



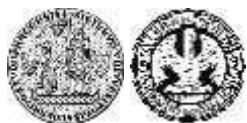
RS – základní informace

Eva Kubala Havrdová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova
a
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

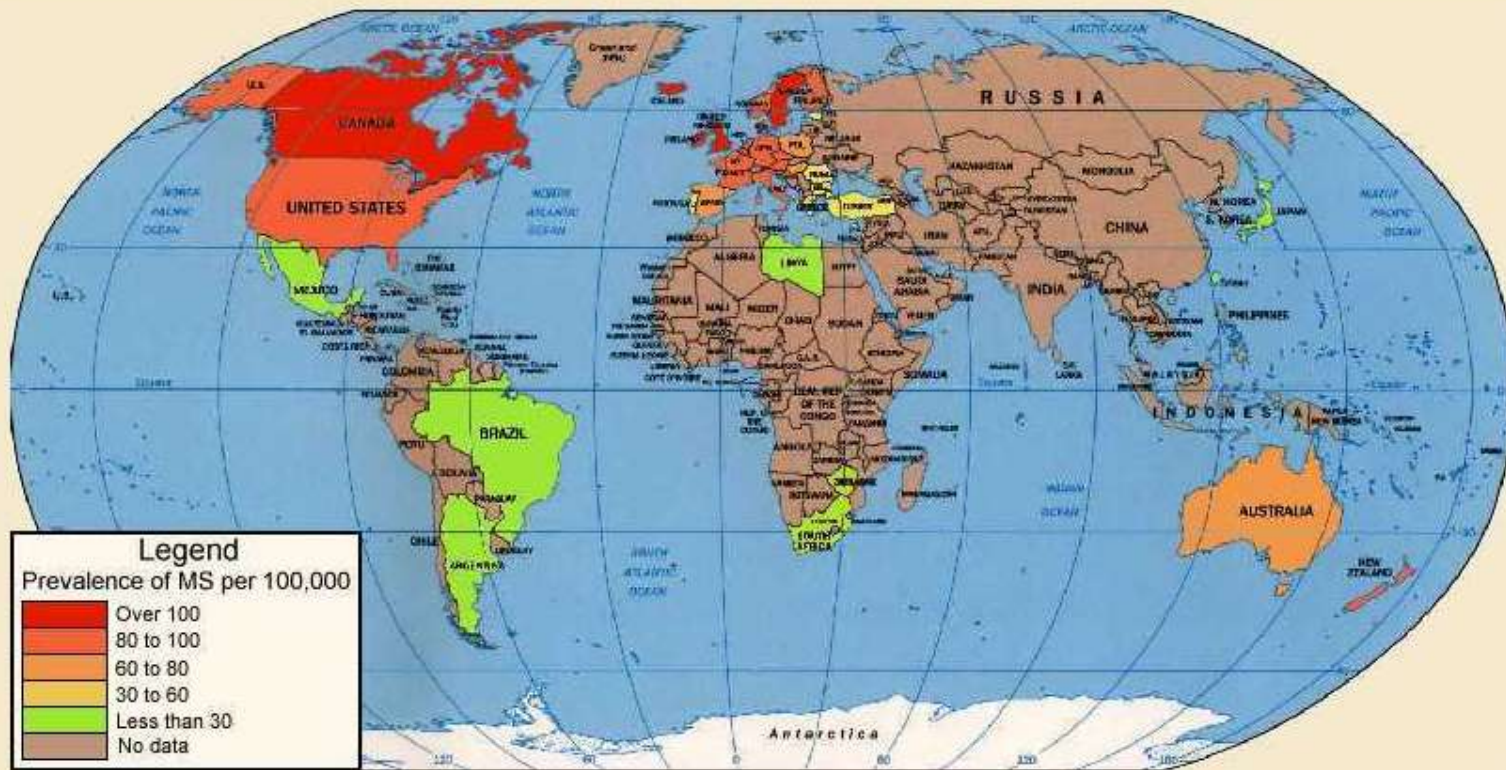
RS: základní údaje

- Autoimunitní onemocnění CNS (mozku a míchy)
- Prevalence v ČR: 170/100 000 (na světě asi 2,5 mil. pacientů), 700-1000 nových pacientů ročně
- Věk prvních příznaků: 20-40 let
- Poměr muži : ženy 1:2-3
- Genetické pozadí (30%, geny pro funkce imunitního systému) + zevní faktory
- Existuje léčba, ale chorobu nelze v současnosti vyléčit
- Včasná diagnostika a léčba změnila prognózu nemoci

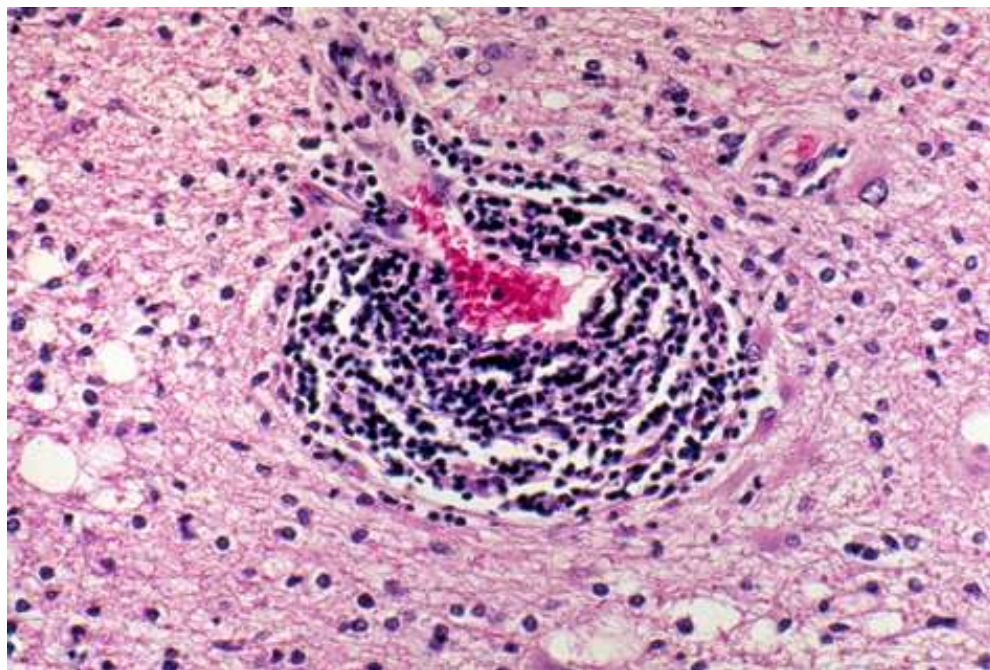
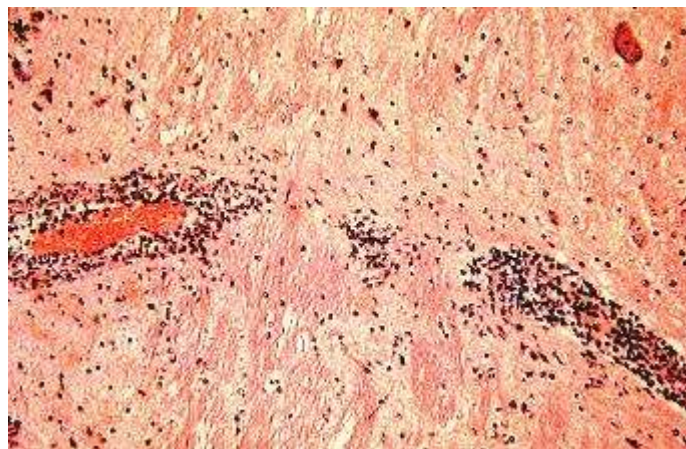
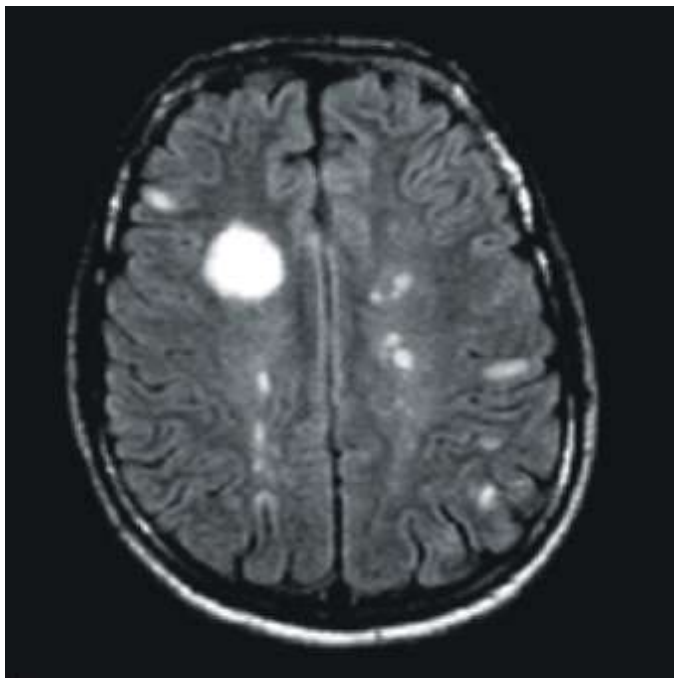


