

Význam včasnej liečby u pacientov so sclerosis multiplex

MUDr. Slavomíra Kováčová, PhD

Neurologická klinika FN Nitra

Neurosummit 2024, 7.6.2024 hotel Bjornson Jasná

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

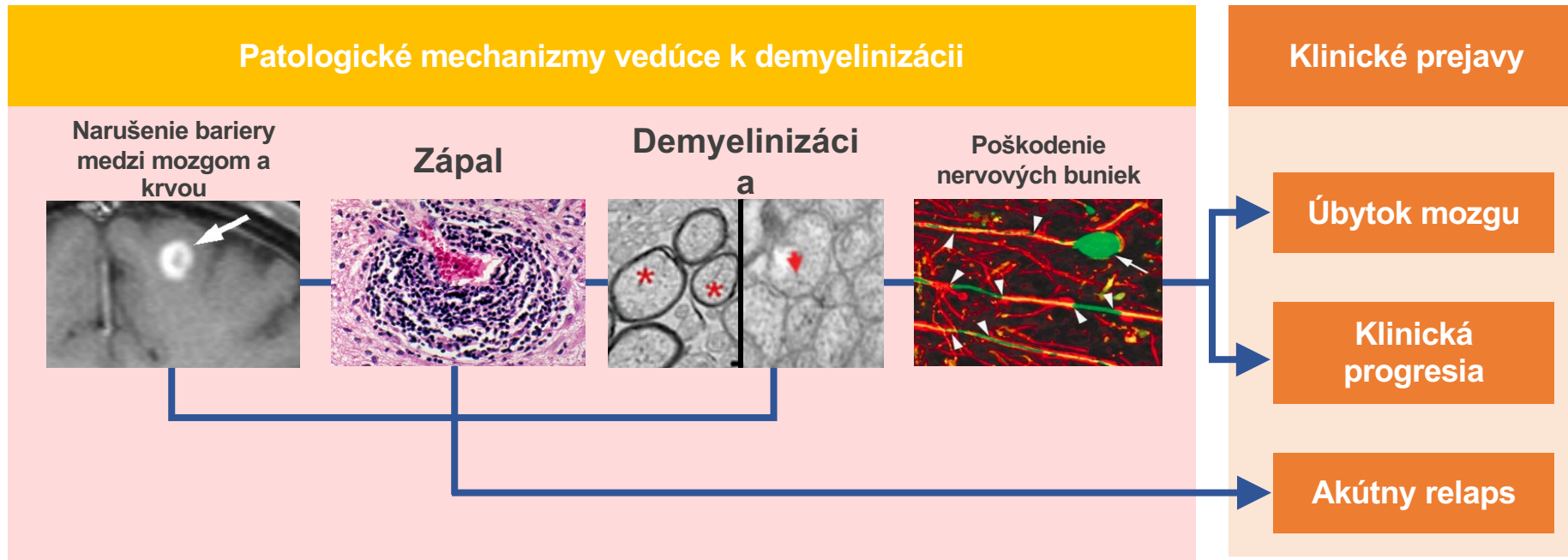
Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	



