proLékaře.cz | 10.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn2018457

Srovnání účinnosti subkutánně podávaného interferonu β-1a 44 µg, dimetyl fumarátu a fingolimodu v reálné klinické praxi – multicentrická observační studie

A comparison of efficacy of subcutaneous interferon β-1a 44 µg, dimethyl fumarate and fingolimod in the real-life clinical practise – a multicenter observational study

Souhrn

Úvod: Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění postihující CNS. Mezi etablované léky pro relaps-remitentní RS (RR RS) patří interferon (IFN) β-1a 44 µg, dimetyl fumarát (DMF) a fingolimod. Cílem projektu, resp. výstupem z analýzy z registru ReMuS, bylo srovnat účinnost subkutánně podávaného IFN β-1a 44 µg, DMF a fingolimodu u pacientů s RR RS, u nichž byla zahájena tato léčba do 90 dní od počátku relapsu, v reálné klinické praxi v ČR. *Soubor a metodika:* Do projektu bylo zahrnuto celkem 279 pacientů s RR RS, kteří prodělali při léčbě 1. linie (IFN β-1a 22 µg 3× týdně, IFN β-1a 30 µg 1× týdně, IFN β-1b 250 µg obden, teriflunomid 14 mg denně, glatiramer acetát 20 mg denně nebo glatiramer acetát 40 mg 3× týdně) jeden relaps a kterým byla léčba změněna buď na IFN β-1a 44 µg nebo DMF či fingolimod. Sledovanými parametry byly roční počet relapsů (annualized relapse rate; ARR), doba do dalšího relapsu, zastoupení pacientů bez relapsu a změna Expanded Disability Status Scale (EDSS) po roce od změny léčby u jednotlivých preparátů. *Výsledky:* Po změně terapie došlo u všech třech sledovaných preparátů během roční observace k signifikantnímu zlepšení analyzovaných parametrů. Při porovnání skupiny pacientů s léčbou IFN β-1a 44 µg (83 pacientů) vs. fingolimod nebo DMF (196 pacientů) bylo ve druhé skupině významnější zlepšení v parametru ARR a změna EDSS. Po spárování pacientů na terapii IFN β-1a 44 µg se skupinou léčenou DMF nebo fingolimodem v poměru 1 : 1 metodou propensity score matching (83 vs. 83 pacientů) zůstal signifikantní vliv na zlepšení sledovaných parametrů před změnou terapie a po ní v obou skupinách, neprokázali jsme ale již signifikantní rozdíl efektu mezi skupinami. *Závěr:* IFN β-1a 44 µg, DMF i fingolimod prokázaly svou účinnost v rámci eskalace léčby na vybrané skupině pacientů v parametrech změna EDSS a čas do dalšího relapsu.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Z. Pavelek[1], L. Sobíšek[2,3], D. Horáková[4], M. Vališ[1]

[1] Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[2] Nadační fond IMPULS, Praha
[3] Katedra statistiky a pravděpodobnosti, Vysoká škola ekonomická v Praze
[4] Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

✉
MUDr. Zbyšek Pavelek
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: zbysekpavelek@email.cz

Přijato k recenzi: 14. 2. 2018
Přijato do tisku: 7. 6. 2018

Klíčová slova
roztroušená skleróza – interferon β-1a 44 µg – dimetyl fumarát – fingolimod

Key words
multiple sclerosis – interferon β-1a 44 µg – dimethyl fumarate – fingolimod

proLékaře.cz | 10.11.2026

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease affecting the CNS. Interferon (IFN) β-1a 44 µg, dimethyl fumarate (DMF) and fingolimod are established medications for the treatment of relapsing-remitting MS (RR MS). The aim of the project (analysis from registry ReMuS) was a comparison of the efficacy of IFN β-1a 44 µg, DMF and fingolimod in patients with RR MS in real world evidence in the Czech Republic. This treatment was started within 90 days after relapse. *Patients and methods:* A total of 279 patients with RR MS who experienced one relapse during the first line treatment (IFN β-1a 22 µg given 3× weekly, IFN β-1a 30 µg given 1× weekly, IFN β-1b 250 µg given each other day, teriflunomid 14 mg given daily, glatiramer acetate 20 mg given daily or glatiramer acetate given 40 mg given 3× weekly) and who were switched to the treatment with IFN β-1a 44 µg, DMF or fingolimod were included into the study. The observed parameters were annualized relapse rate (ARR), time to next relapse, proportion of relapse free patients and change in Expanded Disability Status Scale (EDSS) at 1-year after treatment. *Results:* We found out significant improvement in observed outcomes during 1-year observation after treatment change in all particular medications. Comparison of IFN β-1a 44 µg group (83 patients) vs. DMF or fingolimod group (196 patients) showed more significant improvement in observed parameters (ARR and change of EDSS) in DMF or fingolimod group. When we used propensity score matching method (83 patients from IFN β-1a 44 µg group vs. 83 patients from DMF or fingolimod group), the sustained improvement in observed parameters has persisted before and after change of treatment in both groups but no significant differences were observed between groups. *Conclusion:* IFN β-1a 44 µg, DMF and fingolimod proved the effectivness in escalation of treatment in the selected group of patients in observed parameters – change of EDSS and time to next relapse).

Úvod

Roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění, které je nejčastější neurologickou příčinou invalidity u mladší a střední věkové populace. Léčba RS vykazuje od konce 20. století a na počátku 21. století značný pokrok. S vývojem nových léků se mění i cíle léčby. V 90. letech 20. století, kdy se objevovaly první preparáty patřící do skupiny DMD (disease modifying drugs), bylo primárním cílem léčby RS snížení počtu relapsů a zmírnění progrese onemocnění. V současné době je snahou postihnout více parametrů, které mohou být ovlivněny RS. Tyto parametry jsou součástí konceptu léčby RS – no evidence of disease activity (NEDA). Ten je obvykle definován absencí relapsů, progrese disability a aktivity na MR [1,2].

Terapie RS vyžaduje individuální přístup, pečlivé monitorování efektu a nežádoucích účinků [3,4]. Počátkem roku 2018 byly publikovány nové evropské doporučené postupy pro léčbu pacientů s RS [5]. V současné době jsou pro léčbu pacientů s RR RS v EU registrovány následující preparáty: interferon (IFN) β, glatiramer acetát, dimetyl fumarát (DMF), teriflunomid, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladribin a ocrelizumab. Evropská doporučení jasně říkají, že rozhodnutí o výběru léčby by mělo být výsledkem diskuze mezi lékařem a pacientem a mělo by být ovlivněno pouze charakteristikou pacienta a jeho komorbiditami, tíží a aktivitou nemoci, bezpečnostním profilem a dostupností léku. Bohužel v ČR stále přetrvávají restriktivní úhradová kritéria, která definují dostupnost léků i s ohledem na jejich cenu. Aktuálně lze v ČR zahájit léčbu imunomodulačním lékem první volby. Při jeho nedostatečném efektu nebo nesnášenlivosti dochází ke změně léku v rámci 1. linie (tzv. switch-in) či eskalaci léčby do linie vyšší (switch-out). Mezi léky 1. linie řadíme IFN, glatiramer acetát a teriflunomid. Skutečnost je taková, že poměrně velká část pacientů léčená léky první volby vykazuje nedostatečnou nebo žádnou terapeutickou odpověď (30–60 % léčených pacientů) [6,7]. DMF a fingolimod lze indikovat u nemocných se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem 1. linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu (hovoříme o 1,5 linii). Rovněž je lze indikovat u pacientů s rychle progredující závažnou relaps-remitentní (RR) RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v 1 roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 hyperintenzních lézí ve srovnání s předchozí MR. Natalizumab a alemtuzumab jsou v ČR řazeny do linie druhé. Jsou indikovány u pacientů s RR RS, u kterých nedošlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem 1. linie k poklesu počtu relapsů pod dvě ataky ročně, nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RR RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v 1 roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR.