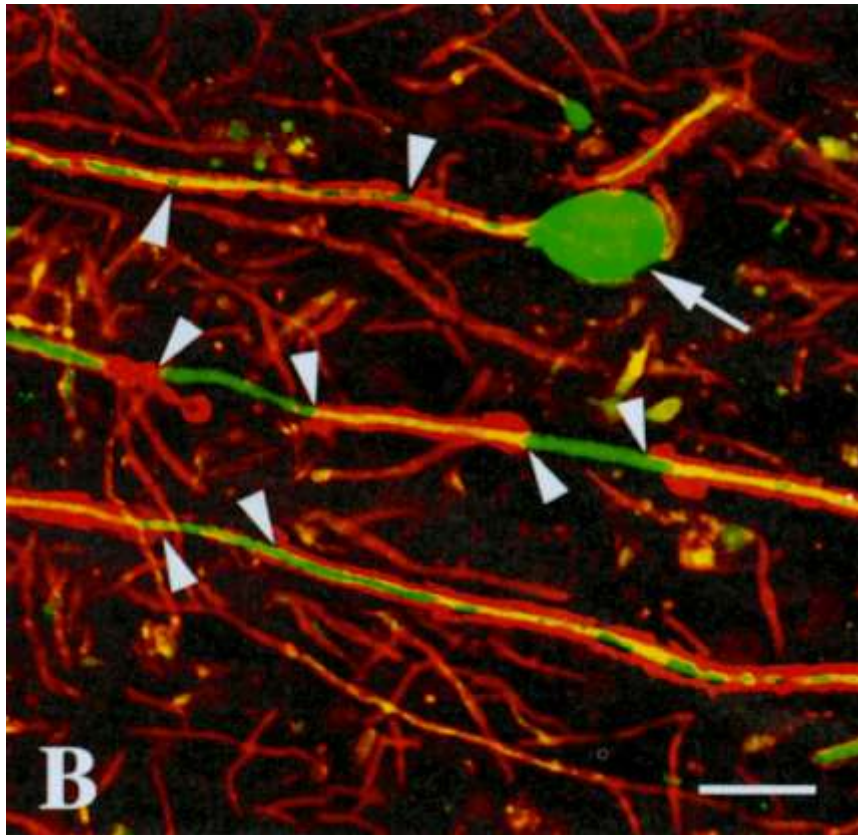
Se vzdáleností od rovníku stoupá prevalence RS

World Map of Prevalence of Multiple Sclerosis

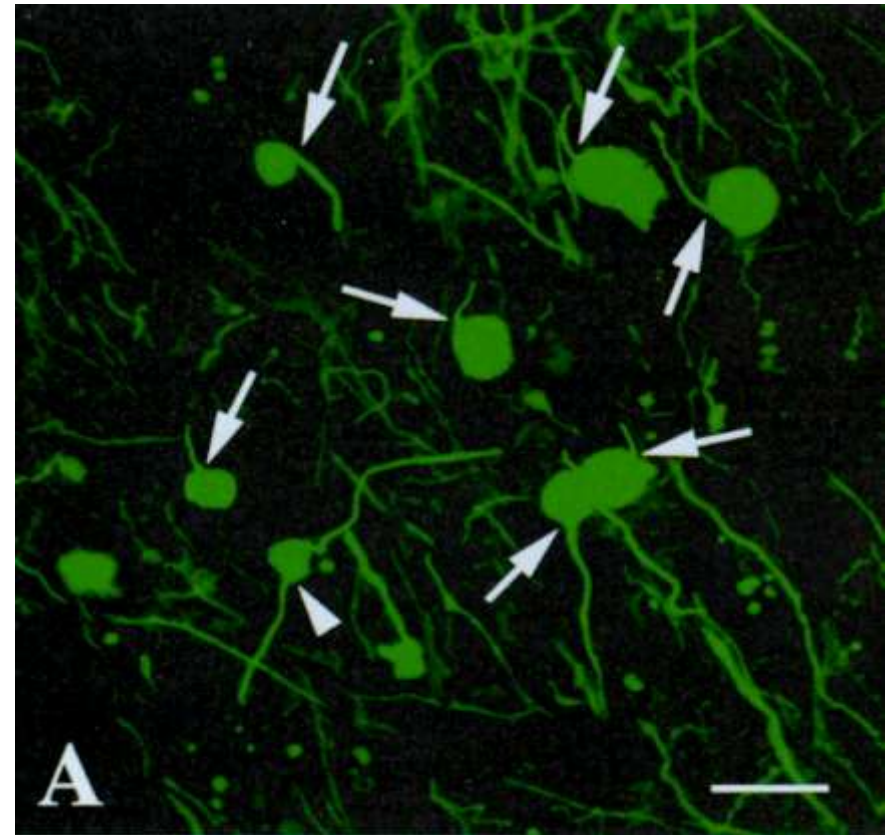


Zánětlivé ložisko v CNS





Ztráta myelinu



Ztráta nervových vláken

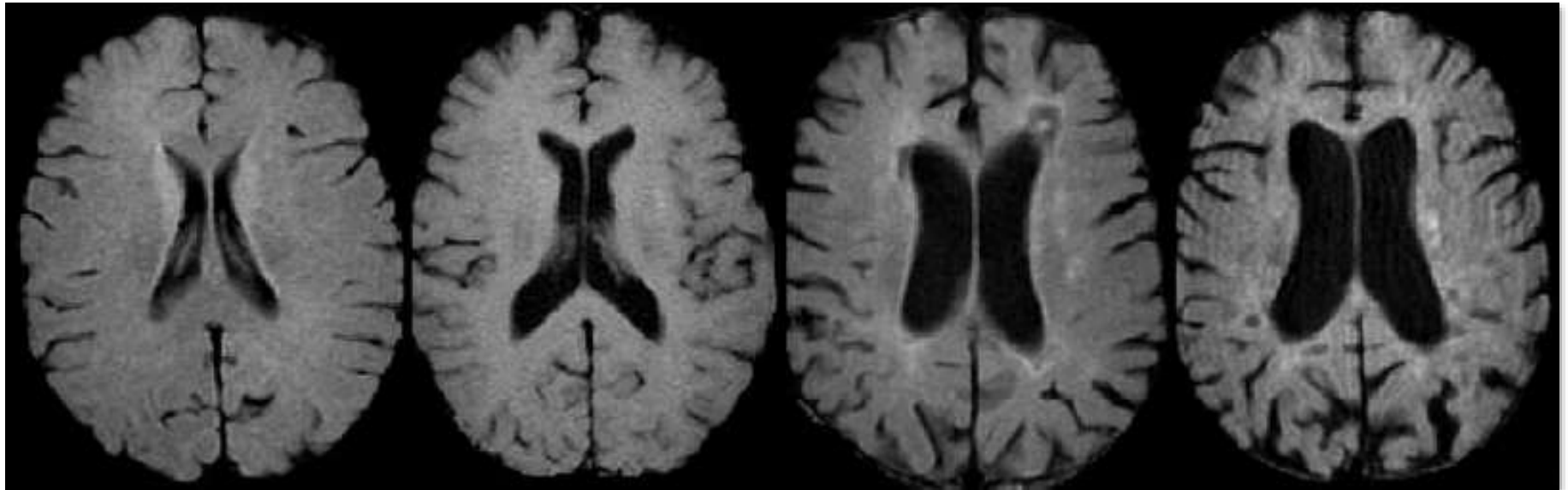
Výsledek neléčeného zánětu: atrofie CNS

Healthy control

RRMS

RRMS

SPMS



EDSS score 1.5
Disease duration:
5 years

EDSS score 4.0
Disease duration:
10 years

EDSS score 6.5
Disease duration:
18 years

Patofyziologie RS : fáze nemoci (přirozený průběh choroby)

