

ReMuS – český celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou

† Dana Horáková

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Roztroušená skleróza je závažné neurologické onemocnění, které postihuje mladé osoby a bez léčby vede k významné invaliditě u podstatné části pacientů. V České republice onemocněním trpí odhadem 17–19 tisíc pacientů, nemoc neumíme zatím vyléčit, díky moderní, bohužel nákladné, terapii ji ale umíme v časně fázi významně zpomalit.

Vyhodnocení efektu a bezpečnosti léčby a poznání dalších mechanismů nemoci nelze bez pravidelného sběru dat z reálné klinické praxe. Zásadní pro úspěch tohoto sběru je domluva na společné množině dat, která jsou shromažďována, a zajištění podmínek ke sběru těchto dat. Na mezinárodní úrovni se v poslední době lídrem stala mezinárodní databáze MSBase. V České republice od r. 2013 sbírá data registr ReMuS (obrázek č. 1), který je zřizován neziskovým subjektem Nadačním fondem IMPULS ve spolupráci s odbornou společností. K 30. 6. 2016 jsou v registru vložena data více než osmi tisíc pacientů léčených nákladnou biologickou léčbou ve 14 RS centrech v celé ČR (obrázek č. 2). Registr již nyní poskytuje důležitá data o demografickém rozložení, tíži nemoci, typu léčby a průběžnosti, pravidelné výstupy jsou dostupné na www.multiplesclerosis.cz.

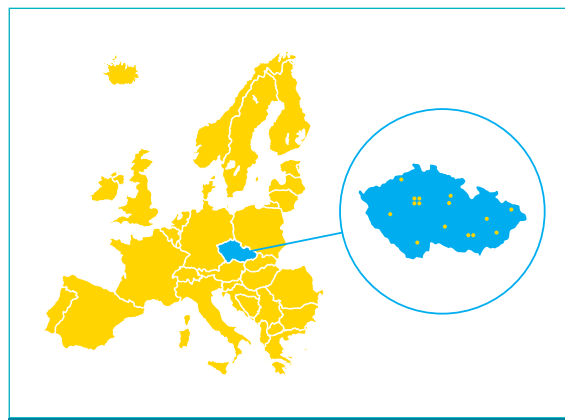
Klíčová slova: roztroušená skleróza, registry, ReMuS, MSBase, IMPULS

Proč potřebujeme registry?

Roztroušená skleróza (RS)⁽¹⁾ je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, které postihuje zejména mladé osoby (průměrný věk v době začátku nemoci je kolem 29 let), častěji ženy, odhadovaný počet pacientů s RS v České republice (ČR) je 17–19 tisíc. Během posledních 20 let došlo k výraznému posunu v našem poznání této závažné nemoci, zvýšilo se množství informací o etiopa-

togenezi, zlepšila se diagnostika a možnost monitorace, podstatně se zlepšily naše léčebné možnosti časné formy RS, přesto nemoc stále neumíme vyléčit. Proč nemoc stále odolává? Příčinou je zřejmě fakt, že se jedná o multifaktoriální onemocnění, jehož podstatou je složitá genetická dispozice, která se musí spojit s řadou faktorů vnějšího prostředí a teprve potom dojde k rozvoji vlastní nemoci.

Obrázek č. 1: Český celostátní registr ReMuS



Obrázek č. 2: Postupný nárůst pacientů léčených biologickou léčbou v registru ReMuS – od r. 2013 do června 2016 došlo k více než 5násobnému navýšení počtu pacientů. Zdroj: Nadační fond IMPULS

	počet pacientů v analýze	počet center	datum exportu
	1501	3	30. 06. 2013
	2920	7	31. 12. 2013
	4715	12	30. 06. 2014
	5639	12	31. 12. 2014
	7099	13	30. 06. 2015
	7786	13	31. 12. 2015
	8353	14	30. 06. 2016

V jejím průběhu pak přispívá celá řada dalších modifikujících vlivů (infekce, strava, kouření, fyzická aktivita, různá odpovídavost na léčbu, aj.), které průběh nemoci zhoršují či stabilizují. Navíc nemoc postihuje v počátku mladé osoby s relativně velkou mozkovou rezervou, která paradoxně může delší dobu vést k mylné představě, že se u konkrétního pacienta nic zásadního neděje. U velké části pacientů ale nemoc pokračuje subklinicky a v momentě, kdy se objeví fixovaná disabilita, tak je již pozdě. Pacient v té době již nevratně ztratil nervová vlákna, která žádným ze současných léků neumíme obnovit. Jediná šance, jak tomuto předejít, je léčit včas, zastavit zánětlivé procesy, které jsou odpovědné za poškození nervových buněk, a pacienta adekvátně monitorovat, abychom byli schopni dle aktuálních vědeckých poznatků léčbu co nejlépe přizpůsobit potřebám konkrétního pacienta.