Metodika

Do studie byli retrospektivně zařazeni pacienti z 15 center pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění v ČR. Počet pacientů zařazených z jednotlivých center je uveden v příloze 1, 2 (v závěru článku). Zdrojem dat byl český celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou (ReMus). ReMuS ke dni 31. 12. 2017 obsahoval informace o 13 057 pacientech, kteří měli zaznamenánu alespoň jednu návštěvu v RS centru od roku 2010 [7]. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do registru ReMuS.

Z celkového počtu pacientů 13 057 bylo identifikováno 279 pacientů, kteří splnili následující výběrová kritéria:

- byla u nich zahájena léčba IFN β-1a 44 µg, DMF nebo fingolimodem po jednom relapsu; léčba byla zahájena do 90 dnů od počátku relapsu;
- délka sledování nově zahájené léčby je alespoň 10 měsíců;
- předchozí léčba (před relapsem) byla IFN β-1a 22 µg 3× týdně, IFN β-1a 30 µg 1× týdně, IFN β-1b 250 µg obden, teriflunomid 14 mg denně nebo glatiramer acetát 20 mg denně nebo 40 mg 3× týdně.

Vybraných 279 pacientů bylo rozděleno do dvou skupin:

1. 83 pacientů ve skupině switch-in se zahájenou léčbou IFN β-1a 44 µg po jednom relapsu (v rámci switch-in z IFN β-1a 22 µg, IFN β-1a 30 µg 1× týdně, IFN β-1b, teriflunomidu nebo glatiramer acetátu). V této skupině byla léčba zahájena v rozmezí listopad 2010 až říjen 2016. Medián a průměr data zahájení léčby byl březen 2013 a červen 2013.
2. 196 pacientů ve skupině switch-out se zahájenou léčbou DMF a fingolimodem po relapsu (v rámci switch-out z IFN β-1a 22 µg, IFN β-1a 30 µg 1× týdně, IFN β-1b, teriflunomidu nebo glatiramer acetátu). V této skupině byla léčba zahájena v rozmezí červen 2012 až únor 2017. Medián a průměr data zahájení léčby byly leden 2016 a listopad 2015.

Ve skupinách byl statistickými testy porovnán vývoj následujících klinických para-

proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 1. Charakteristiky a porovnání nespárovaných skupin switch-in a switch-out.

Proměnná	Všichni pacienti (n = 279)	Switch-in (n = 83)		Switch-out (n = 196)		Porovnání skupin (p^2)
	Statistiky	Statistiky	p^1	Statistiky	p^1	
počet žen	208 (75 %)	67 (81 %)		141 (72 %)		0,165***
věk	36,53 ± 9,18; 36,03	35,66 ± 9,08; 35,02		36,90 ± 9,22; 36,24		0,402*
délka nemoci (do dne změny léčby)	8,44 ± 6,21; 6,99	6,85 ± 4,37; 6,48		9,12 ± 6,73; 7,28		0,044**
délka studie	1,08 ± 0,12; 1,09	1,10 ± 0,13; 1,13		1,07 ± 0,12; 1,07		0,078*
délka předchozí léčby	3,40 ± 3,32; 2,31	3,11 ± 2,33; 2,63		3,52 ± 3,66; 2,12		0,395**
počet dní od relapsu	46,97 ± 26,00; 49,00	38,83 ± 26,68; 37,00		50,41 ± 24,98; 54,00		0,001*
EDSS (ke dni změny léčby)	2,92 ± 1,16; 3,00	2,69 ± 1,26; 2,50		3,02 ± 1,11; 3,00		0,031*
roční počet EDSS	0,65 ± 0,90; 0,50	0,21 ± 0,49; 0,10	0,034	0,29 ± 0,46; 0,23	< 0,001**	0,028**
	−0,06 ± 0,57; 0,00	0,03 ± 0,57; 0,00		−0,10 ± 0,56; 0,00		0,095**
roční počet relapsů (ARR)	2,08 ± 1,99; 1,44	2,98 ± 2,71; 2,07	< 0,001**	1,70 ± 1,44; 1,34	< 0,001**	< 0,001**
	0,44 ± 0,75; 0,00	0,59 ± 0,83; 0,00		0,38 ± 0,70; 0,00		0,023**
čas do dalšího relapsu	234,16 ± 113,96; 236,00	243,89 ± 96,63; 245,00		228,19 ± 123,85; 204,00		0,524*
proporce pacientů bez relapsu	187 (67 %)	48 (58 %)		139 (71 %)		0,047***

V tabulce jsou zobrazeny (vyjma počtu žen a proporce pacientů bez relapsu) statistiky: průměr ± směrodatná odchyka; median. Hodnota p^1 je výstupem párového t-testu pro porovnání párových hodnot (před a po) v dané skupině, hodnota p^2 je výstupem t-testu pro porovnání rozdílů mezi skupinami.

EDSS – Expanded Disability Status Scale

* parametrický t-test, ** neparametrický t-test, *** chí-kvadrát test nezávislosti v kontingenční tabulce

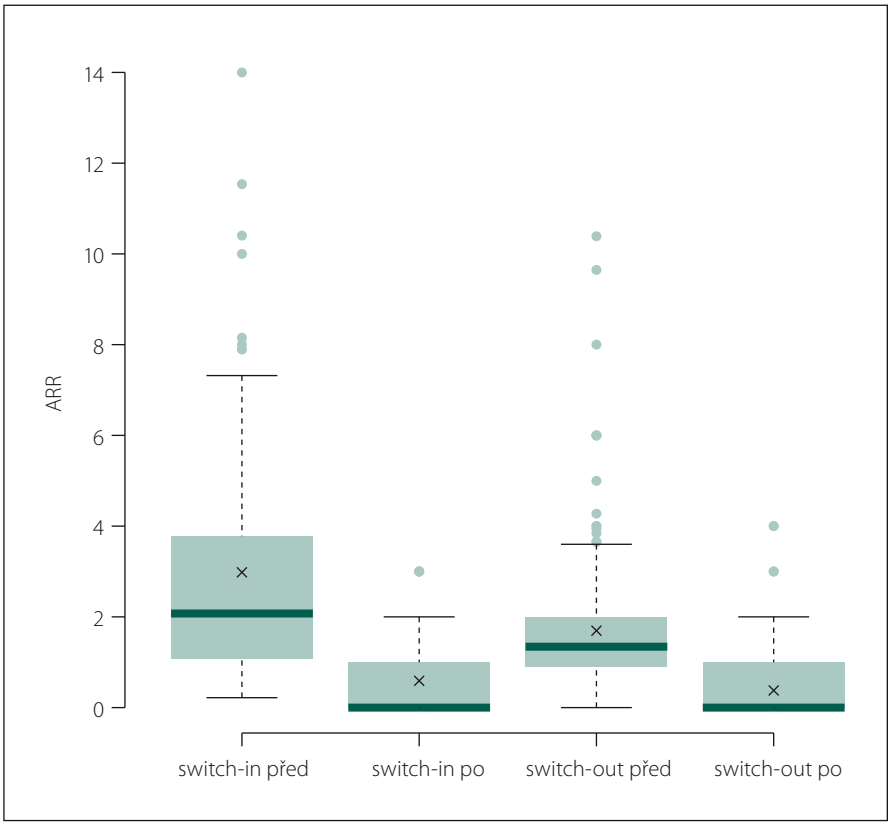
metrů vystihujících tíži nemoci před změnou léčby a po ní:

