hodnotící efektivitu IAT + AHSCT oproti konvenčně užívaným DMT. Účinnost IAT + AHSCT se jeví být vyšší ve srovnání s alemtuzumabem (Häußler et al., 2021). Vyšší je také ve srovnání s fingolimodem, částečně natalizumabem, ale nebyl prokázán rozdíl v účinnosti oproti ocrelizumabu (Kalincik et al., 2023). V našem souboru pacientů s primárně progresivní formou RS, kteří podstoupili IAT + AHSCT ve FN Ostrava, máme zatím 5letá data u 5 pacientů, z nichž pouze u 1 došlo po léčbě k další progresi nemoci, v 1

Obr. 1. EBMT klasifikace režimů transplantace hematopoetických buněk podle intenzity imunoablace (podle Mariottini et al. Bioengineering. 2023;10:176)