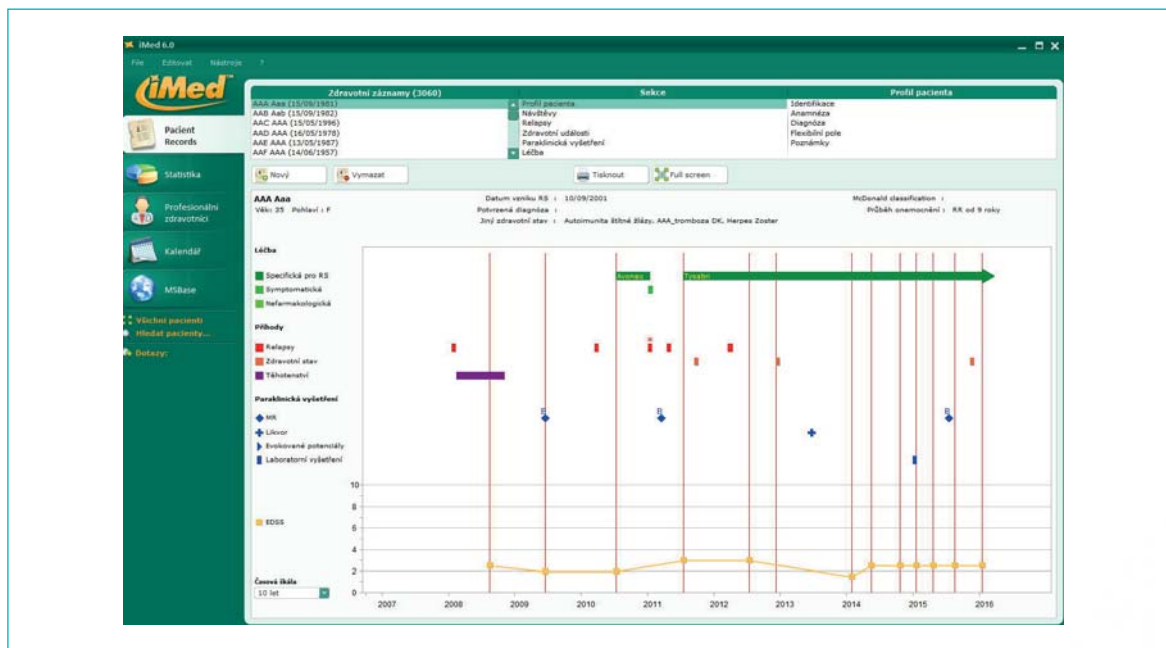
Jakou roli má v tomto procesu sběr dat? Přes nepochybný pokrok zůstává stále velké množství otázek, které čekají na své odpovědi. Které faktory jsou odpovědné za velkou variabilitu průběhu a tíže nemoci? Proč se liší odpovídavost různých pacientů na konkrétní léky? Vedly imunomodulační léky k ovlivnění přirozeného průběhu nemoci? Jsou nové (zároveň rizikovější a dražší) léky skutečně účinnější? Jaká je dlouhodobá bezpečnost nových léků?

Zlatým standardem pro testování nových léků jsou dvojité slepé, placebem kontrolované, randomizované studie, tyto studie ovšem zdaleka nemohou na většinu uvedených otázek odpovědět. To mohou pouze dlouhodobá sledování z reálné klinické praxe, tzv. observational studies, které při použití vhodných statistických nástrojů představují zásadní doplněk k informacím získaným v randomizovaných studiích.^(2,3) Jednotlivé země přitom potřebují i vlastní lokální data, protože např. genetická dispozice, environmetální či socioekonomické faktory jsou rozhodně jiné v ČR než v jiných částech světa, takže všechna data nelze prostě aproximativně použít.

Jak vypadá situace ve světě?