- anualizovaná absolutní změna EDSS (dEDSS);
- roční počet relapsů (annualized relapse rate; ARR);
- doba do dalšího relapsu;
- proporce pacientů bez relapsu.

Pro posouzení toho, zda došlo k významnému zlepšení parametrů dEDSS a ARR v období před změnou léčby a po ní v každé skupině zvlášť, byly testovány párové hodnoty parametrů dEDSS a ARR z období 1 rok před změnou léčby a po ní pomocí neparametrického Wilcoxonova párového t-testu pro každou skupinu zvlášť.

Dále bylo testováno, zda se skupiny mezi sebou liší ve všech čtyřech parametrech v období 1 roku po změně léčby. Rozdíly mezi skupinami pro dEDSS a ARR byly statisticky testovány pomocí neparametrického t-testu (Kruskal-Wallisův test). Rozdíl v čase do dalšího relapsu byl testován parametrickým t-testem. Proporce pacientů bez relapsu byla testována chí-kvadrát testem nezávislosti v kontingenční tabulce.

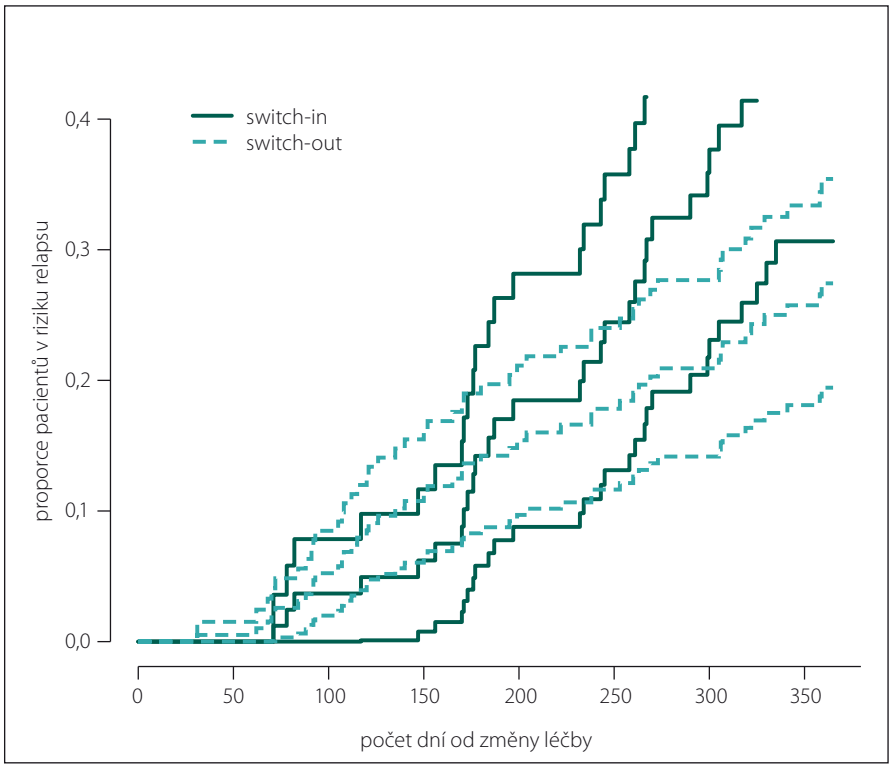
Rovněž byly odhadnuty funkce přežití (Kaplan-Meier) času do relapsu pro každou



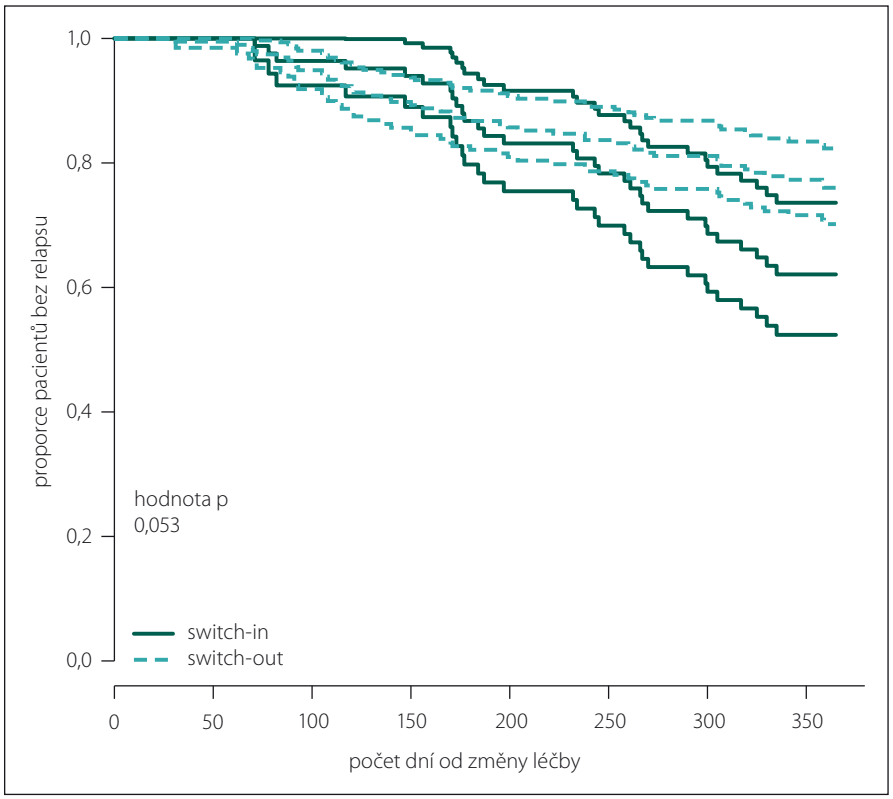
Obr. 1. ARR (roční počet relapsů).

Fig. 1. ARR (annualized relapse rate).

proLékaře.cz | 10.11.2026



Obr. 2. Kumulativní míra rizika (hazard plot) relapsu.
Fig. 2. Hazard plot of relapse.



Obr. 3. Proporce pacientů bez relapsu dle skupin switch-in/out (Kaplan-Meierova funkce přežití).
Fig. 3. The proportion of relapse free patients according to groups switch-in/out (Kaplan-Meier survival function).

skupinu (switch-in/out) a rozdílný vývoj těchto funkcí byl testován pomocí log rank testu.