Sclerosis multiplex je heterogénne ochorenie

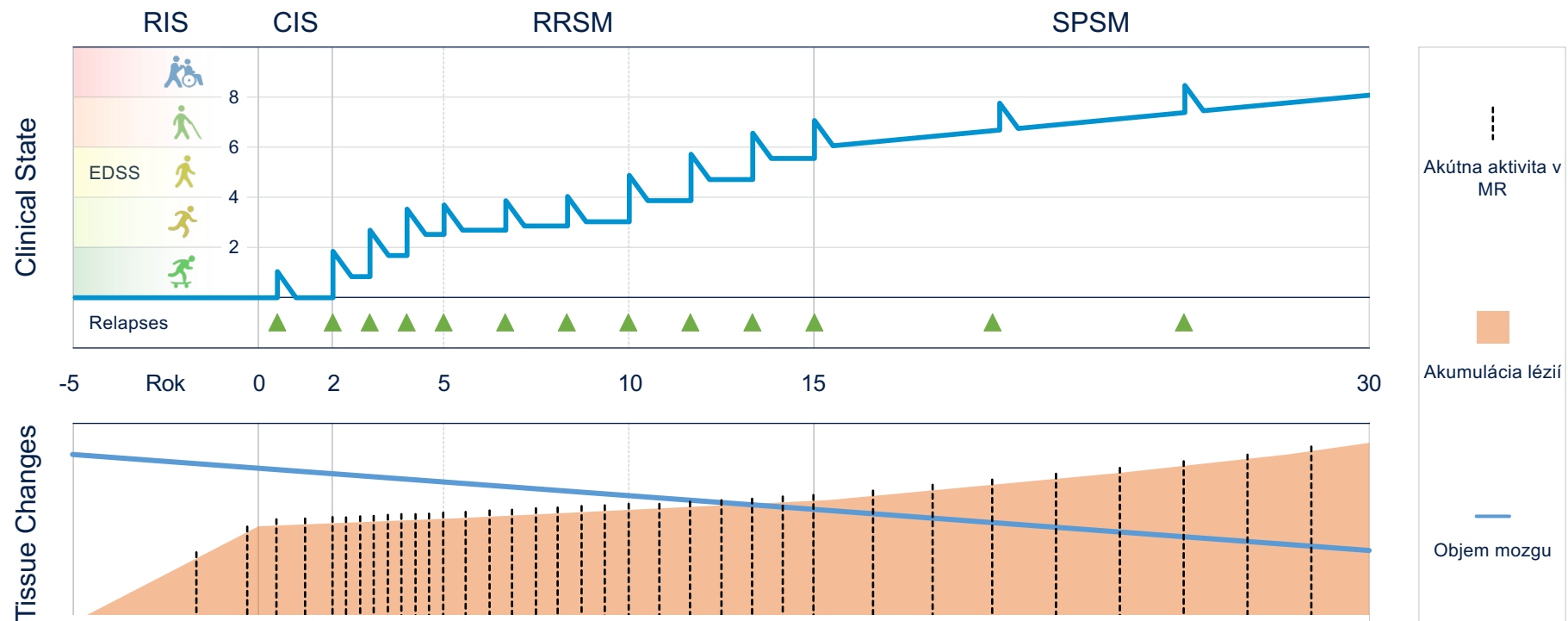
- Postihuje každého pacienta individuálne
- Celoživotné progresívne ochorenie s vysokou individuálnou variabilitou
 - variabilná klinická aktivita (relapsy, progresia zneschopnenia)
 - variabilná rádiologická aktivita
- Uvedomenie si heterogénnej povahy ochorenia by malo hrať úlohu pri výbere a postupnosti liečby
- Musíme poznať odpovede na mnohé otázky:
 - Ktoré faktory prispievajú k ochoreniu SM a jeho relatívnemu riziku bez liečby?
 - Kto by mal byť liečený?
 - Kedy by mal byť liečený?
 - Ako zachovať vyrovnaný pomer rizika a benefitu liečby?