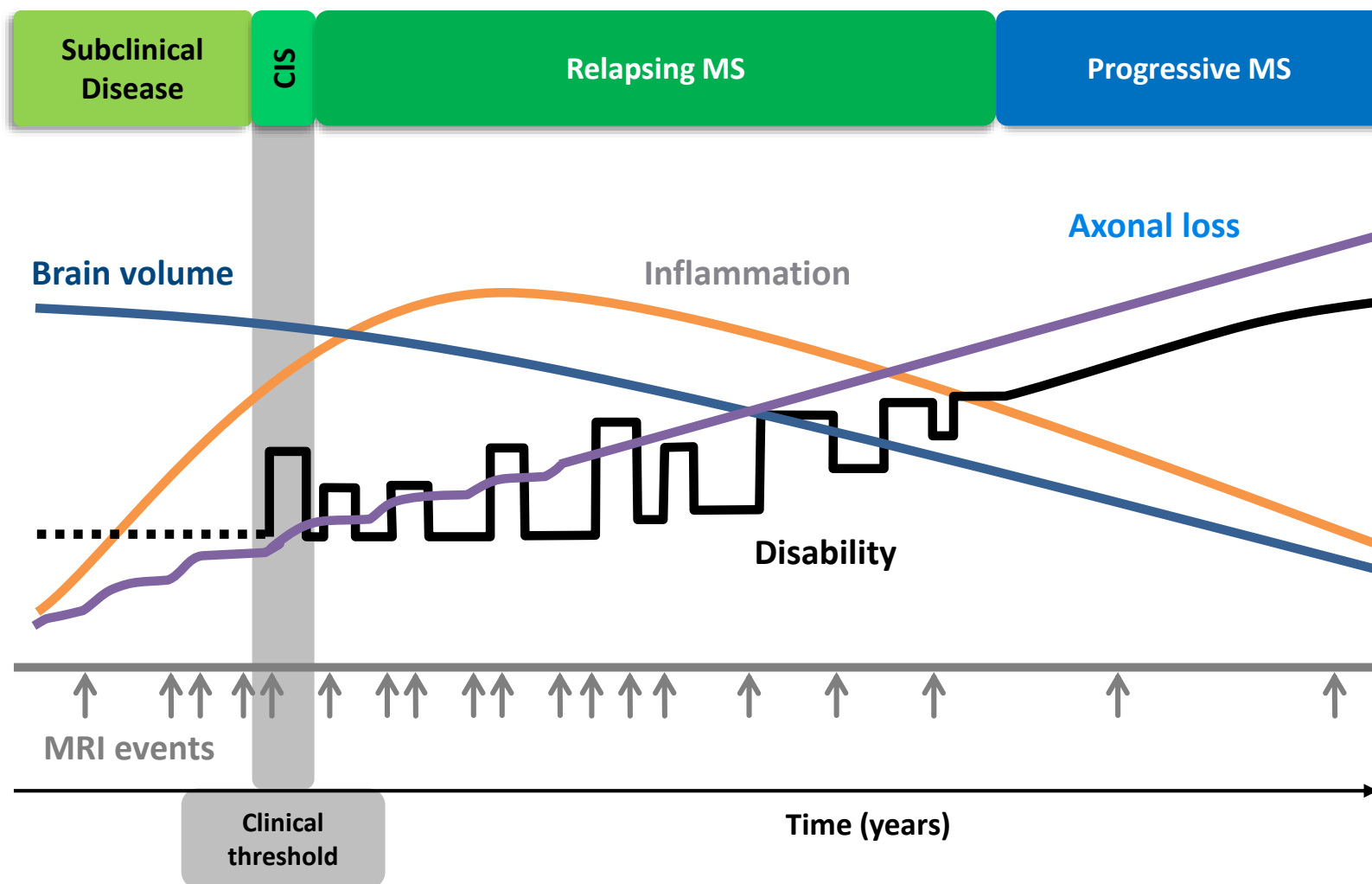
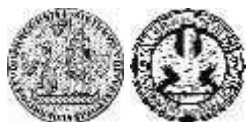


Image adapted from: Compston A et al. *Lancet*. 2008;372:1502-1517; Fox RJ, Cohen JA. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:157-171.



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

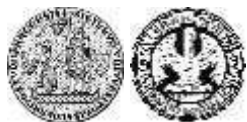
Rizikové zevní faktory

- EBV (podobnost s antigeny myelinu), vysoké titry protilátek proti EBV
- Nedostatek vitamínu D zřejmě již v dětství
- Kouření
- Přesolování potravy
- Obezita
- Složení mikrobiomu
- Stres?

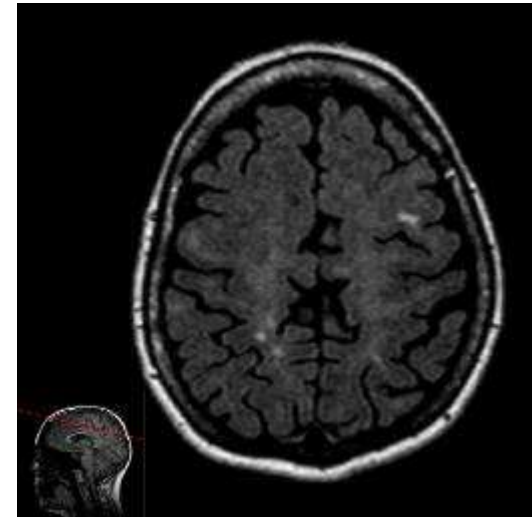
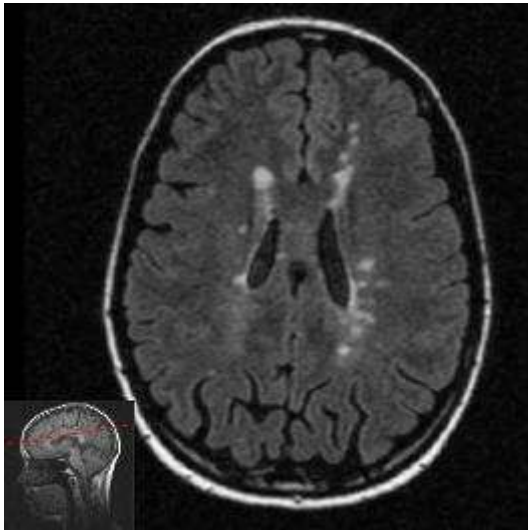


Diagnostika

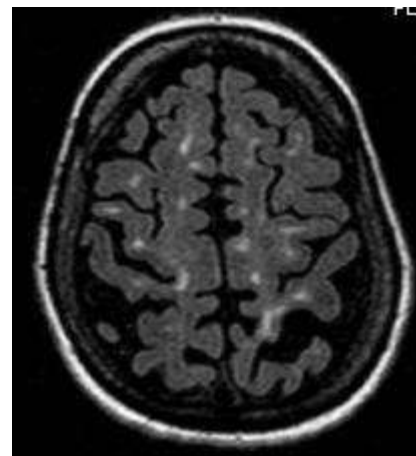
- McDonaldova kritéria 2001, 2005, 2010, 2017
- **Průkaz procesu v prostoru a čase**
- Klinické příznaky – ataka, typické neurologické symptomy, progrese
- Pomocná vyšetření:
 - MR,
 - vyšetření mozkomíšního moku,
 - evokované potenciály, OCT
- Vyloučení jiných chorob, které by lépe vysvětlily příznaky (další pomocná vyšetření)



MR – alespoň 1 ložisko v alespoň 2 lokalizacích, typických pro RS

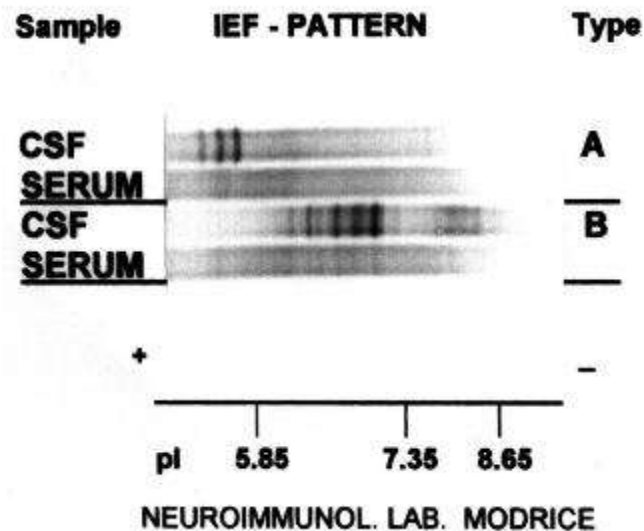


Okolo komor (periventrikulárně),
v mozkovém kmeni, na pomezí
bílé a šedé hmoty
(juxtakortikálně), v kůře,
v míše



Mozkomíšní mok

- Nezastupitelný – informuje nás o zánětlivé povaze onemocnění, při CIS rovnou zakládá dg. RS, pokud jsou splněna MR kritéria
- Co hledáme: oligoklonální pásy, vyšší produkci IgG
- Často je zvýšen počet buněk



Co může ovlivnit léčba

- **Kortikosteroidy pro akutní ataku:** rychlejší a větší úzdrava z akutních symptomů (zachraňuje tkáň, která by jinak podlehla poškození)
- **Disease modifying drugs** (léky ovlivňující přirozený průběh nemoci, DMD, DMT): snižují počet akutních atak, oddalují progresi invalidity, chrání tkáň před ničivým zánětem
- **Symptomatická léčba:** v kterémkoli stadiu nemoci ulevuje obtěžujícím symptomům nemoci



