

al., 2021). Súčasťou prirodzeného starnutia sú i zmeny v imunitnom systéme – imunosenescencia (Zaoqu et al., 2023), ktoré sú akcelerované u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Zvyšuje sa miera neintenzívneho chronického zápalu, sekrecia prozápalových cytokínov. Tento posun imunitného systému na prozápalový fenotyp nazývame „inflammaging“ (Li et al., 2023; Fulop et al., 2023). V procese starnutia imunitného systému zohráva kľúčovú úlohu involúcia týmusu a senescencia lymfocytov (Graves et al., 2022). Všetky tieto procesy spôsobujú nárast progresie zneschopenia, ktorú pozorujeme po 5. dekáde života u pacientov s RS a je nezávislá od predchádzajúcej dĺžky trvania ochorenia a miery neurologického zneschopenia (Macaron et al., 2023).

Postupy v liečbe DMT u pacientov nad 55 rokov

Starnutie pacientov môže znamenať dlhšiu expozíciu liekmi zo skupiny DMT s kumulatívnym toxickým účinkom rozličných preparátov na imunitný systém. Súčasná DMT je najúčinnnejšia vo včasných štádiách ochorenia a je zameraná na potlačenie zápalových procesov (Zaoqu et al., 2023; Zhang et al., 2020). Všetky kľúčové registračné štúdie skúmali účinnosť liekov na populácii pacientov do 55 rokov s vylúčením pacientov s komorbiditami, ktorí sú v reálnej praxi početnou skupinou. Metaanalýza publikovaná v roku 2017 hodnotila v 38 randomizovaných klinických štúdiách s viac ako 28 000 pacientmi s RS vplyv veku na účinnosť DMT (Weideman et al., 2017) a výsledky ukázali, že účinnosť DMT v zmysle oddialenia progresie disability sa s vekom pozvoľna znižuje. Ako ukazovateľ účinnosti v štúdiách bola použitá schopnosť lieku zabrániť progresii postihnutia. V súhrnných údajoch zo všetkých zahrnutých štúdií klesla takto definovaná účinnosť z približne 60 % vo veku 30 rokov na prakticky vymiznutie účinnosti vo veku 53 rokov. Tento trend bol rovnaký pre platformové aj vysokoúčinné lieky zo skupiny DMT. Tiež sa zistilo, že vysokoúčinná DMT stráca svoju superioritu ešte skôr, priemerne vo veku okolo 40,5 rokov, ak sa porovnávala so štandardne účinnou DMT. Do tejto analýzy nebolo zaradené hodnotenie kladribínu. Post-hoc analýza registračnej štúdie CLARITY s kladribínom demonštrovala ekvivalentnú účinnosť kladribínu nezávisle od veku (Giovannoni et al., 2018). „Real-world“ dáta

priebežne potvrdzujú pretrvávajúcu účinnosť a bezpečnosť pri používaní kladribínu v reálnej praxi aj u starších pacientov, napríklad v kohorte pacientov z Austrálie (Lizak et al., 2021).

Popri účinnosti je dôležitým parametrom liečby jej bezpečnosť. Staršie osoby sú náchylnejšie na vedľajšie účinky liečby DMT, častým problémom je polyfarmácia, čo je dôležité z hľadiska individualizácie liečby (Patti et al., 2021). Vyšší vek sa spája s vyšším rizikom komorbidít, malignít a infekcií (Schweitzer et al., 2019). Pritom profylaktický účinok vakcinácií v dôsledku imunosenescencie u starších pacientov klesá. Selektívna imunorekonštitučná liečba podávaná v krátkych cykloch s dlhodobým efektom je preto výhodná z hľadiska minimalizácie nežiaducich účinkov (Giovannoni et al., 2022). Imunorekonštitučná liečba kladribínom môže poskytnúť definitívny terapeutický krok ako tzv. „exit therapy“ (De Seze et al., 2024).