Potřeba sběru dat u chronických celoživotních onemocnění, jakým je RS, je dlouhodobá a mnoho zemí na světě buduje své registry již desítky let. Mezi nejdelší a nejpracovnější patří registry skandinávských zemí (Danish Multiple Sclerosis Registry⁽⁴⁾, budovaný od r. 1948, Swedish MS registry či Norwegian Multiple Sclerosis Registry), kvalitní registry jsou ale i v dalších evropských zemích (Italian Multiple Sclerosis Database, francouzský registr EDMUS či německý German MS register). Snaha o sjednocení dat z jednotlivých národních registrů vedla v r. 2010 ke vzniku myšlenky celoevropského registru EUREMS⁽⁵⁾, a to pod záštitou pacient-

Obrázek č. 3: Grafické znázornění profilu pacienta v iMed, www.imed.org



ské platformy EMSP (European Multiple Sclerosis Platform), která v průběhu 2012 provedla průzkum napříč jednotlivými patientskými organizacemi ohledně stavu sběru dat. Výsledky tohoto průzkumu byly publikovány počátkem 2014⁽⁶⁾, bohužel v té době se českému registru ReMuS ještě nepodařilo zařadit do této publikační aktivity.

Mimo evropské registry patří za zmínku severoamerický registr NARCOMS (North American Research Committee on Multiple Sclerosis), kanadský registr British Columbia Multiple Sclerosis database⁽⁷⁾ a pak zejména nadnárodní celosvětová databáze MSBase, která aktuálně patří mezi nejspěšnější projekty v této oblasti.

MSBase (www.msbase.org)⁽⁸⁾ je mezinárodní kolaborativní neziskový projekt, jehož cílem je sdílení dat o RS za účelem výzkumu a zlepšení života pacientů s RS. Klíčovým faktorem pro úspěšnost celého projektu je struktura vedení databáze – každé přispívající centrum zůstává vlastníkem svých dat a je zcela v jeho kompetenci, zda bude sdílet plně anonymizovaná data s ostatními účastníky v MSBase. Vlastní sběr dat je možný buď prostřednictvím software iMed (který je poskytován zdarma), www.imed.org (obrázek č. 3), nebo přímo sdílením přes definované webové rozhraní.

MSBase se v poslední době stala největším databázovým systémem, v říjnu 2016 byla v databázi vložena data od 42 154 pacientů z 229 center v 72 zemích. Česká republika v této významné databázi počtem zařazených pacientů zaujímá 3. místo. Úspěch celého projektu dokladuje publikační aktivita – během posledních dvou let bylo v rámci MSBase publikováno více než 16 článků zveřejněných v prestižních neurologických časopisech s vysokým impact faktorem. Provedené analýzy odpovídají na řadu dotazů kladených v běžné klinické praxi – příkladem jsou studie porovnávající efekt jednotlivých léků v běžné klinické praxi⁽⁹⁻¹¹⁾, články monitorující epidemiologickou situaci^(12,13), prognostické markery⁽¹⁴⁾, aj.

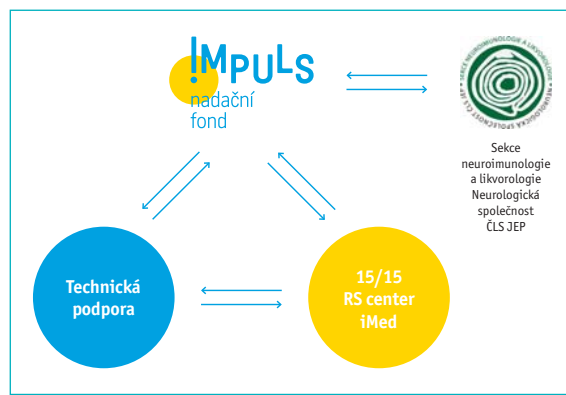
ReMuS – český celostátní registr – historie a současnost

Debata o potřebě registru se v české odborné veřejnosti vedla minimálně 10 let, problémem byla absence vhodného nástroje ke sběru dat. Klíčovým momentem se stal rok 2011, kdy se podařilo v prvním centru ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze implementovat do rutinní praxe software iMed, který je vhodným nástrojem právě pro tento účel. V rámci Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SKNIL ČNS ČLS JEP, www.czech-neuro.cz)

tehdy padlo definitivní rozhodnutí zahájit práci na registru, šťastnou volbou byl za strategického partnera vybrán Nadační fond IMPULS (www.multiplesclerosis.cz), který na sebe převzal nelehkou úlohu zřizovatele a správce nově vznikajícího registru. SKNIL zůstává od té doby odborným garantem a všechna strategická rozhodnutí jsou prováděna a odsouhlasena oběma subjekty společně.