Patológia SM

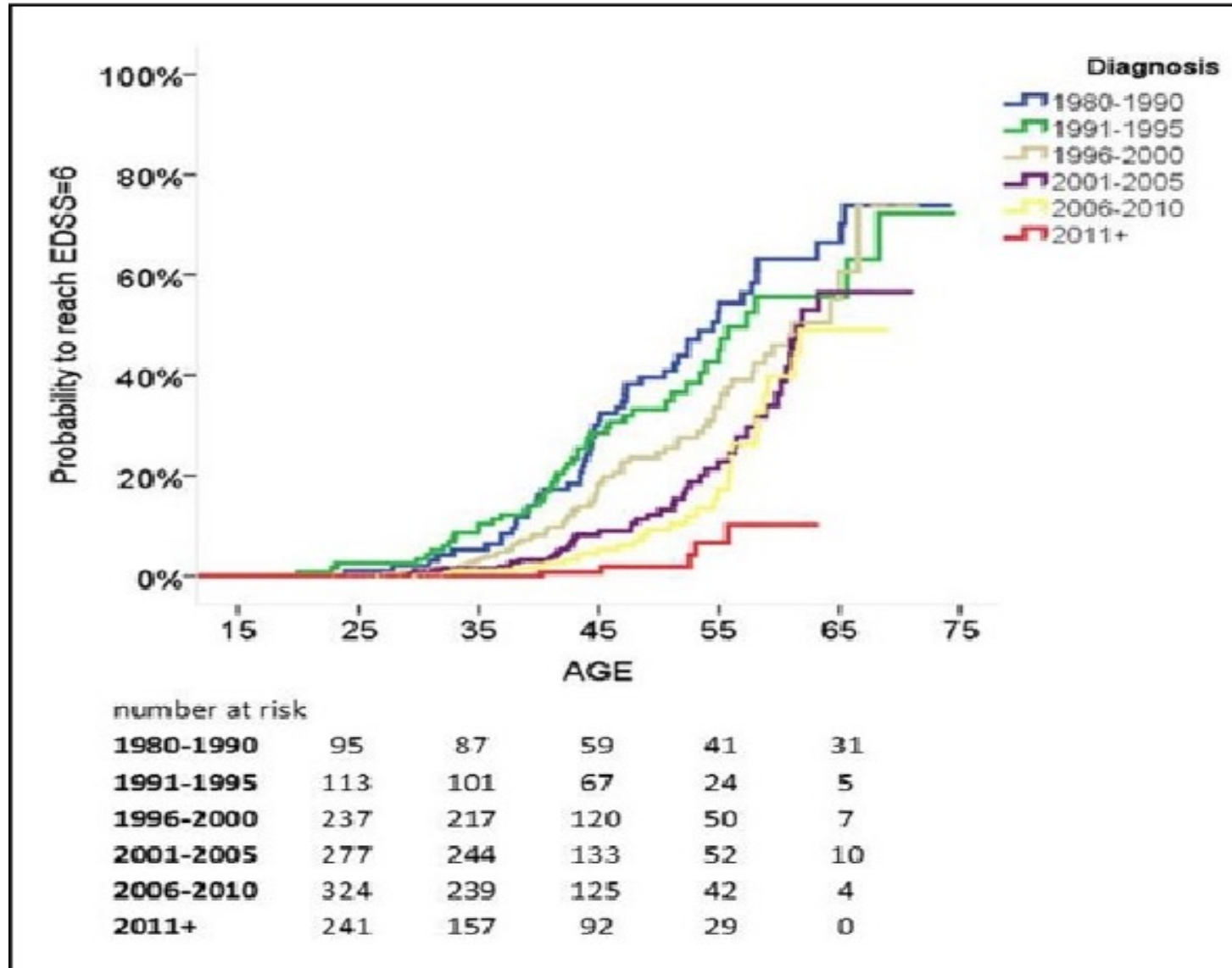


BBB, blood-brain barrier; CNS, central nervous system; MS, multiple sclerosis.
Filippi M, et al. Handbook of Clinical Neurology 2014;Vol. 122 (3rd series):115-149; Giovannoni G, et al. Mult Scler Relat Disord 2016;9 Suppl 1:S5-S48;
Bermel RA, Bakshi R. Lancet Neurol 2006;5:158-170; Trapp BD, et al. N Engl J Med 1998;338(5):278-285.

Prirodzený priebeh SM pred SM liečbou



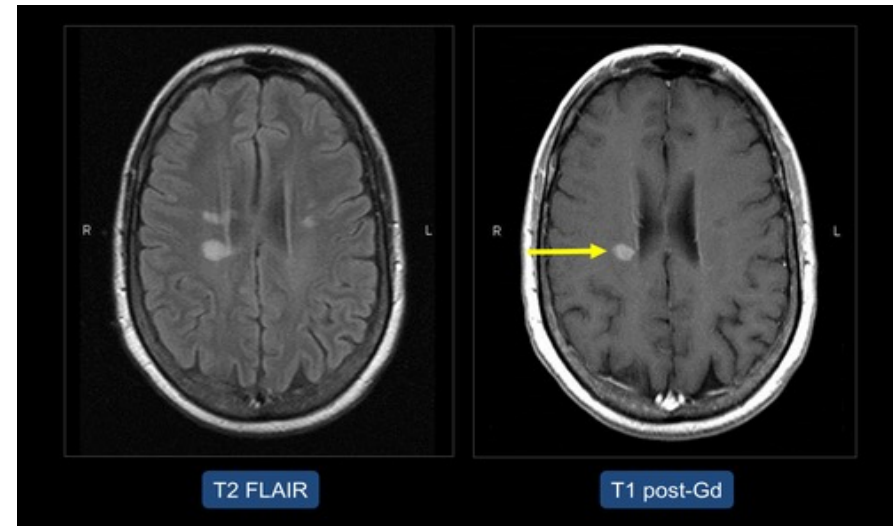
Priebeh SM sa zlepšil vplyvom včasnej diagnostiky a zvýšenej dostupnosti DMT