Jak fungují RS centra

- 15 center v ČR, péče je centralizovaná, vedená podle jednotného protokolu sledování
- Přijímání nových pacientů se řídí kapacitními možnostmi
- Pravidelné kontroly s krevními odběry, MR, dalšími vyšetřeními podle typu léčby, sledování adherence k léčbě
- Nabídka klinických studií s novými léky
- Audity zdravotních pojišťoven

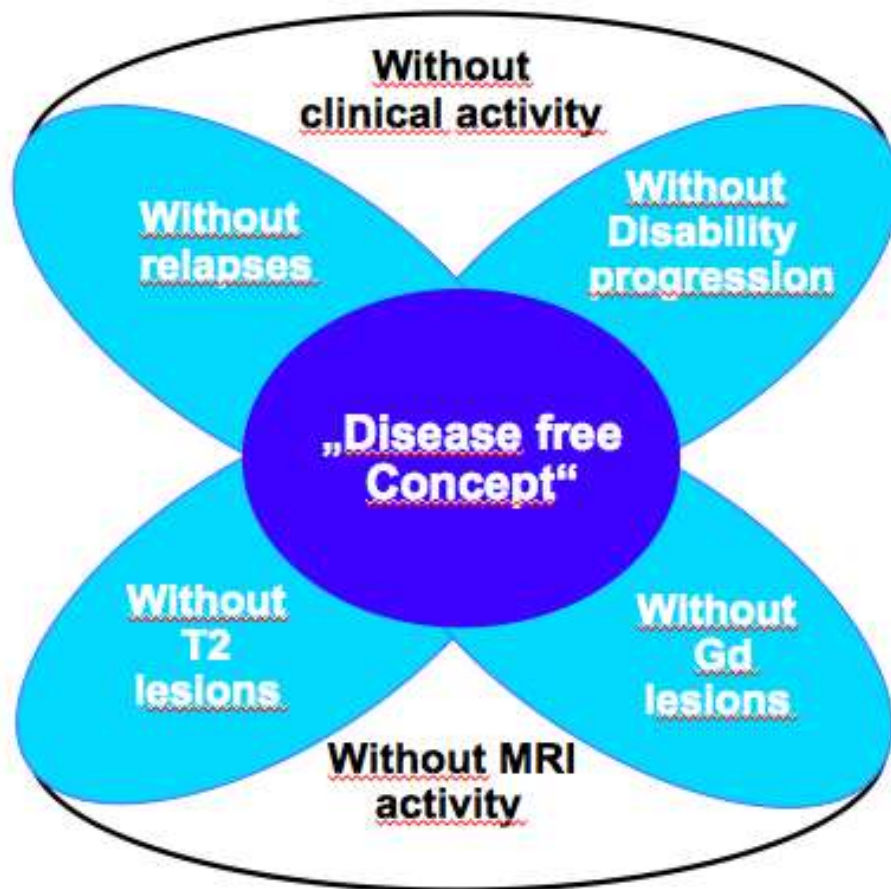


Cíl léčby: koncept NEDA no evidence of disease activity (dlouhodobá remise)

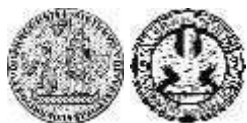
- Poprvé použito při zhodnocení klinické studie s natalizumabem AFFIRM (post hoc analýza 2007)
- Do té doby byla spokojenost se snížením počtu relapsů
- Nikdo neočekával, že by bylo možné docílit zastavení progresu RS či zlepšení klinického nálezu (taky to pomocí IFNB či GA ani nešlo)



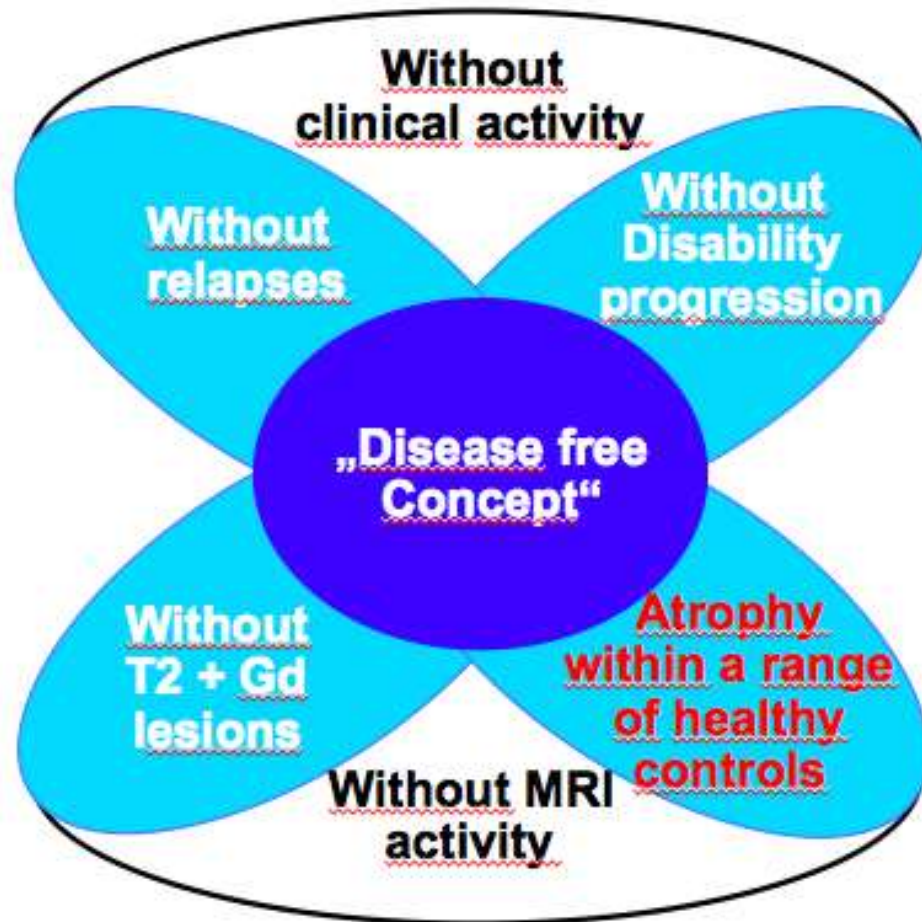
NEDA 3



Podobné
dlouhodobé remisi
v onkologii či
revmatologii



Ambicioznější cíl: NEDA 3 → 4



WHY?

Mezi invaliditou a atrofií mozku u RS je prokázaná korelace



Léčebné možnosti

- Po první klinické atace (CIS – clinically isolated syndrome, klinicky izolovaný syndrom): IFNB, GA, teriflunomid, v budoucnu dimethyl fumarát
- Pokud tato léčba není dostatečně účinná a choroba je vysoce aktivní (ekalační léčba): fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, cladribine, alemtuzumab
- O tom, který lék se kdy dá použít, rozhodují v ČR úhradová pravidla

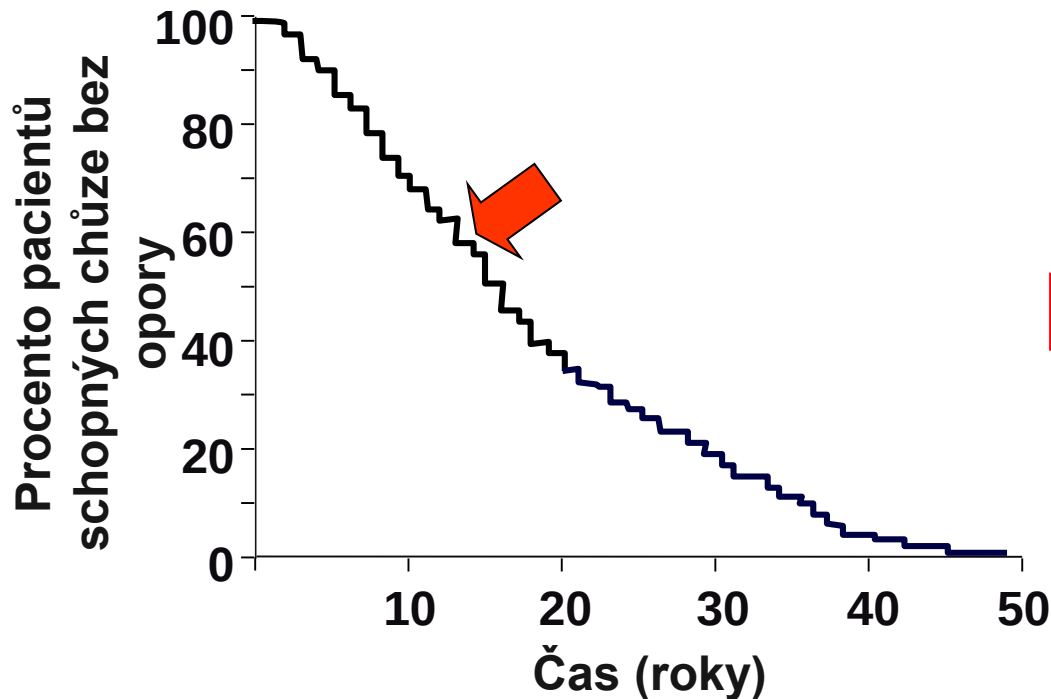


Proč léčit včas?