Závěry analýzy byly následně validovány na spárovaných skupinách. Ke skupině 83 pacientů ze switch-in bylo spárováno 83 pacientů ze skupiny switch-out (196). Důvodem pro párování a provedení validační analýzy bylo minimalizovat potenciální vliv exogenních proměnných na rozdílný vývoj ve sledovaných klinických parametrech disability (EDSS, tendence k výskytu relapsů) mezi skupinami. Exogenní proměnné, dle nichž optimalizační algoritmus (propensity scoring algoritmus) implementovaný v balíčku MatchIT napároval pacienty ze skupiny switch-out k pacientům ve switch-in, jsou: pohlaví, věk, délka nemoci a EDSS ke dni změny terapie a ARR před změnou léčby [8].

Zvolená hladina významnosti je 5 %. Všechny výpočty byly provedeny ve statistickém systému R (The R Foundation, Vídeň, Rakousko).

Výsledky – nespárované skupiny

Studijní populace

Proporce žen ve skupinách se různí – 81 vs. 72 %, ale nejedná se o statisticky významný rozdíl (p = 0,165). Pacienti ve skupině switch-in jsou přibližně o 1 rok mladší (medián 35 vs. 36 let, p = 0,402), a tedy i doba trvání RS je u této skupiny přibližně o 1 rok kratší (6,5 vs. 7,3; p = 0,044). Míra postižení ke dni změny léčby se liší o 0,5 bodu (2,5 vs. 3,0; p = 0,031). Délka předchozí léčby se statisticky významně neliší (2,6 vs. 2,1; p = 0,395). Změna terapie po relapsu v rámci stejné linie nastala dříve (37 dní) než eskalace na vyšší linii (54 dní). Tab. 1 zobrazuje celkové (pro 279 pacientů) a dílčí (skupina switch-in a switch-out) popisné statistiky (průměr ± směrodatná odchylka; medián) sledovaných proměnných.

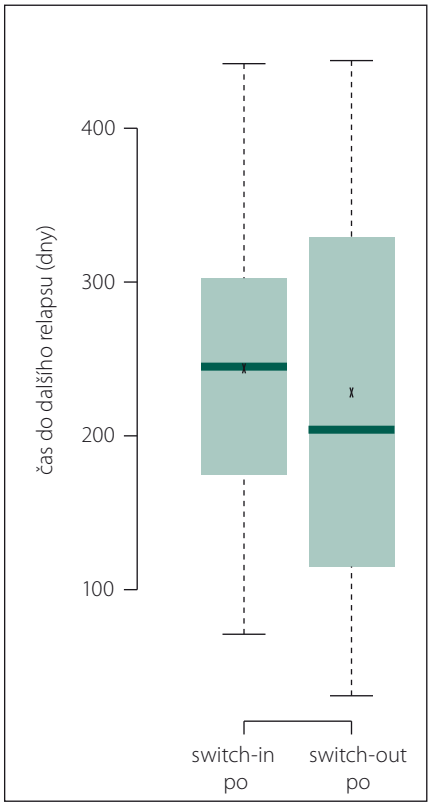
ARR – roční počet relapsů

Roční počet relapsů se v obou skupinách po změně významně zlepšil, u switch-in z 2,07 (medián) relapsů za rok na 0 a u switch-out z 1,34 na 0 (p < 0,001). U skupiny switch-out je v roce po eskalaci ARR statisticky významně nižší (průměry 0,59 vs. 0,38; p = 0,023) (obr. 1). V obou skupinách nebyla v následujícím roce více než polovina pacientů postižena atakou. U skupiny switch-in bylo 58 % pacientů bez ataky, ve druhé skupině pak 71 %; p = 0,047.

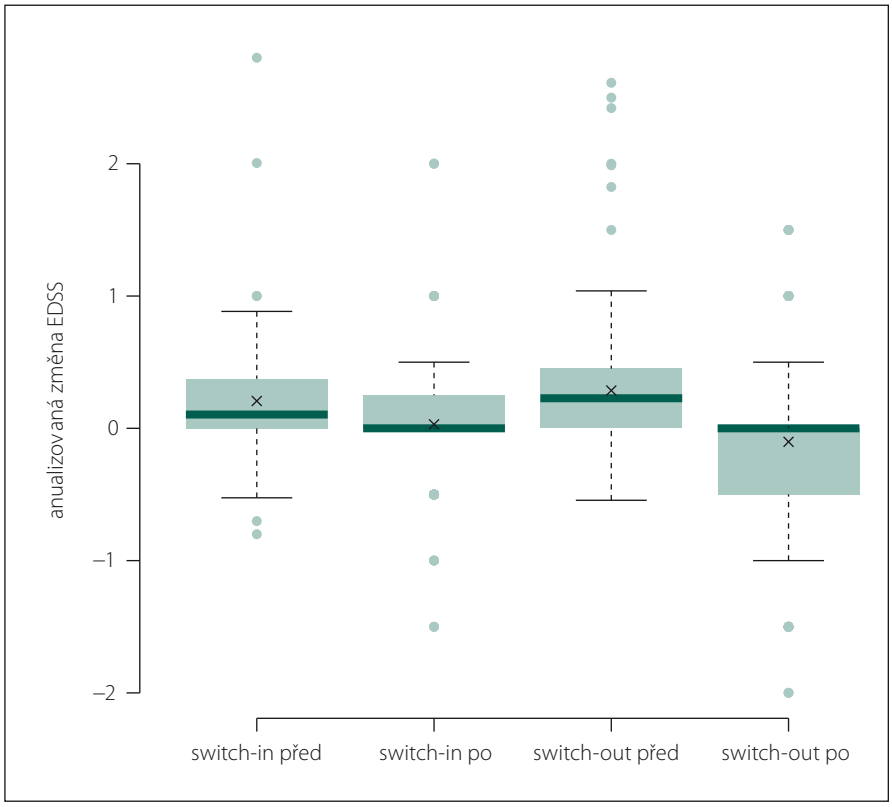
Zastoupení pacientů bez relapsu

Obr. 2, 3 (Kaplan-Meierův odhad funkce přežití) ukazují kumulativní míru rizika relapsu a pro-

proLékaře.cz | 10.11.2026



Obr. 4. Doba do dalšího relapsu.
Fig. 4. Time to next relapse.



Obr. 5. Změna Expanded Disability Status Scale po roce léčby u jednotlivých preparátů.
Fig. 5. The change of Expanded Disability Status Scale after one year of treatment.