MR mozgu a miechy

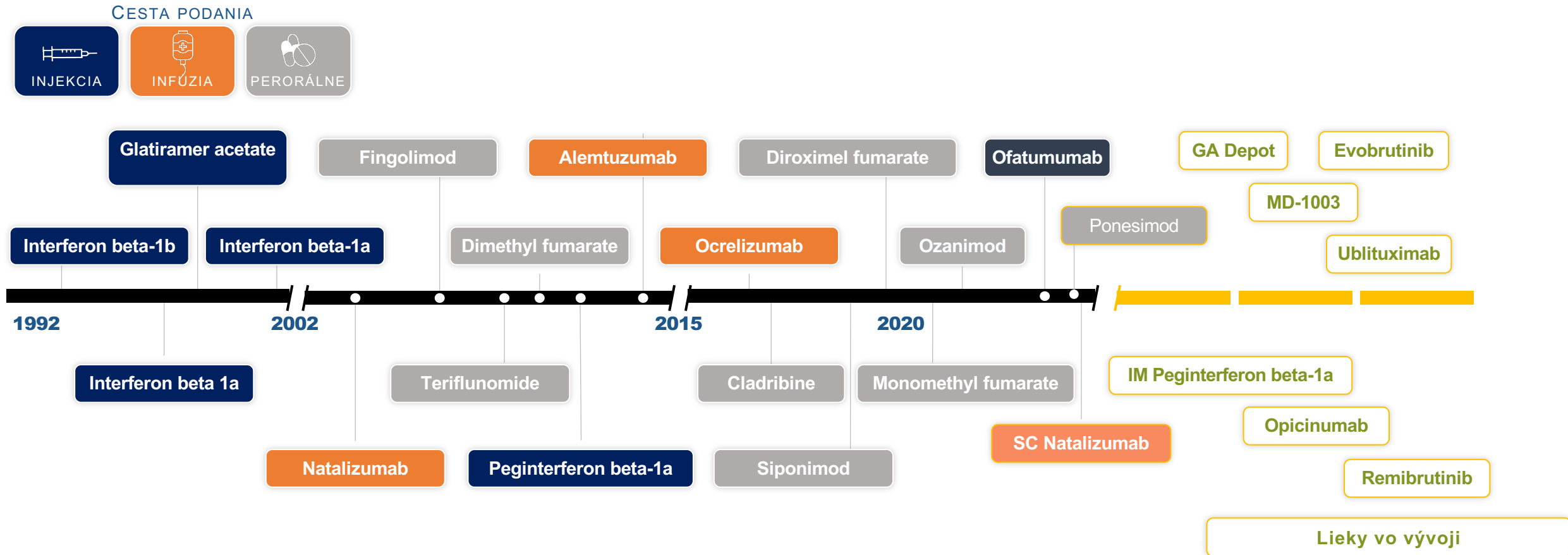
Diseminácia v čase – DIT, 2017

- súčasný výskyt aspoň 1 Gd+ a aspoň 1 neenhancujúcej T2 lézie v prvom MR
- pribudnutie nových lézií na kontrolnej MR mozgu
- nerozlišujú sa symptomatické a asymptomatické lézie
- DIT môže byť nahradená pozitívnymi OCB v likvore



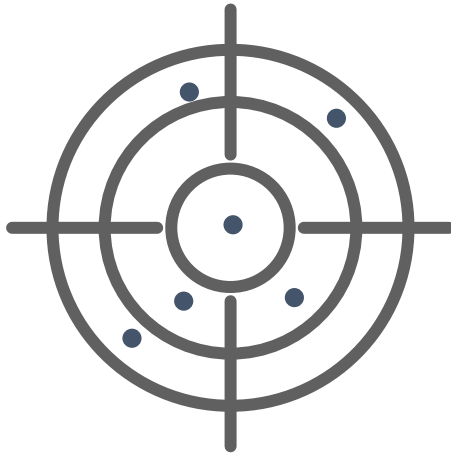
Vývoj nových liečiv – príležitosť pre „personalizáciu“ terapie

17 schválených liekov na liečbu SM

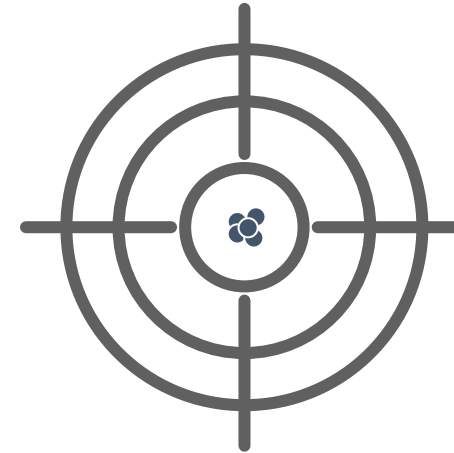


Sme pripravení na personalizáciu liečby SM?

Pokus, omyl



Personalizovaný prístup



Personalizovaný prístup zahŕňa:

- Precíznu diagnostiku
- Predpovedanie odpovede na liečbu
- Personalizované monitorovanie pacienta a postupná aktualizácia predpovedanej odpovede na liečbu

Faktory, ktoré môžu ovplyvniť prognózu ochorenia

Demografické a enviromentálne faktory

Vek v čase prvých prejavov SM >40 rokov

Pohlavie (mužské pohlavie)

Nízka hladina vitamínu D

Fajčenie

Komorbidity (DM, hypertenzia, HLP, obezita)

Klinické faktory

Multifokálny výskyt ochorenia

Postihnutý systém:

- a) motorický
- b) cerebelárny
- c) sfinktery
- d) kognícia
 - i. Poškodená kognitívna funkcia
 - ii. Schopnosť učenia

Neúplná úprava po prvom relapse

Vysoká miera relapsov, tj. >2 relapsy v priebehu prvých 2 rokov

Skoré zneschopnenie, tj. EDSS \geq 3,0 počas 5 rokov

MRI nálezy

MRI:

- a) Veľký počet T2 lézií pri baseline \geq 9
- b) Prítomnosť Gd+ lézií
- c) Prítomnosť infratentoriálnych lézií
- d) Prítomnosť lézií v mieche
- e) Atrofia mozgu

Biomarkery

Stenčenie retinálnych nervových vlákien na OCT vyšetrení

Likvor

- a) prítomnosť oligoklonálnych pásov
- b) zvýšená hladina neurofilamentov

Skóre: 0–25 bodov

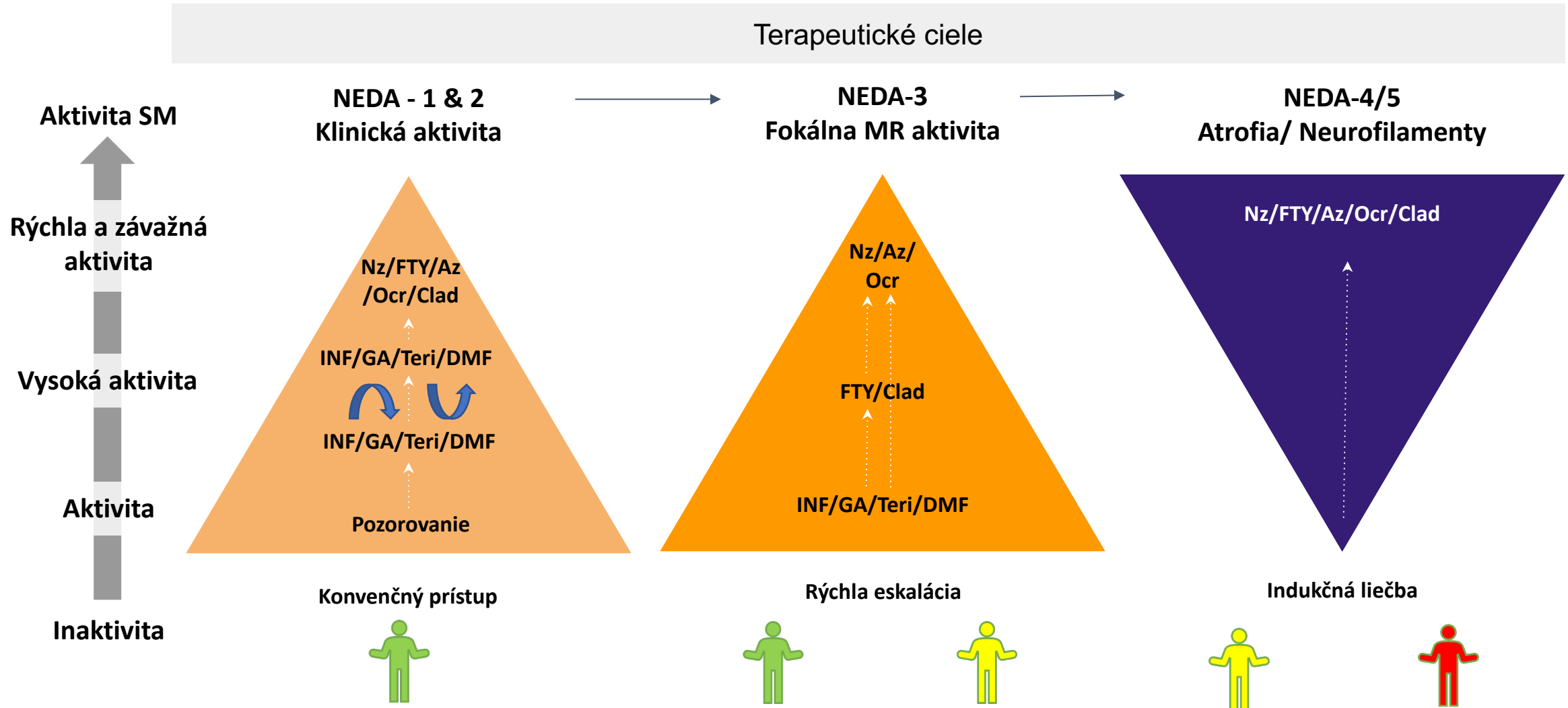


>70% → zlá prognóza

30–70% → stredne zlá prognóza

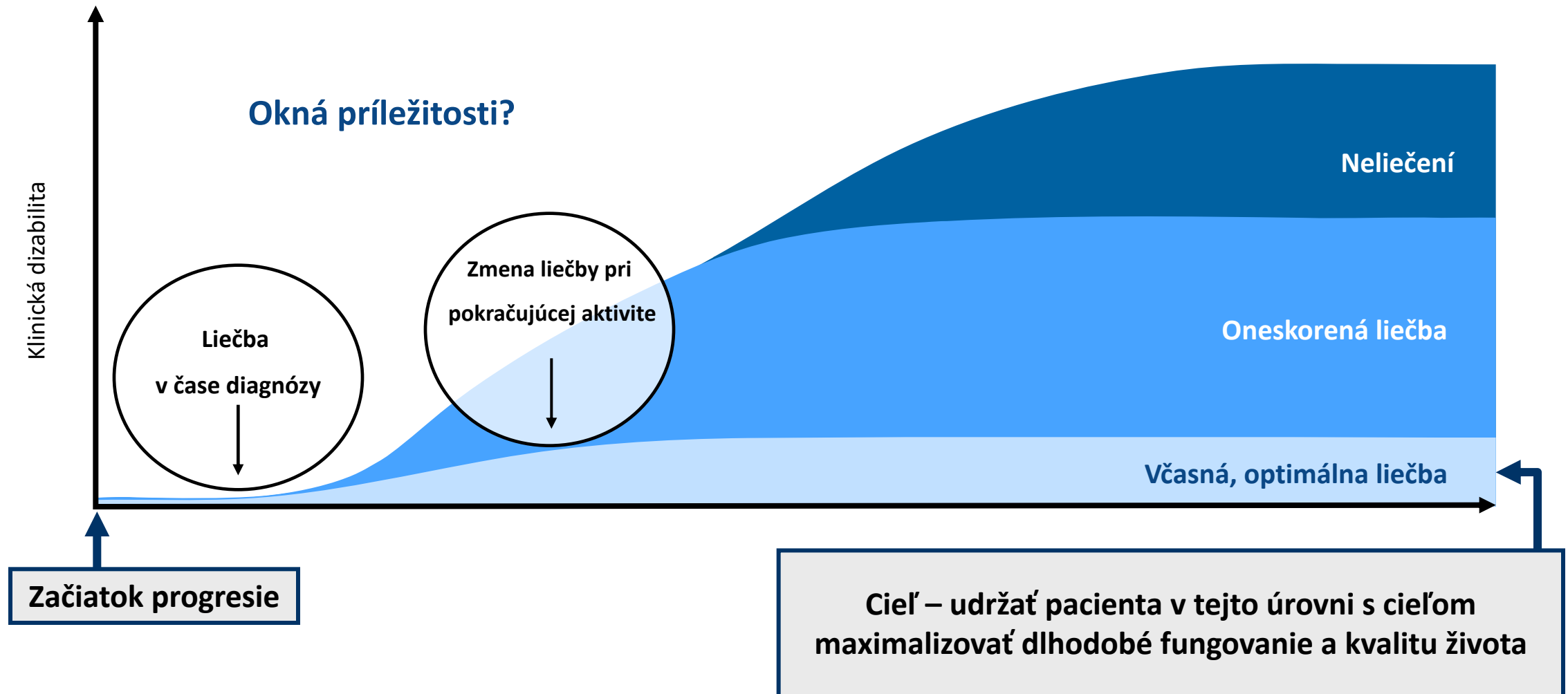
<30% → dobrá prognóza

Rozličné terapeutické stratégie