Progrese RS bez léčby

Přirozený průběh: Doba do EDSS 6 (n=902)

Konverze RR MS v
progresivní MS



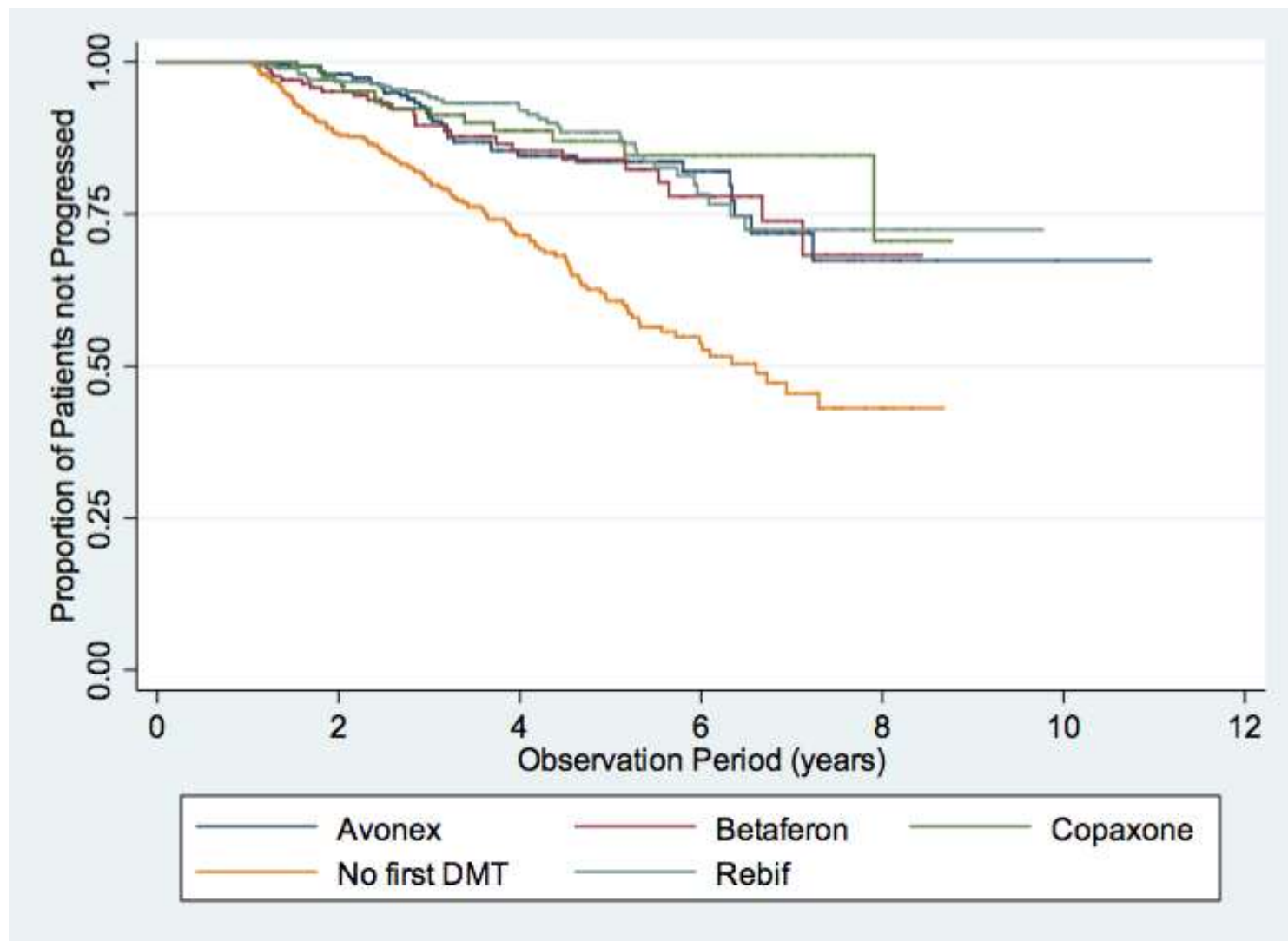
Trvání RS v letech	%
1-5	12.1
6-10	41.3
11-15	57.6
16-25	65.6
26+	88.9



Adapted by permission of Oxford University Press from Weinshenker BG et al. *Brain*. 1989;112:133-146.

1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Fakt, že pacient není léčen, je nejsilnější prediktorem disability
(MSBase Melbourne, preliminary data)

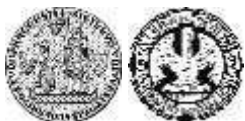


Registry a databáze – 2013 založen český registr ReMuS

Databáze (MSBase, Melbourne) – nejen epidemiologická data, ale i data efektivity různých léčebných režimů, vliv vysazení terapie, switche, změna prognózy pacienta v éře DMDs:

doba do EDSS 4 prodloužena o 7 let
doba do EDSS 6 prodloužena o 12 let

tyto informace nelze získat z registračních firemních studií



Co má dělat pacient pro sebe?

Změny životního stylu

- PŘESTAT KOUŘIT
- CVIČIT (jediné řešení únavy)
- Pečovat o svou duševní

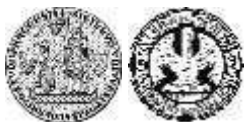
Kondici (přijetí nemoci, nastavení hodnot)

- Minimalizovat alkohol a další látky poškozující CNS
- Hlídat váhu a stravu (omezit sůl, přidat probiotika, prebiotika)
- Vitamin D
- Hlásit nové příznaky včas (neprošvihnout ataku)
- Léčit přidružené choroby včetně autoimunit (především štítná žláza)



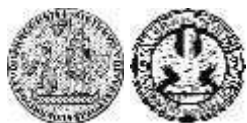
Co má dělat rodinný příslušník pro sebe?

- Nenechat se pohltit stavem „starejte se o mne, já jsem teď ten těžce nemocný...”
- Pečovat o svou fyzickou i psychickou kondici
- Zapojit se do práce patientských organizací (TY NEJSOU jen pro těžce postižené !) – jejich úloha je v síle prosazování toho, co je pro pacienty s RS nutné, proto potřebují ke své práci i ty zdravé!
- Uchovat si své koníčky, čas pro sebe, svou psychohygienu a svou pohodu



Závěr

- Léčba RS zaměřená na patogenetické děje mění osud pacienta
- Ale jen tehdy, je-li podána včas, je-li její účinnost pravidelně hodnocena a je-li dosaženo NEDA konceptu
- Práceschopnost, založení rodiny, soběstačnost - může být u pacienta zachováno, je-li léčba vedena správně
- Závažné nežádoucí účinky léčby - význam farmakovigilance, znalosti mechanismu účinku, plánů k minimalizaci rizik (+ vždy dohoda s pacientem)