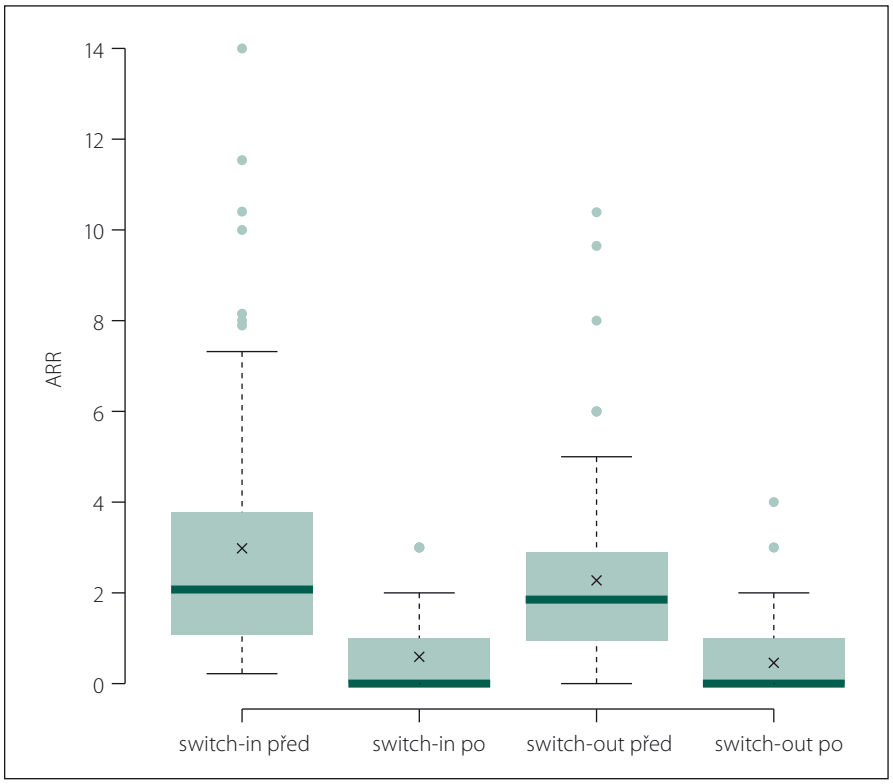
Tab. 2. Charakteristiky a porovnání spárovaných skupin switch-in a switch-out.

Proměnná	Všichni pacienti (n = 166)	Switch-in (n = 83)		Switch-out (n = 83)		Porovnání skupin (p^2)
	Statistiky	Statistiky	p^1	Statistiky	p^1	
počet žen	136 (72 %)	67 (81 %)		69 (83 %)		0,840***
věk	34,86 ± 8,98; 34,65	35,66 ± 9,08; 35,02		34,05 ± 8,85; 34,02		0,248*
délka nemoci (do dne změny léčby)	6,81 ± 5,05; 5,75	6,85 ± 4,37; 6,48		6,78 ± 5,67; 5,38		0,301**
délka studie	1,10 ± 0,12; 1,11	1,10 ± 0,13; 1,13		1,10 ± 0,12; 1,10		0,799*
délka předchozí léčby	2,89 ± 2,47; 2,21	3,11 ± 2,33; 2,63		2,67 ± 2,59; 1,59		0,026**
počet dní od relapsu	43,63 ± 25,91; 41,5	38,83 ± 26,68; 37,00		48,42 ± 24,35; 48,00		0,021*
EDSS (ke dni změny léčby)	2,63 ± 1,16; 2,50	2,69 ± 1,26; 2,50		2,57 ± 1,06; 2,50		0,660*
roční počet EDSS	0,20 ± 0,47; 0,10	0,21 ± 0,49; 0,10	0,034**	0,20 ± 0,45; 0,10	0,010**	0,790**
	−0,02 ± 0,6; 0,00	0,03 ± 0,57; 0,00		−0,07 ± 0,64; 0,00		0,311**
roční počet relapsů (ARR)	2,63 ± 2,36; 1,95	2,98 ± 2,71; 2,07	< 0,001**	2,28 ± 1,90; 1,85	< 0,001**	0,123**
	0,52 ± 0,82; 0,00	0,59 ± 0,83; 0,00		0,46 ± 0,82; 0,00		0,170**
čas do dalšího relapsu	238,11 ± 114,56; 238,00	243,89 ± 96,63; 245,00		230,35 ± 136,72; 185,00		0,652*
proporce pacientů bez relapsu	105 (63 %)	48 (58 %)		57 (69 %)		0,198***

V tabulce jsou zobrazeny (vyjma počtu žen a proporce pacientů bez relapsu) statistiky: průměr ± směrodatná odchyka; median. Hodnota p^1 je výstupem párového t-testu pro porovnání párových hodnot (před a po) v dané skupině, hodnota p^2 je výstupem t-testu pro porovnání rozdílů mezi skupinami.

EDSS – Expanded Disability Status Scale
* parametrický t-test, ** neparametrický t-test, *** chí-kvadrát test nezávislosti v kontingenční tabulce

proLékaře.cz | 10.11.2026



Obr. 6. ARR (roční počet relapsů).
Fig. 6. ARR (annualized relapse rate).

porce pacientů bez relapsu ode dne změny léčby. Ve skupině switch-in nastává první relaps po 71 dnech, ve skupině switch-out je to 31 dní. Zhruba v období 2 měsíce až půl roku je riziko výskytu relapsů vyšší u skupiny switch-out. Ve 2 měsících je odhad proporce pacientů bez relapsu 98–100 % (95% intervalový odhad) u switch-out a u switch-in 97–100 %. Přibližně po půl roce (170 dnů) jsou proporce opačné 83–93 % (switch-out), 86–98 % (switch-in). Poté se riziko výskytu relapsu u této skupiny významně snižuje a proporce pacientů bez výskytu relapsu se vyrovnávají. Přibližně od 11. měsíce (305 dní) do konce roku je významně nižší riziko výskytu relapsu a proporce pacientů bez relapsu (75–86 %) je vyšší u skupiny switch-out než u skupiny switch-in (59–79 %).

Doba do dalšího relapsu

Relaps nastal v následujícím roce u 92 (switch-in) a 57 (switch-out) pacientů. Průměrná doba do vzniku tohoto relapsu se významně neliší – 244 vs. 229 dní; p = 0,524 (obr. 4).

Změna EDSS po roce léčby u jednotlivých preparátů

V období před změnou terapie se obě skupiny významně lišily v průměrné roční změně EDSS. Ve skupině switch-out byla před eskalací průměrná roční změna EDSS horší (zhoršení o 0,23) než v předchozí skupině (0,1); p = 0,028.

U více než poloviny pacientů ze skupiny swith-in docházelo k (průměrnému ročnímu) nárůstu EDSS před změnou léčby (0,1). Během následujícího roku po změně terapie (switch-in) se min. u 50 % pacientů nárůst zastavil a v několika případech se hodnota EDSS zlepšila. Rozdíl je statisticky významný (0,034). Po eskalaci došlo ve druhé skupině (switch-out) k významnému zlepšení (medián = 0, průměrné zlepšení o 0,1); p < 0,001. Rozdíl mezi skupinami po změně terapie není významný; p = 0,095 (obr. 5).

Výsledky – spárované skupiny

Studijní populace

Ze 196 pacientů ze skupiny switch-out spároval statistický algoritmus podsoubor 83 pacientů z této skupiny ke skupině switch-in. Tato podskupina se statisticky významně neliší od skupiny switch-in v kontrolovaných vlivných faktorech, dle kterých se párovalo. Pacienti ze spárované podskupiny switch-out jsou mladší o 1 rok (34 vs. 35 let) a jedná se o pacienty s kratší dobou trvání nemoci o 1 rok (5,4 vs. 6,5). EDSS a ARR před změnou léčby je v obou skupinách shodné. Tab. 2 zobrazuje celkové (pro 166 pacientů) a dílčí (skupina switch-in a switch-out) popisné statistiky (průměr ± směrodatná odchylka; medián) sledovaných proměnných.