Během roku 2012 byly připraveny všechny potřebné dokumenty – registrace projektu na Úřadu pro ochranu osobních údajů, informované souhlasy a souhlasy etických komisí v jednotlivých nemocnicích, manuály pro zadávání a exporty dat, smlouvy s jednotlivými nemocnicemi (obrázek č. 4).

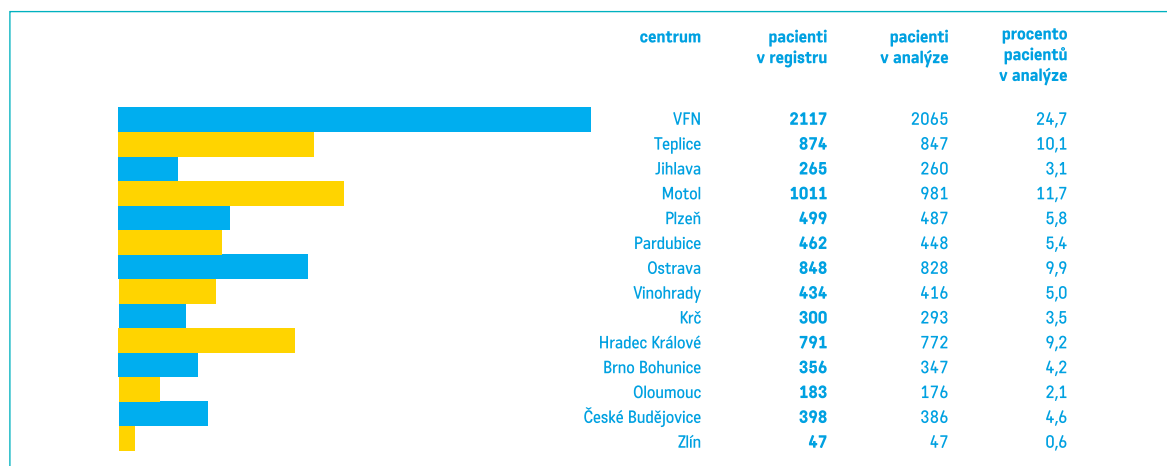
Obrázek č. 4: Organizační struktura ReMuS



Po roce intenzivních příprav byla první data exportována v červnu 2013. V prvním výstupu byla data 1 501 pacienta ze tří center – Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, RS centra v Teplicích a Jihlavě. V dalších letech se postupně podařilo zapojit ostatních 12 RS center, takže k červnu 2016 jsou již podepsány smlouvy se všemi odbornými RS centry v 15 nemocnicích v ČR. V posledním výstupu v červnu 2016 již byla exportována data od 8 585 pacientů léčených nákladnými DMD (disease modifying drugs) preparáty, z toho byla analyzována data 8353 pacientů (obrázek č. 2). Strategie postupného zařazování pacientů byla vybrána cíleně (první dva roky jednotlivá centra exportují data pouze pacientů na DMD, od třetího roku pak zařazují data i ostatních pacientů – většinou pacientů v sekundárně či primárně progresivní fázi nemoci), kteří jsou sledováni v centru.

Vlastní logistika sběru dat je následující – ve všech centrech je implementován software iMed, do kterého jsou od r. 2013 zadávána data prospektivně (tj. každodenní sběr dat

Obrázek č. 5: Počet pacientů v jednotlivých centrech, data z výstupu k 30. 6. 2016. Zdroj: Nadační fond IMPULS