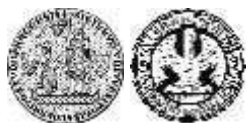


Poděkování

všem pacientům klinických studií

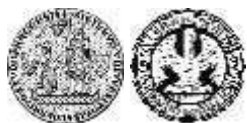


všem spolupracovníkům

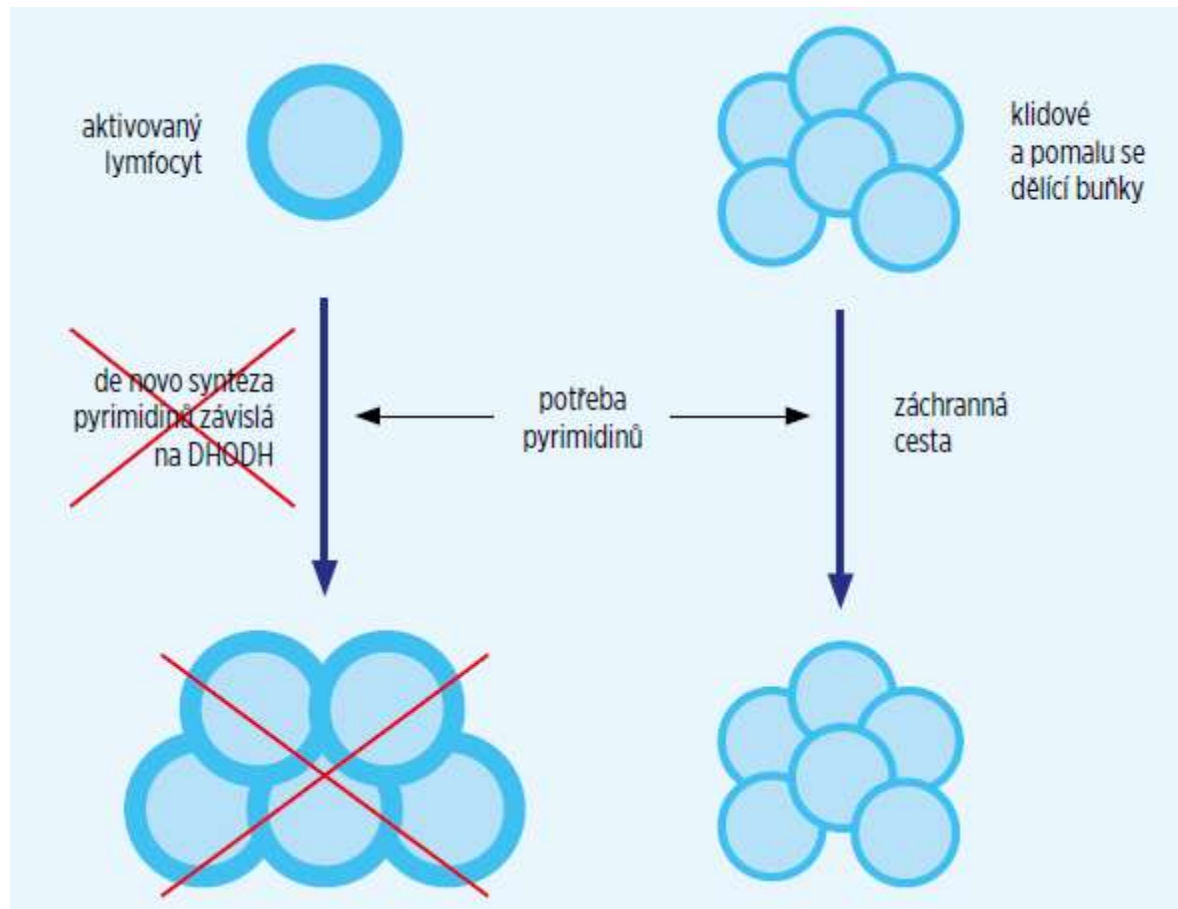


Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Back-up slides

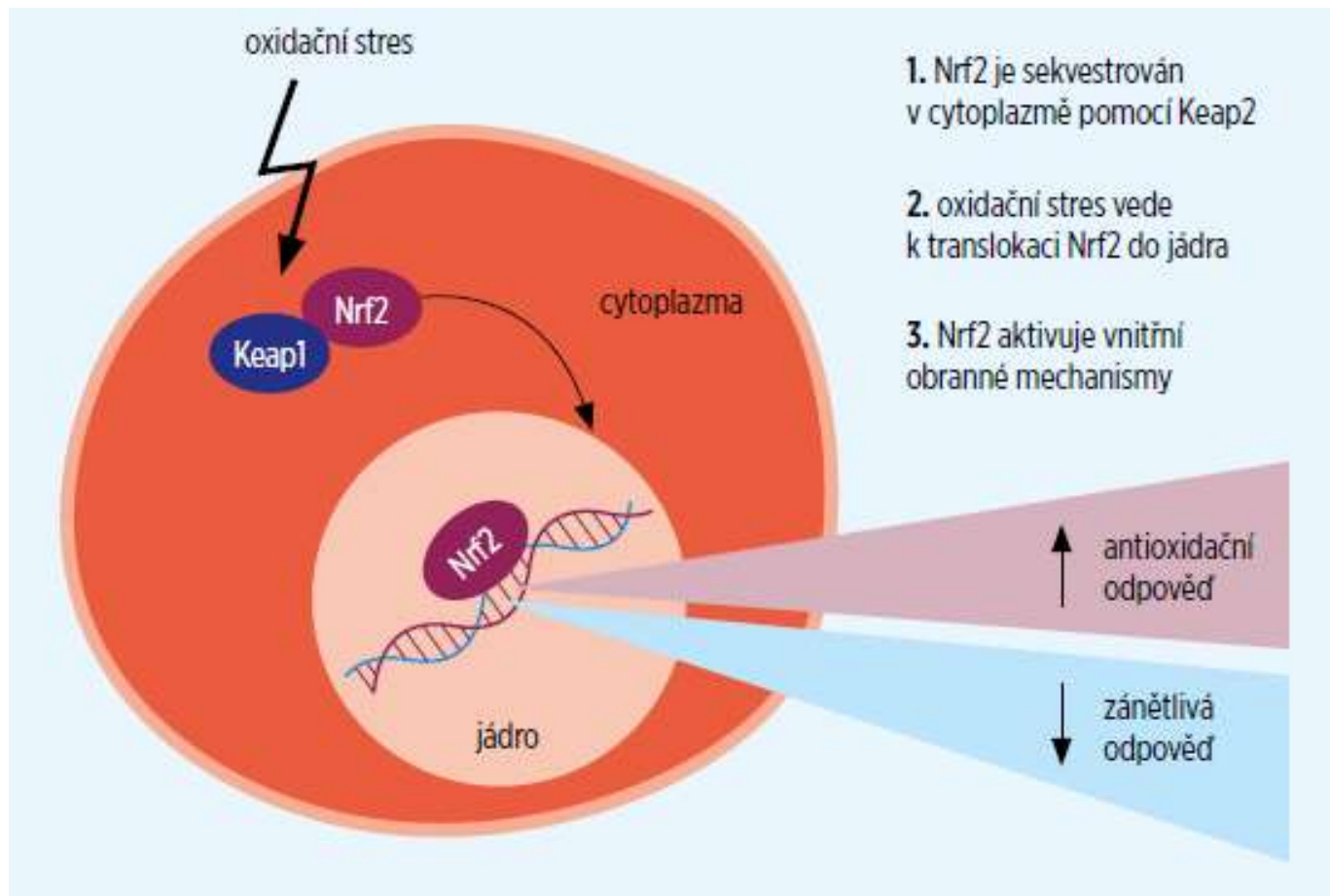