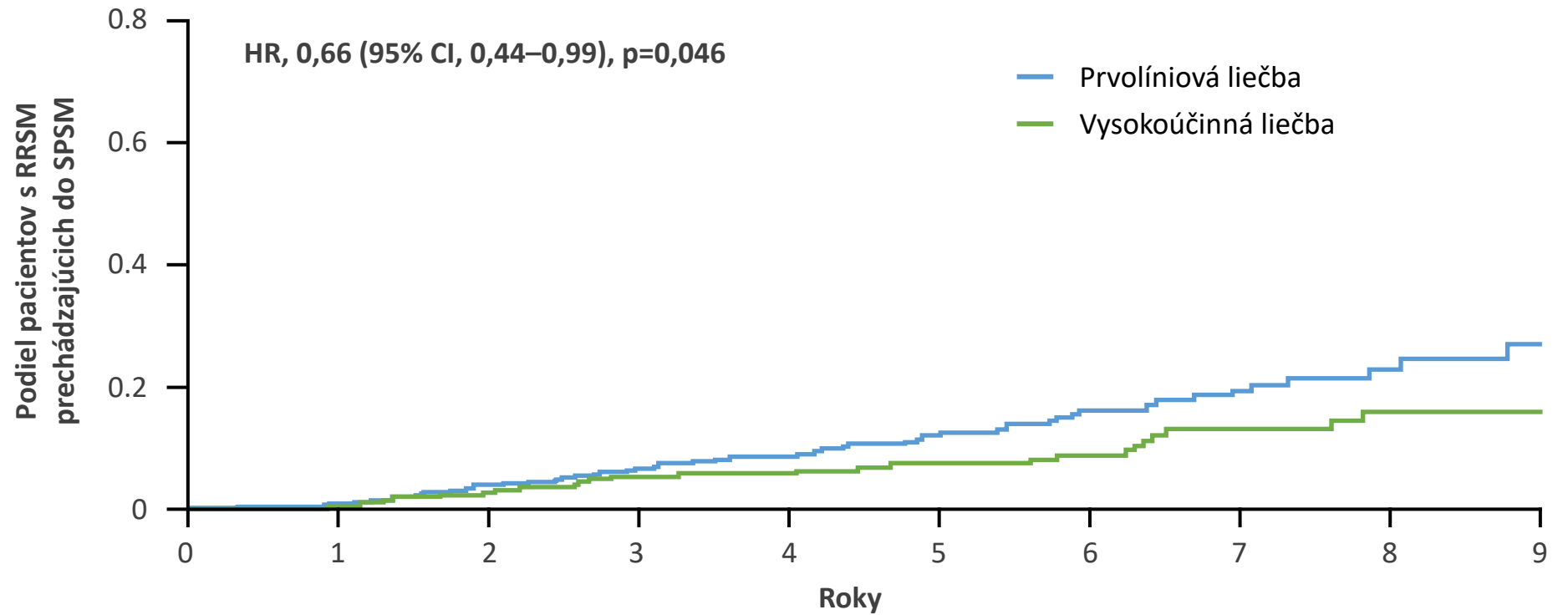
NEDA = no evident disease activity; NEDA-2 = clinical only (relapse-free and progression free); NEDA-3 = clinical and focal MRI activity; NEDA-4/5 = clinical and focal MRI activity free and normalising brain atrophy loss & normalisation of CSF neurofilament levels.

Včasné rozpoznanie a kontrola progresie = zlepšenie dlhodobého výsledku



Známky progresie sú prítomné od najvčasnejších štádií ochorenia
Progresia signifikantne rastie s oneskorením podávania účinnej terapie