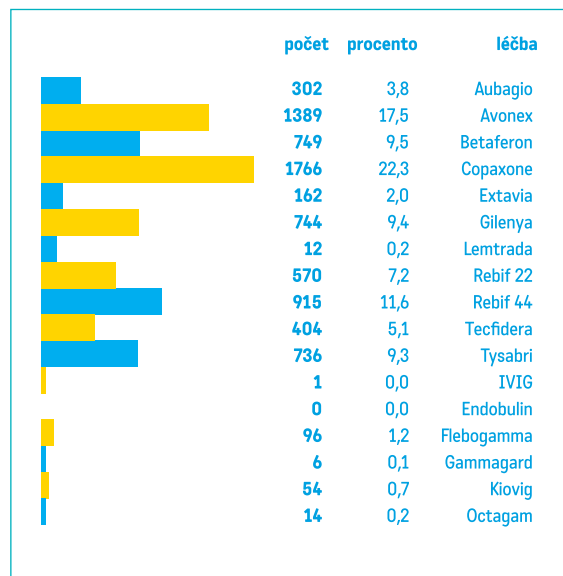
v jednotlivých centrech v rámci klinické praxe) + při zařazení nového pacienta jsou zadána i retrospektivní data (počátek nemoci a další dostupná data z dokumentace pacienta). Charakter vkladných položek je přesně definován v Manuálu, který mají jednotlivá centra k dispozici a který je pravidelně aktualizován. Vkládaná data lze obecně rozdělit do několika okruhů – základní demografická data, informace o nemoci (počátek, diagnostika, průběh – tíže postižení vyjádřená pomocí stupnice EDSS a zápis relapsů), informace o léčbě chronické a léčbě relapsů, dále data o vedlejších onemocněních a nežádoucích účincích léčby, data o těhotenství. Velmi důležitá jsou data o průchodnosti pacientů vyjádřená pomocí položek pracovní status a sociální dávky. Vložená data jsou 2× ročně (vždy k 30. 6. a k 31. 12.) exportována do servisní organizace, kde jsou zkontrolována, v případě chybějících položek je proveden dotaz do příslušného centra s opravou a teprve po doplnění je zkompletován finální výstup. Vlastní agregovaný výstup ze všech center je pak pravidelně zpřístupňován na webové stránce www.multiplesclerosis.cz. Výstupy z jednotlivých center jsou k dispozici konkrétním centrům a IMPULS je sám nezveřejňuje. Ochrana dat pacienta je zajištěna na několika úrovních a řídí se zákony České republiky. Pacient sám je o projektu informován prostřednictvím Informovaného souhlasu, účast v projektu je dobrovolná a odmítnutí žádným způsobem neovlivňuje jeho léčbu.

Výsledky z posledního výstupu v červnu 2016 obsahují data již 14 z 15 RS center (obrázek č. 5).

Počet analyzovaných patientských záznamů (zatím data pouze od pacientů léčených DMD preparáty) se zvýšil z pů-

vodního počtu 1 501 v červnu 2013 na 8 353, což je více než pětinašobný nárůst. Z registru je patrné, že jednoznačně převažují ženy (poměr ženy: muži je 72 : 28 %), průměrný věk v době poslední návštěvy je 41 let, v době počátku nemoci 30,6 let, 33 pacientů v registru je mladších 18 let. Hodnota EDSS byla v průměru 2,7, toto číslo je ale nepochybně zkrácené faktem, že v registru jsou zatím zařazeni převážně pacienti v časně fázi onemocnění, průměrný roční počet relapsů 0,27. Z preparátů užívaných pro léčbu RS jsou na prvním místě interferony (téměř 49%) a glatiramer ace-

Obrázek č. 6: Zastoupení jednotlivých preparátů – data z výstupu k 30. 6. 2016. Zdroj: Nadační fond IMPULS

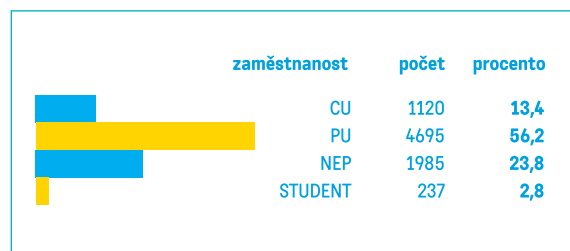


tát (22,3 %), eskalační léky představovaly v poslední výstupu přibližně 24 % ze všech preparátů (obrázek č. 6).

Registr poskytuje dále zajímavá data o rozložení pacientů v jednotlivých regionech (nejvíce pacientů s biologickou léčbou v registru je z Prahy a Středočeského kraje, dále Moravskoslezského a Ústeckého kraje) a zastoupení u jednotlivých pojišťoven (58,1 % pacientů je pojištěno u Všeobecné zdravotní pojišťovny).