Mechanismus účinku teriflunomidu

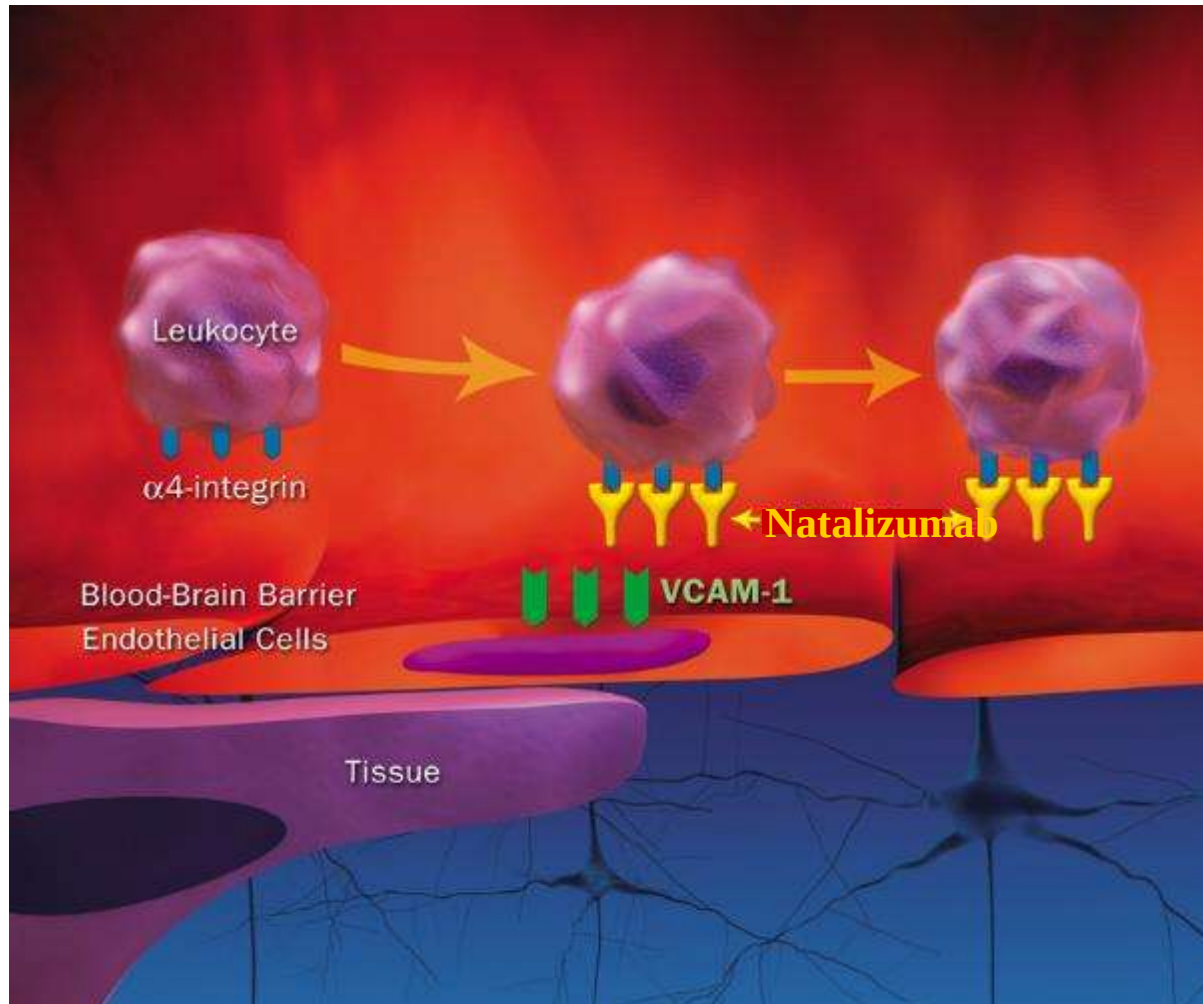


DHODH – dihydroorotát dehydrogenáza

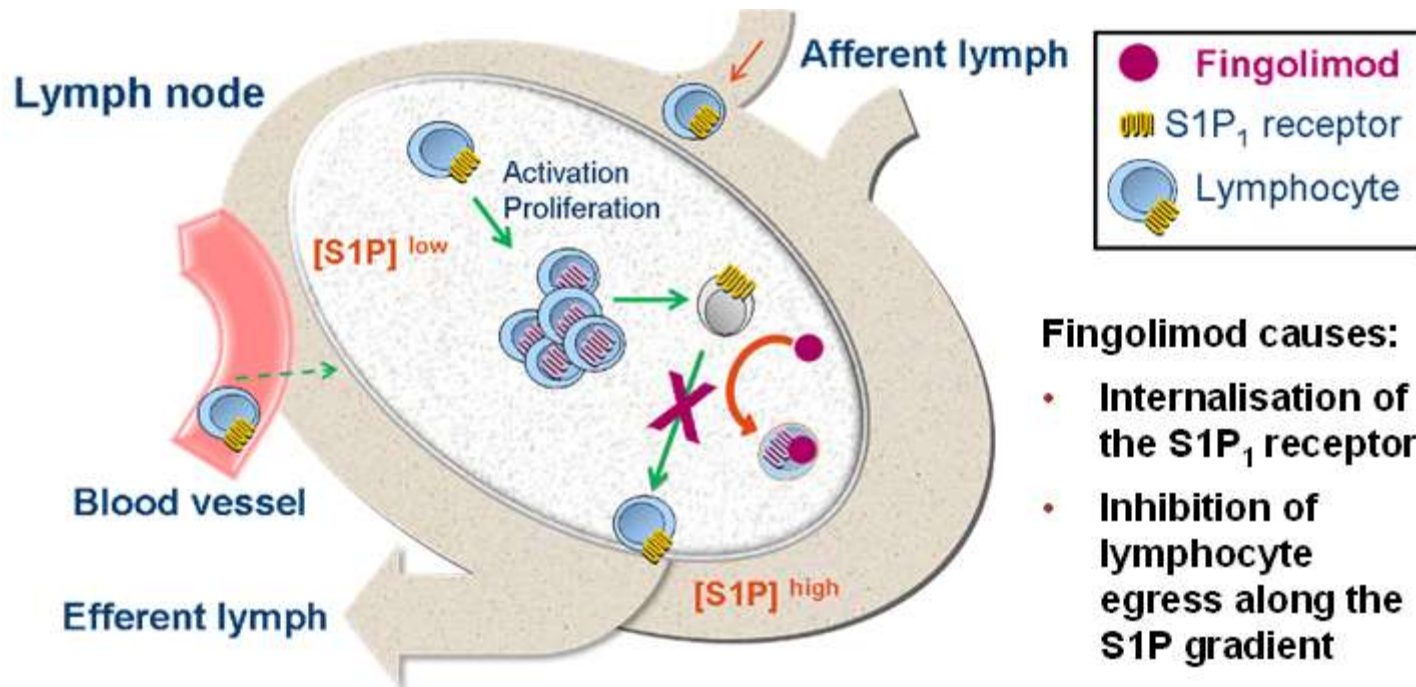
Mechanismus účinku dimethyl fumarátu



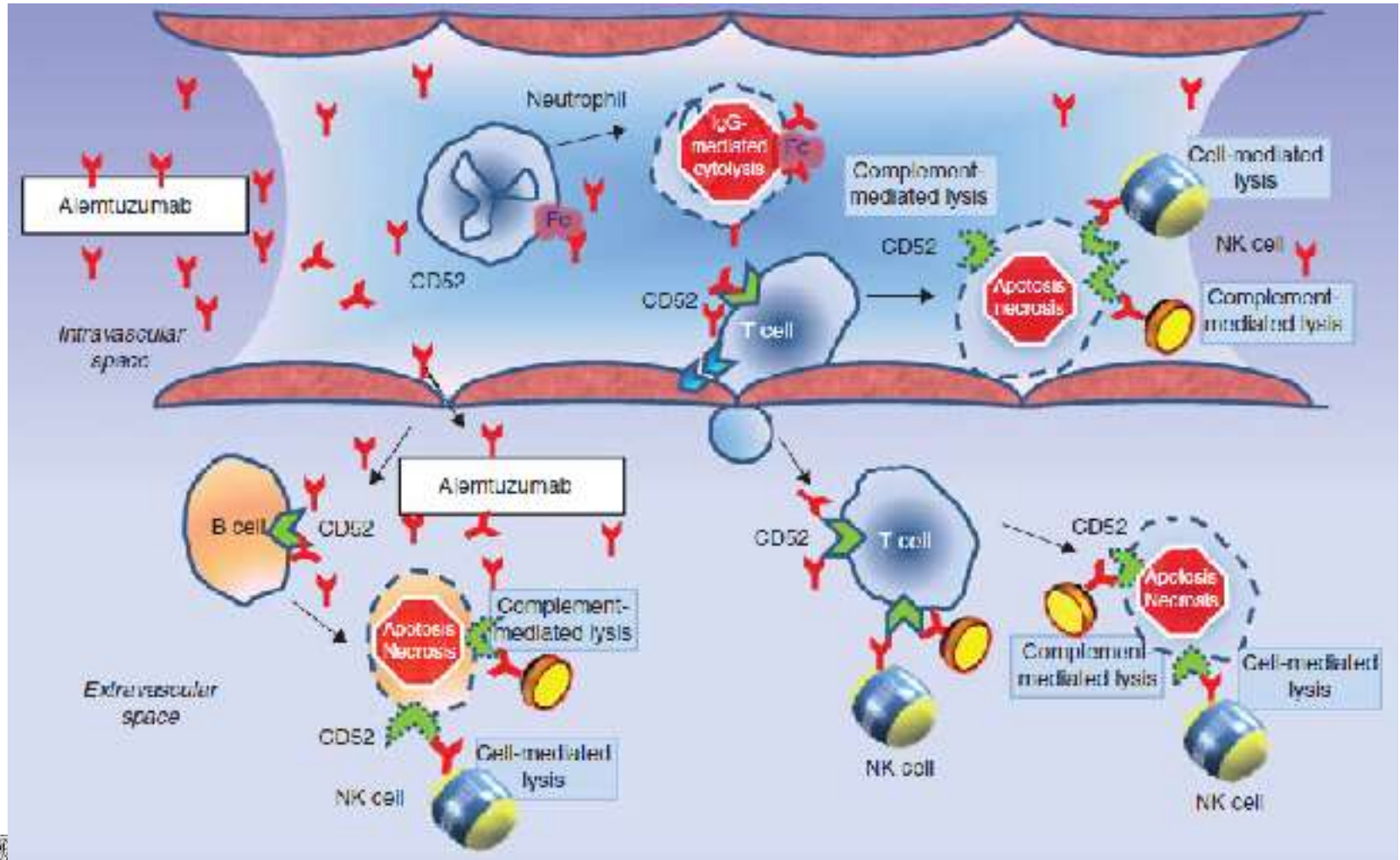
MoA Natalizumab: integriny hrají podstatnou roli v adhezi leukocytů k endotelu