ARR – roční počet relapsů

ARR během sledovaného období poklesl významně u skupiny switch-out (medián z 1,85 na 0; p < 0,001). ARR (po změně terapie) je pro spárované skupiny switch-in a switch-out srovnatelný (medián 0 a 0, průměr 0,46 vs. 0,59; p = 0,170) (obr. 6).

Zastoupení pacientů bez relapsu

Obr. 7, 8 (Kaplan-Meierův odhad funkce přežití) ukazují kumulativní míru rizika relapsu a proporce pacientů bez relapsu od dne změny léčby. Proporce pacientů bez relapsu je větší ve skupině switch-out 69 % oproti skupině switch-in 58 %. Rozdíl není statisticky významný (p = 0,198). Vývoj je u spárované skupiny switch-out (83) obdobný vývoji celé skupiny před párováním (196).

Doba do dalšího relapsu

Pokud došlo k relapsu, tak ve skupině switch-out nastal obecně dříve o 2 měsíce než u skupiny switch-in. Relaps nastal u 50 % pacientů ze skupiny switch-out mezi 113. (dolní kvartil) a 355. (horní kvartil) dnem. Medián je 185 dní. U skupiny switch-in je interkvartilové rozpětí 175–302 dní (medián 245). Rozdělení ukazuje obr. 9.

Změna EDSS po roce léčby u jednotlivých preparátů

Anualizovaná změna EDSS ve skupině switch-out významně poklesla z 0,1 na 0 (medián; p = 0,01). Rozdíl mezi skupinami není (obr. 10).

Diskuze

V ČR je v rámci úhradových kritérií u pacientů s RR RS léčených prvoliniovými preparáty (IFN, glatiramer acetát, teriflunomid) po jednom středně těžkém nebo těžkém relapsu doporučena změna léčby na DMF nebo fingolimod. Před uvedením těchto léčebných přípravků do lékového portfolia RS a vznikem 1,5 linie podstupovali někteří nemocní s RR RS po jednom středně těžkém nebo těžkém relapsu změnu léčby z jiných prvoliniových léků na IFN β-1a 44 µg. Naše analýza měla posoudit účinnost změny léčby na IFN β-1a 44 µg ve srovnání se současnými doporučeními.

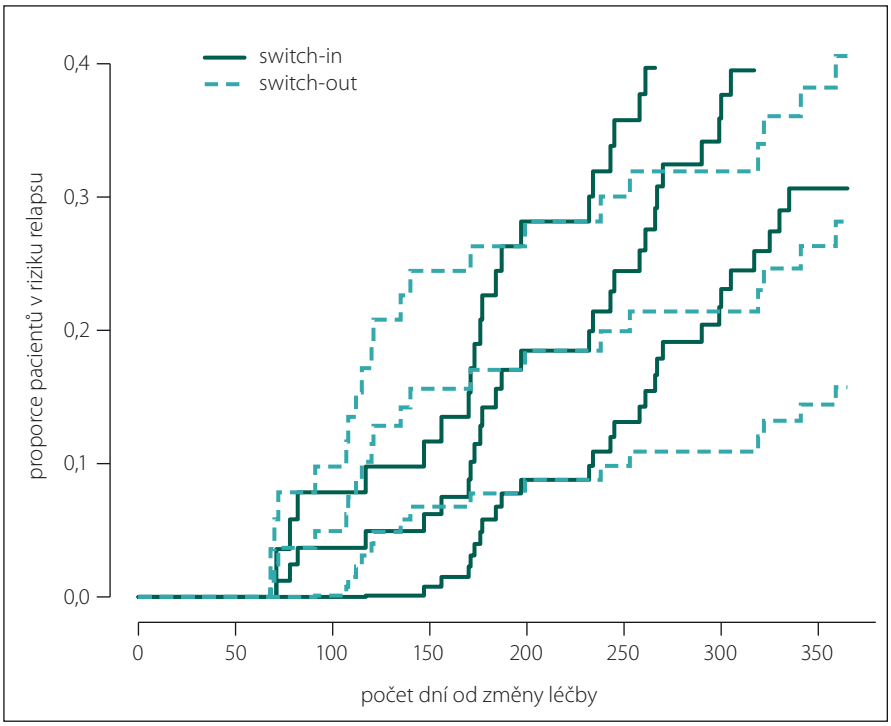
proLékaře.cz | 10.11.2026

IFN β-1a 44 ug, DMF i fingolimod prokázaly svou účinnost v řadě studií, pokud došlo k jejich nasazení z důvodu nedostatečně účinné předcházející léčby. Studie EVIDENCE [9] (n = 677) srovnávala podávání IFN β-1a 44 µg a IFN β-1a 30 µg. IFN β-1a 44 µg vykazoval oproti IFN β-1a 30 µg vyšší účinnost v oddálení prvního relapsu, ročním počtu relapsů, podílu pacientů bez relapsu i v parametrech MR, a to v počtu nových T2 hyperintenzních lézí. Zároveň byla zjištěna prospěšnost léčby u nemocných, kteří podstoupili switch-in z IFN β-1a 30 µg na 44 µg. Došlo k signifikantnímu snížení počtu relapsů a aktivity na MR. Naopak ve studii QUASIMS (n = 4 754) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v ročním počtu relapsů. ARR byl 0,51 pro IFN β-1a 30 µg, 0,52 pro IFN β-1b, 0,53 pro IFN β-1a 22 µg a 0,63 pro IFN β-1a 44 µg [10]. Kalincik et al porovnával ve své práci (n = 3 326) účinnost IFN β a glatiramer acetátu. Nepatrně nižší výskyt relapsů byl zaznamenán u pacientů léčených glatiramer acetátem a IFN β-1a s.c., oproti IFN β-1a i.m. a IFN β-1b s.c ($p \leq 0{,}001$). Rozdíl v 12měsíční progresi disability nebyl zjištěn [11].