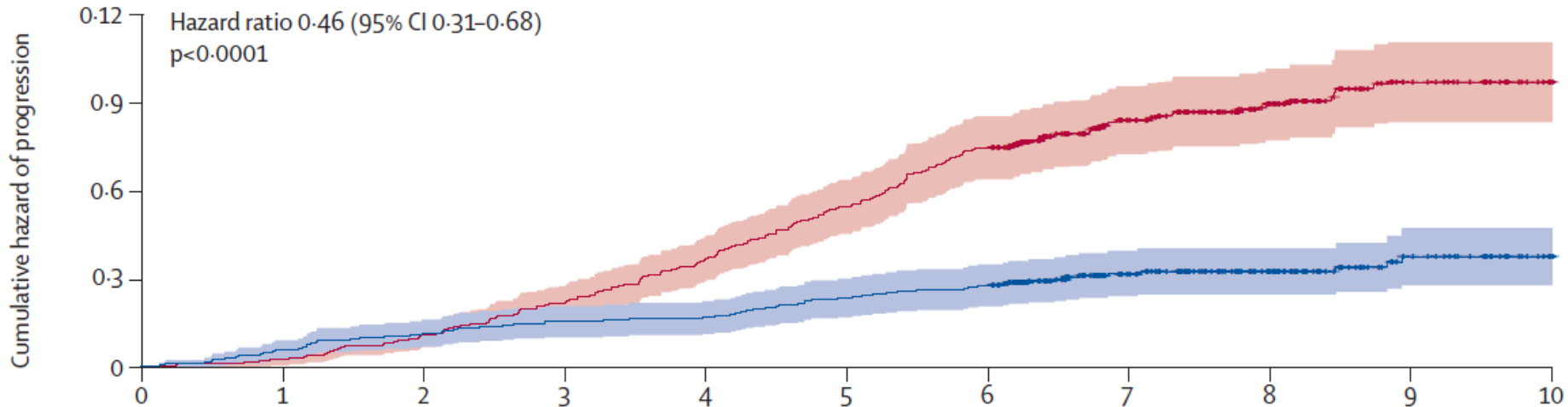
Začiatok terapie vysokoúčinnou liečbou spomaľuje progresiu



Prvolíniová liečba
Vysokoúčinná liečba

380	380	380	380	380	380	252	182	142	93	44
235	235	235	235	235	235	148	103	80	54	30

Včasná liečba vysokoúčinnými liekmi



Number at risk
(censored)

Late group	253 (0)	253 (0)	253 (0)	253 (0)	253 (0)	253 (0)	253 (0)	175 (78)	116 (137)	63 (190)	36 (217)
Early group	213 (0)	213 (0)	213 (0)	213 (0)	213 (0)	213 (0)	213 (0)	148 (65)	98 (115)	53 (160)	30 (183)