Prakticky všetky súčasne dostupné lieky DMT sú v indikované pri relaps-remitujúcej RS alebo klinicky izolovanom syndróme, alebo aktívnej sekundárne progresívnej RS, s výnimkou okrelizumabu, ktorý bol schválený i na liečbu primárne progresívnej RS. Ak zvážime, že počet relapsov RS s pribúdajúcim vekom klesá a výskyt nežiaducich účinkov (udalostí) s vekom narastá, vzniká mnoho otázok ohľadom pokračovania v DMT vo vysokom veku. Diskutabilné je, aká je miera rizika a prínosu DMT pre pacienta vo vysokom veku, aký je optimálny vek a ďalšie klinické kritériá pre bezpečné vysadenie DMT a tiež je otázna existencia prediktorov priaznivých výsledných ukazovateľov po vysadení DMT. Samostatnou problematikou sú pacienti s neskorým začiatkom ochorenia (LOMS – late-onset multiple sclerosis), u ktorých sme postavení pred úlohu začať imunomodulačnú liečbu v imunosenescentnom teréne. Je známe, že prognóza pacientov s LOMS je potenciálne nepriaznivá, so skorším nárastom invalidizácie vo vzťahu k trvaniu ochorenia. V súčasnosti nie sú vypracované špeciálne usmernenia pre skupinu pacientov s LOMS napriek rizikám vyplývajúcim z komorbidít, oportúnnych infekcií a malignít (Mouresan et al., 2024). Uplatňuje sa rozhodovanie o liečbe na individuálnej úrovni.

Zastavenie DMT liečby po 55. roku života, keď nie sú zistené žiadne klinické ani rá-

diologické známky aktivity, je v súčasnosti predmetom diskusie. Dôvody na vysadenie liečby DMT je imunosenescencia, predpokladaná znížená účinnosť DMT u starších pacientov a nárast rizika nežiaducich udalostí a komorbidít. Klinici musia robiť rozhodnutia ohľadom vysadzovania aktuálne dostupných DMT u starších pacientov s RS, nakoľko ich hlavný mechanizmus účinku je protizápalový a klinický benefit majú predovšetkým mladší pacienti s RS, zatiaľ čo z hľadiska pôsobenia na neurodegeneráciu a zhoršovanie zneschopenia na podklade „inflammagingu“ neúčinkujú nijak presvedčivo. Nedávno publikované výsledky troch štúdií, ktoré porovnávali pacientov s RS nad 50 rokov, ktorým bola vysadená liečba DMT, s tými, u ktorých liečba pokračovala, nepreukázali významné rozdiely týkajúce sa rizika relapsov či zápalovej aktivity choroby a tiež progresie disability po vysadení DMT (Salavisa et al., 2023; Kaminsky et al., 2020; Hua et al., 2018). Zvýšené riziko zápalovej aktivity RS v priebehu prvého roku sa pozorovalo po vysadení liekov ako fingolimod a natalizumab (Rooset et al., 2022; Pantazou et al., 2021). Randomizovaná kontrolovaná štúdia hodnotiaca riziko novej aktivity RS u 259 pacientov nad 55 rokov po vysadení DMT (DISCO-MS, fáza IV, USA) sledovala 49 % pacientov v ramene s pokračovaním DMT a 51 % pacientov s ukončenou DMT. Výsledky ukázali, že definovanú novú príhodu RS (relaps alebo nová či zväčšená T2-lézia na MR) malo počas 2 rokov sledovania 12,2 % pacientov v skupine s vysadenou liečbou a 4,7 % v skupine s pokračujúcou DMT, štatisticky sa nepotvrdila noninferiorita vysadenia liečby v porovnaní s pokračovaním. Skupiny sa neodlišovali v miere disability (EDSS), potvrdenej progresie, ale v počte nežiaducich udalostí bol ich výskyt nižší v skupine s vysadenou liečbou. Tu je na mieste otázka, či nie je nutné sledovať u pacientov v takýchto štúdiách aj progresiu nezávislú od relapsov a aktivity na MR, ako sú funkčné testy (kognícia, chôdza, obratnosť rúk, OCT, volumetria mozgu, dotazníky kvality života a pod.). V prípadoch novovzniknutej lézie na MR, ako indikátora znovu prítomnej aktivity RS, je prínosom pátranie po príznaku centrálnej vény, nakoľko nové T2-lézie u starších pacientov sú často následkom mikroangiopatie.