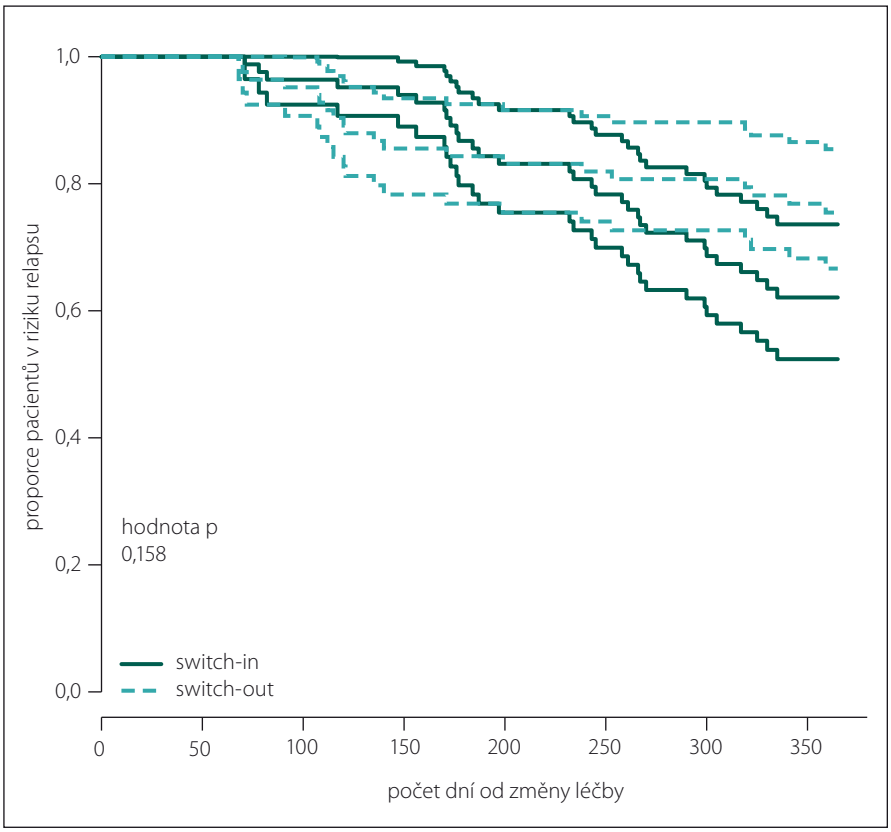
S ohledem na nekonzistentní data u pacientů s přetrvávající aktivitou nemoci není lékový switch mezi interferony a glatiramer acetátem primárně doporučen [9–16]. Pro tyto pacienty s trvající aktivitou onemocnění se jeví jako účinnější změna na jinou léčbu – DMF, fingolimod, natalizumab či alemtuzumab.

Ve studii CONFIRM (n = 1 430) byli pacienti v poměru 1 : 1 : 1 : 1 randomizováni na 2 roky trvající léčbu DMF v dávce 240 mg 2× denně nebo 3× denně nebo na léčbu placebem či na léčbu glatiramer acetátem 20 mg denně ve formě podkožní injekce. ARR byl po 2 letech signifikantně nižší ve skupině léčených nemocných DMF oproti placebové skupině – DMF 2× denně (0,22), glatiramer acetát (0,29). Ve srovnání DMF a glatiramer acetátu nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v ročním počtu relapsů [17]. Naproti tomu Miclea et al prokázali retrospektivní analýzou dat ze dvou německých RS center po nasazení DMF redukci ARR 72 % u nemocných dříve léčených interferony a 78 % u pacientů na předchozí léčbě glatiramer acetátem [18].

Ve studii TRANSFORMS (n = 1 292) byl účinek fingolimodu podávaného ve dvou dávkách (1,25 mg a 0,5 mg) porovnáván s IFN β-1a v dávce 30 µg. ARR byl významně nižší u pacientů léčených fingolimodem – 0,2 ve skupině léčené 1,25 mg a 0,16 ve skupině lé-

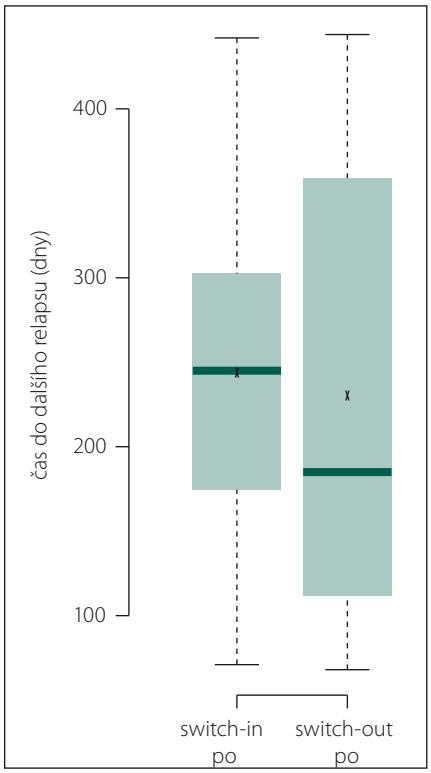


Obr. 7. Kumulativní míra rizika (hazard plot) relapsu spárovaných skupin.
Fig. 7. Hazard plot of relapse (paired groups).

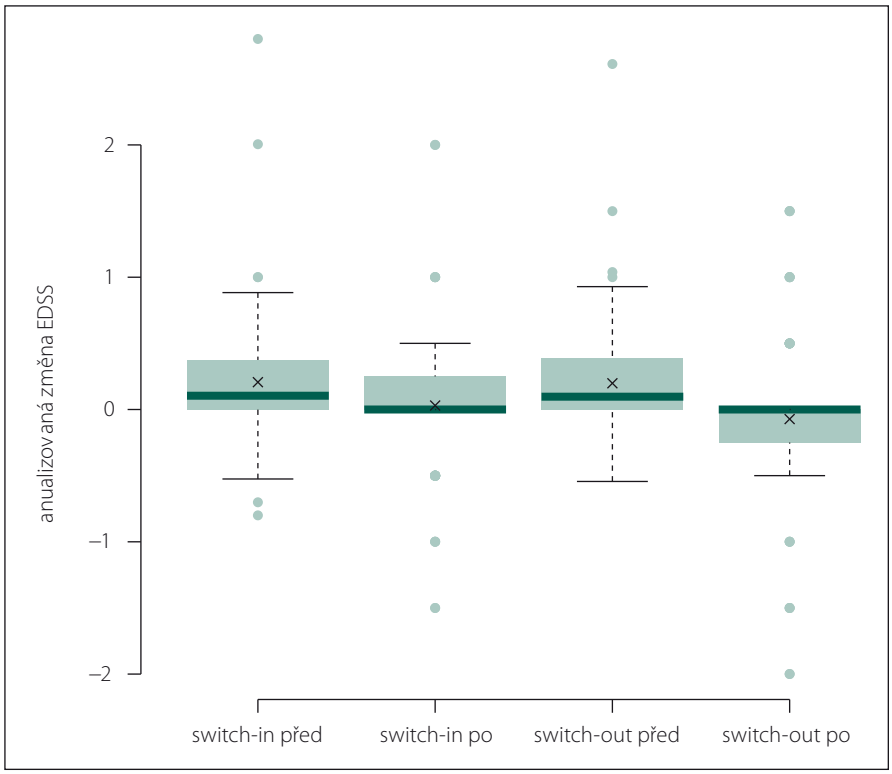


Obr. 8. Proporce pacientů bez relapsu dle spárovaných skupin switch-in/out (Kaplan-Meierova funkce přežití).
Fig. 8. The proportion of relapse free patients according to paired groups switch-in/out (Kaplan-Meier survival function).

proLékaře.cz | 10.11.2026



Obr. 9. Doba do dalšího relapsu.
Fig. 9. Time to next relapse.



Obr. 10. Změna Expanded Disability Status Scale po roce léčby u jednotlivých preparátů.
Fig. 10. The change of Expanded Disability Status Scale after one year of treatment.

Příloha 1. Počty pacientů z jednotlivých RS center – nespárované skupiny.