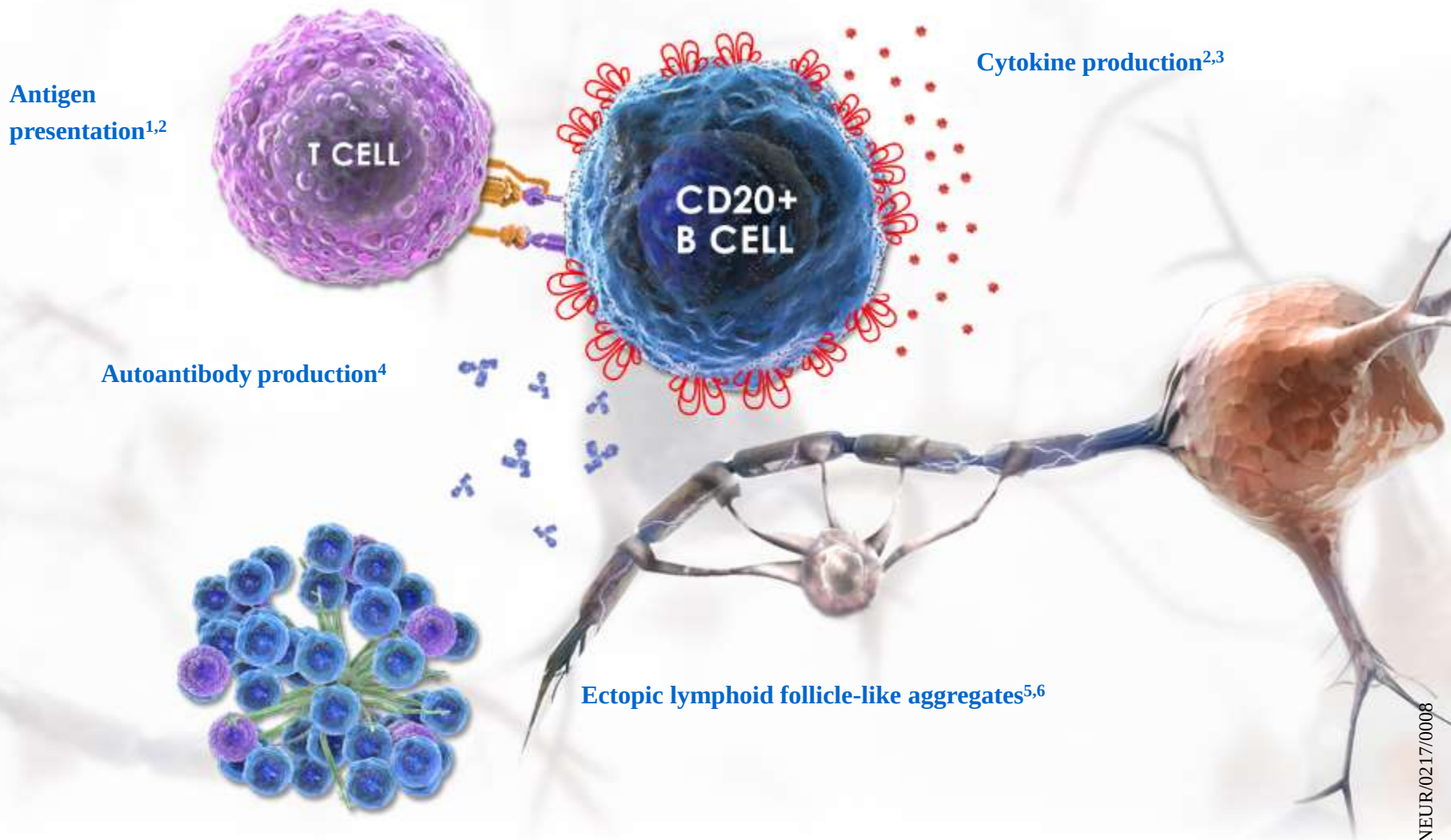
Fingolimod – S1P modulátor



Alemtuzumab – monoklonální protilátka proti CD52



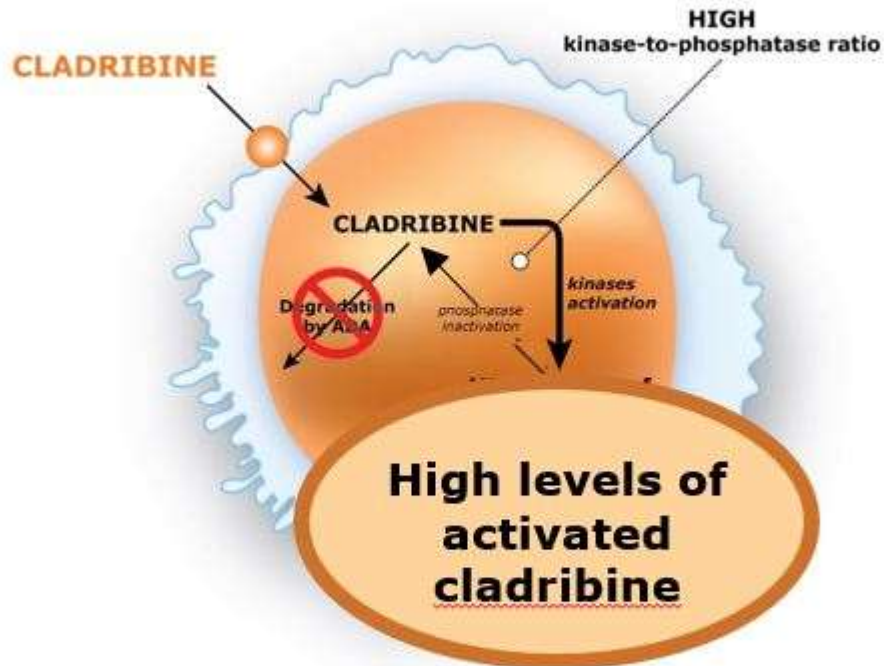
Role B lymphocytů v patogeneze RS



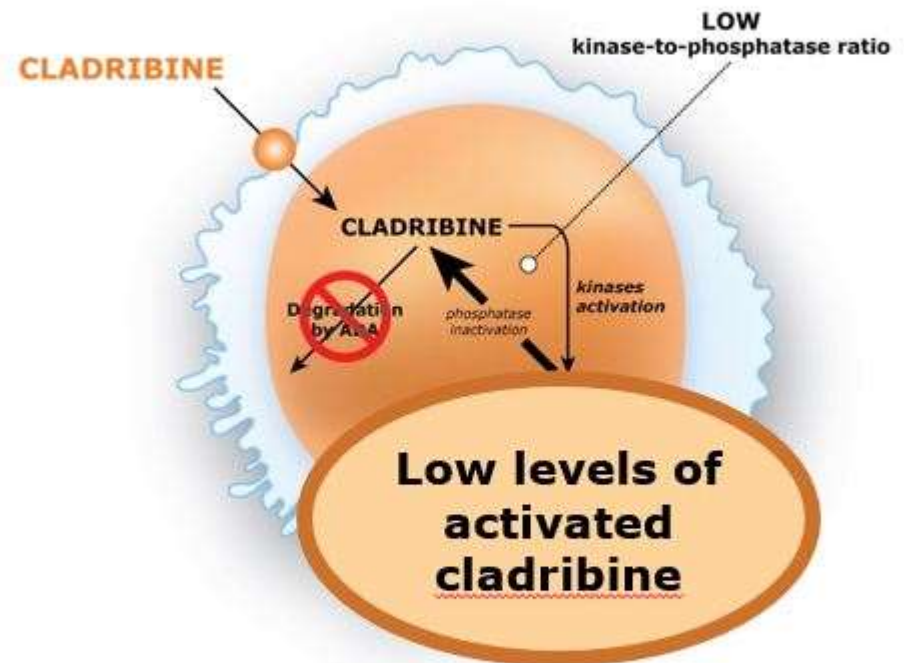
1. Crawford A, et al. *J Immunol* 2006;176(6):3498–506.
2. Bar-Or A, et al. *Ann Neurol* 2010;67(4):452–6.
3. Lisak RP, et al. *J Neuroimmunol* 2012;246(1-2):85–95.
4. Weber MS, et al. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(2):239–45.
5. Serafini B, et al. *Brain Pathol* 2004;14(2):164–74.
6. Magliozzi R, et al. *Ann Neurol* 2010;68(4):477–93.

Cladribin - MoA

B and T Lymphocytes



Other Cells



Výzkum týkající se léků

- Vývoj nové molekuly v laboratoři
- Testování na zvířatech, na lidských dobrovolnících
- Fáze II – skupina kolem 250 pacientů – hledání dávky
- Fáze III – kolem 1000 pacientů s onemocněním, nadnárodní, dvojitě zaslepené, randomizované
- Registrace v případě splnění primárního cíle
- Poregistrační sledování bezpečnosti (Fáze IV klinického zkoušení)



K čemu je potřeba výzkum

- Potřebujeme vědět, které léky jsou pro kterého pacienta nejvýhodnější
- Potřebujeme vědět, že není pacient ohrožen závažnými nežádoucími účinky
- Potřebujeme vědět, kdy léčbu změnit, aby byla udržena stabilizace nemoci a kvalita života pacienta
- Potřebujeme znát rozdíl mezi benigní a maligní chorobou