■ **Started HET late (4-6 years)**

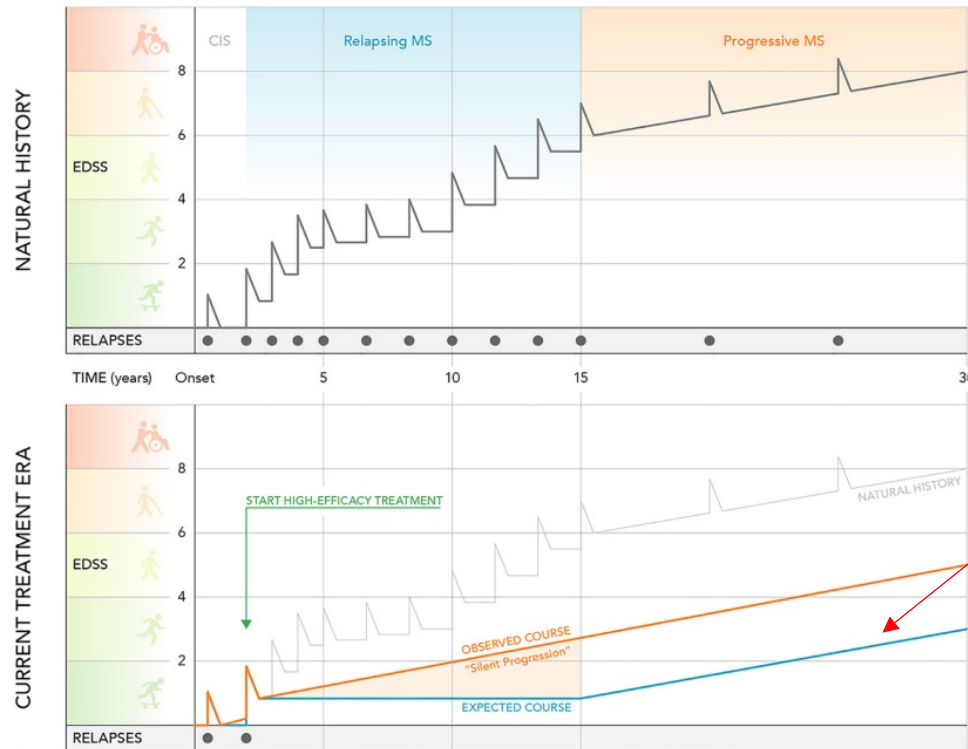
■ **Started HET early (0-2 years)**

Retrospektívna observačná kohortná štúdia, údaje z MSBase (n = 308) a švédskeho registra MS (n = 236).

HET=rituximab, ocrelizumab, mitoxantrone, alemtuzumab or natalizumab

Liečba s vysokou účinnosťou začatá do 2 rokov od nástupu ochorenia je spojená s menším postihnutím po 6 – 10 rokoch, ako keď bola zahájená neskôr v priebehu choroby

Stabilizácia choroby už na začiatku ochorenia vysokoúčinnými DMT



- Prirodzená históriu SM s relapsom v ére pred liečbou. **Priestor pre nové lieky s vysokou účinnosťou i bezpečnosťou už od začiatku stanovenia dg. SM**
- „Nová“ história SM v ére DMT - oddialenie vzniku relapsov a prechod do SP SM je oddialený. Avšak tichá progresia je evidentná počas každej fázy ochorenia.

Jednoznačná zhoda použitia vysokoúčinnnej terapie u pacientov s rizikovou prognózou



2017 ECTRIMS/EAN konsenzus v manažmente pacientov so SM



Ponúknuť skorú liečbu DMT preparátmi pacientom s aktívnou RSM, ktorá je definovaná klinickými relapsami a/alebo MRI aktivitou; vrátane pacientov s CIS

U aktívnej SM bude výber DMT preparátu závisieť od:

- Individuálnych charakteristík pac. a komorbidít
- Závažnosti/aktivity ochorenia
- Bezpečnostného profilu lieku
- Dostupnosti DMT preparátu

Vysoko účinná terapia je indikovaná u pacientov s prognosticky nepriaznivými faktormi

Záver

- Sclerosis multiplex je invalidizujúce ochorenie mladých dospelých, ktoré významne limituje kvalitu života chorých a okrem iného predstavuje cez stratu produktivity významné ekonomické bremeno pre verejné zdroje
- Aktivitu ochorenia, ktorá je veľmi variabilná a nepredvídateľná definuje viacero klinických aj rádiologických faktorov
- Dostupné dáta z RCT aj z bežnej klinickej praxe ukazujú, že terapeutické okno kedy môžeme zasiahnuť nie je neobmedzené a preto by sme mali naplno využiť liečebný potenciál DMT v čase kedy je zápalová fáza choroby najaktívnejšia