Centrum	Switch-in	Switch-out
CB	1	6
FNB	2	5
FNKV	0	3
FNM	8	14
FNP	5	7
FTN	0	14
HK	0	7
JI	3	4
OL	3	5
OV	13	8
PA	10	9
TP	4	36
USA	0	4
VFN	31	64
ZL	3	10
Celkem	83	196

CB – České Budějovice, FNB – Fakultní nemocnice Brno, FNKV – Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, FNM – Fakultní nemocnice Motol, FNP – Fakultní nemocnice Plzeň, FTN – Thomayerova nemocnice, HK – Hradec Králové, JI – Jihlava, OL – Olomouc, OV – Ostrava, PA – Pardubice, TP – Teplice, USA – fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, VFN – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, ZL – Zlín

Příloha 2. Počty pacientů z jednotlivých RS center – spárované skupiny.

Centrum	Switch-in	Switch-out
CB	1	2
FNB	2	0
FNKV	0	2
FNM	8	8
FNP	5	4
FTN	0	8
HK	0	3
JI	3	2
OL	3	2
OV	13	6
PA	10	3
TP	4	14
USA	0	0
VFN	31	24
ZL	3	5
Celkem	83	83

CB – České Budějovice, FNB – Fakultní nemocnice Brno, FNKV – Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, FNM – Fakultní nemocnice Motol, FNP – Fakultní nemocnice Plzeň, FTN – Thomayerova nemocnice, HK – Hradec Králové, JI – Jihlava, OL – Olomouc, OV – Ostrava, PA – Pardubice, TP – Teplice, USA – fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, VFN – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, ZL – Zlín

proLékaře.cz | 10.11.2026

čené 0,5 mg oproti 0,33 ve skupině léčené IFN β-1a v dávce 30 µg [19].

V naší studii jsme analyzovali vývoj klinických parametrů u 279 pacientů, kteří na terapii léky 1. linie prodělali jeden relaps a jejichž léčba byla změněna buď na IFN β-1a 44 µg (switch-in = 83) nebo DMF či fingolimod (switch-out = 196). Výsledky nespárovaných skupin ukazují, že IFN β-1a 44 µg, DMF i fingolimod prokázaly svou účinnost v rámci změny (eskalace) léčby ve vybrané skupině pacientů. Po změně léčby se míra progrese nemoci, měřená změnou EDSS a ARR, zlepšila. Na 5% hladině významnosti se u nespárovaných skupin ukázalo, že pacienti eskalovaní na DMF nebo fingolimod měli nižší riziko výskytu relapsu během 1 roku po změně léčby než při změně terapie na IFN β-1a 44 µg. Změna terapie měla pozitivní efekt na zastavení nežádoucích klinických změn v následujícím roce.

Vzhledem k tomu, že popsaná analýza představuje porovnání skupin z reálné klinické praxe, kde nebyla provedena randomizace, tak jsme ve druhém kroku provedli validační analýzu se spárováním skupin podle vybraných vlivných faktorů (switch-in = 83) a (switch-out = 83). Tato analýza potvrzuje, že se obě skupiny významně zlepšily (tendence k výskytu relapsů a změna EDSS) během roku po změně léčby. Léčba má tedy pozitivní efekt na krátkodobou změnu parametrů EDSS a výskyt relapsů. U změny EDSS jsou rozdíly oproti období před nasazením léčby menší. Pro tento parametr by byla vhodnější delší doba sledování. Rozdíl mezi spárovanými skupinami switch-in a switch-out nebyl významný, tj. oba dva typy změny léčby měly stejný efekt.

Předložené závěry reprezentují výsledky z reálné klinické praxe a autoři si jsou vědomi všech hlavních bias, která tato data přinášejí [20–22]. V tomto typu porovnání skupin zejména chybí randomizace, porovnání skupin je tedy vždy ovlivněno řadou faktorů, které mohou mít zásadní vliv na výsledek. Cílem validační analýzy bylo alespoň částečně odfiltrovat vliv některých z těchto faktorů, je nutno ale zdůraznit, že můžeme korigovat pouze faktory známé, zatímco výsledek může být ovlivněn i řadou neznámých proměnných. Závěry získáné z této analýzy je tedy nutné interpertovat se znalostí uvedených faktorů.

Závěr

Na základě prezentovaných výstupů z registru ReMuS byl prokázán pozitivní přínos změny léčby na IFN β-1a 44 µg, DMF a fingolimodu u pacientů s RR RS, u nichž byla tato léčba zahájena po jednom relapsu při jiné prvoliniové léčbě. Zároveň lze, v kontextu 1,5 linie, považovat za prospěšnou změnu léčby na IFN β-1a 44 µg z jiných prvoliniových preparátů v případě, že nebude možné eskalovat léčbu na DMF či fingolimod (kontraindikace či nežádoucí účinky léčby). Uvedené výsledky jsou ukázkou toho, co může registr ReMuS nabídnout s vědomím všech slabin, které byly popsány výše.

Literatura

1. Lu G, Beadnall HN, Barton J et al. The evolution of „No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018; 20: 231–238. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.016.

2. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF et al. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. J Neurol Sci 2017; 383: 31–34. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.015.

3. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M et al. A new era in the treatment of multiple sclerosis. Med J Aust 2015; 203(3): 139–141.

4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018; 24(2): 96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.

5. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D et al. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. Mult Scler 2003; 9(5): 451–457.

6. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. Neurology 2003; 61(2): 184–189.

7. Nadační fond IMPULS. Pravidelný výstup z registru ReMuS – export dat ke dni 31. 12. 2017. [online]. Dostupné z URL: http://nfimpuls.cz/images/docs/remus_zaverecne-zpravy/zaverecna-zprava_2017_12_souhrnna_rocni_web_2v-1.pdf.

8. Ho DE, Imai K, King G et al. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. J Stat Soft 2011; 42(8): 1–28.

9. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. Arch Neurol 2005; 62(5): 785–792.

10. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol 2007; 254(1): 67–77. doi: 10.1007/s00415-006-0281-1.

11. Kalincik T, Jokubaitis V, Izquierdo G et al. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2015; 21(9): 1159–1171. doi: 10.1177/1352458514559865.

12. Carrá A, Onaha P, Luetic G et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. Eur J Neurol 2008; 15(4): 386–393. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02071.x.

13. Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002; 359(9316): 1453–1460.

14. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15(1): 50–58. doi: 10.1177/1352458508096687.

15. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2006; 66(7): 1056–1060.

16. Prosperini L, Borriello G, De Giglio L et al. Management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: when an increasing of Interferon beta dose should be effective? BMC Neurol 2011; 11: 26. doi: 10.1186/1471-2377-11-26.

17. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367(12): 1087–1097.

18. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP et al. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. J Neurol 2016; 263(8): 1626–1632. doi: 10.1007/s00415-016-8175-3.

19. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362(5): 402–415. doi: 10.1056/NEJMoa0907839.

20. Trojano M, Tintore M, Montalban X et al. Treatment decisions in multiple sclerosis – insights from real-world observational studies. Nat Rev Neurol 2017; 13(2): 105–118. doi: 10.1038/nrneurol.2016.188.

21. Kalincik T, Butzkueven H. Observational data: Understanding the real MS world. Mult Scler 2016; 22(13): 1642–1648.

22. Piťha J. Individualizovaný přístup k léčbě roztroušené sklerózy. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(5): 528–533.