Nesmírně důležitá jsou data o pracovním statusu. Téměř 70 % pacientů je schopných práce, a to buď na plný, nebo částečný úvazek, zhruba 32 % pobírá invalidní důchod (1.–3. stupně). Více než polovina (55,3 %) pacientů nepobírá žádné sociální dávky (obrázek č. 7).

Obrázek č. 7: Rozložení pacientů podle zaměstnanosti – data z výstupu k 30. 6. 2016. Zdroj: Nadační fond IMPULS



Registr také ukázal počty porodů – v hodnoceném období od 1. 1. 2016 do 30. 6. 2016 porodilo celkem 51 pacientek s RS.

ReMuS – co dál?

V registru bylo k dnešnímu dni odpracováno ohromné množství práce a bez nadsázky lze říct, že se jedná o úspěšný projekt. Bohužel, větší část práce je teprve před námi.

Bezprostředním cílem je v průběhu následujících dvou let zařadit většinu pacientů, kteří jsou sledováni v jednotlivých centrech – předpokládaný počet je 12–14 tisíc pacientů.

Další prioritou je zahájení práce na zpracování prvních longitudinálních výstupů – charakteristika populace RS pacientů v ČR, vývoj disability, porovnání efektu jednotlivých léků, základní farmakoekonomické analýzy.

Kvalita veškerých výstupů je ovšem závislá na kvalitě vložených dat, tj. i nadále bude prioritou zlepšování kvality vložených dat, zejména v oblasti sledování vedlejších onemocnění a nežádoucích účinků léčby. K tomu by měl přispět

také nový software DES (Data Entry System), který je v současnosti vyvíjen v rámci MSBase a v průběhu 2017/2018 by měl plynule nahradit software iMed.

Výhledově bude snaha o větší zapojení i samotných pacientů, díky moderní technice lze již sběr řady dat (převážně informace o kvalitě života, základních parametrech fyzického výkonu) provádět přes webová rozhraní a tato data implementovat do běžícího registru.

Používání jednotného systému sběru dat iMed/DES také otvírá cestu pro podstatně lepší vědeckou spolupráci na národní a mezinárodní úrovni.

Vše je o lidském přístupu – nelze pouze pasivně sedět a naříkat, že v běžné klinické praxi není čas a podmínky pro sběr dat. Aktuálně jsou vytvořené všechny podmínky pro výrazné zlepšení informací o RS v České republice. Výhodou našeho regionu je centralizovaná péče, dobře založená infrastruktura a záleží teď pouze na nás, jaká data v budoucích letech získáme.

Poděkování vedoucím jednotlivých RS center a osobám, které se aktivně podílejí na vkládání dat a vytváření registru ReMuS.

doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: dana.horakova@vfn.cz

Literatura

- Havrdová E. a kol. Roztroušená skleróza. První vydání, Mladá fronta a.s., 2013; 2013.
- Ziemssen T, Hillert J, Butzkueven H. The importance of collecting structured clinical information on multiple sclerosis. BMC Med 2016;14:81.
- Sormani MP, Bruzzi P. Can we measure long-term treatment effects in multiple sclerosis? Nat Rev Neurol 2015; 11(3):176–82.
- Koch-Henriksen N, Magyari M, Laursen B. Registers of multiple sclerosis in Denmark. Acta Neurol Scand 2015;132(199):4–10.
- Pugliatti M, et al. Assess, compare and enhance the status of Persons with Multiple Sclerosis (MS) in Europe: a European Register for MS. Acta Neurol Scand Suppl 2012;(195):24–30.
- Flachenecker P, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. Mult Scler 2014; 20(11):1523–1532.
- Hurwitz BJ. Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes:

- description of key registries. *Neurology* 2011; 76(1 Suppl 1):S3–6.
8. Butzkueven H, et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(6):769–74.
 9. Spelman T, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract* 2016; 6(2):102–115.
 10. Kalincik T, et al. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015;21(9):1159–71.
 11. Kalincik T, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015;77(3):425–435.
 12. Kister I, et al. Increasing age at disability milestones among MS patients in the MSBase Registry. *J Neurol Sci* 2012; 318(1-2):94–99.
 13. Lechner-Scott J, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. *Mult Scler* 2012;18(7):974–982.
 14. Jokubaitis VG, et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(5): 479–491.