

Eskalace léčby u roztroušené sklerózy

MUDr. Zbyšek Pavelek¹, MUDr. Pavel Ryška, Ph.D.², doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

²Radiologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza mozkomíšni (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým a neurodegenerativním postižením struktur centrálního nervového systému. Jedná se o onemocnění autoimunitní povahy, které je svými klinickými projevy značně heterogenní. Léčebné možnosti se u roztroušené sklerózy v posledních letech značně rozšířily. Tato práce shrnuje současné možnosti léčby RS. Je prezentována kazuistika, na které je demonstrována možnost časné eskalace léčby na fingolimod.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, eskalační léčba, NEDA.

Escalation therapy in multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system with neurodegenerative changes of brain. This autoimmune disease manifests itself with various symptoms. Treatment options in multiple sclerosis have expanded considerably in the recent years. This review explore current treatment options for multiple sclerosis. We report one casee from our own patients base through we demonstrate possible use of fingolimod for treatment escalation.

Key words: multiple sclerosis, escalation therapy, NEDA.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Přestože výzkum v diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění dosahuje významných pokroků, etiologie RS zůstává neznámá. V patogenezi se předpokládá vliv genetických i environmentálních faktorů (Loma et Heyman, 2011). Mezi environmentální vlivy řadíme nedostatek vitamínu D, nedostatečná expozice slunečnímu záření, virové infekce, stres a rovněž kouření a střevní mikrobiota (Holick, 2004; Salzer et al., 2012; Pohl et al., 2006). Primární roli v patogenezi RS má pravděpodobně geneticky determinovaná imunitní odpověď. „Genome-wide association study“ jednoznačně potvrdily geneticky determinovanou dysfunkci T a B buněk (Matesanz et al., 2012; Hindorff et al., 2009). U takto geneticky disponovaného jedince dojde vlivem působení vnějších faktorů k rozvoji zánětlivé odpovědi vedoucí k demyelinizaci, axonální a neuronální ztrátě (Pavelek, Krejssek et Vališ, 2016). Diagnostická kritéria pro RS se v poslední době několikrát změnila, což umožnilo zejména urychlení diagnostiky RS následované brzkým zahájením léčby (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005; Polman et al., 2011). Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stádiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Polman et al., 2011). Požadavky na brzké zahájení dlouhodobé léčby roztroušené sklerózy mozkomíšni vycházejí z dat, které publikoval

Miller již v roce 2004 – pacienti, jejichž léčba je zahájena později, nemají stejný benefit léčby jako pacienti se zahájením léčby v časných stádiích nemoci (Miller, 2004). Studie provedené ve fázi první manifestace nemoci (tzv. klinicky izolovaný syndrom) potvrdily jednoznačný benefit časného zahájení léčby na oddálení následujícího relapsu, a tím přechodu do klinicky definitivní RS (Comi et al., 2001; Comi et al., 2009; Comi et al., 2012; Kappos et al., 2006).

Současný stav v ČR

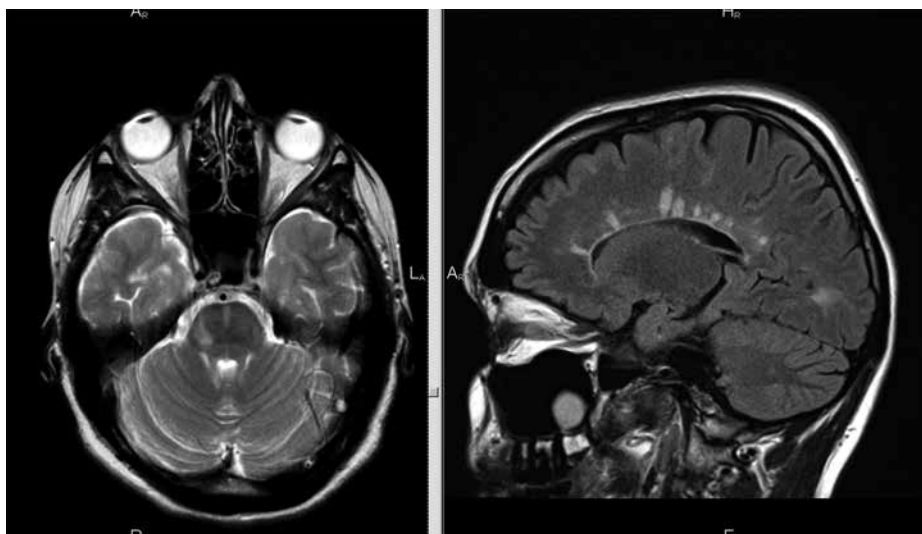
V současné době lze u pacientů s relaps remitentní formou RS použít interferon beta-1a (30 mcg v intramuskulární injekci týdně), glatiramer acetát (20 mg v podkožní injekci denně nebo 40 mg 3x týdně), interferon beta-1b (0,25 mg (1 ml) subkutánně ob den), interferon beta-1a (22 mcg nebo 44 mcg subkutánně 3x týdně), dimethyl fumarát (120 mg 2x denně perorálně po dobu jednoho týdne a následně 240 mg 2x denně), teriflunomid (14 mg perorálně denně), fingolimod (0,5 mg perorálně denně), natalizumab (300 mg intravenózně v intervalu á 4 týdny), event. alemtuzumab (1. rok 5 infuzí (12 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů), 2. rok 3 infuze (12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů)) s možností účinnosti tohoto léčebného schématu po dobu 5 let, dále dle klinického stavu.

V 90. letech 20. století, kdy se se objevovaly první preparáty patřící do skupiny DMD (disease modifying drugs), bylo primárním cílem léčby RS snížení počtu relapsů a zmírnění progresie onemocnění. Tento cíl je však v kontextu vývoje nových a vysoce účinných léků nedostatečný.

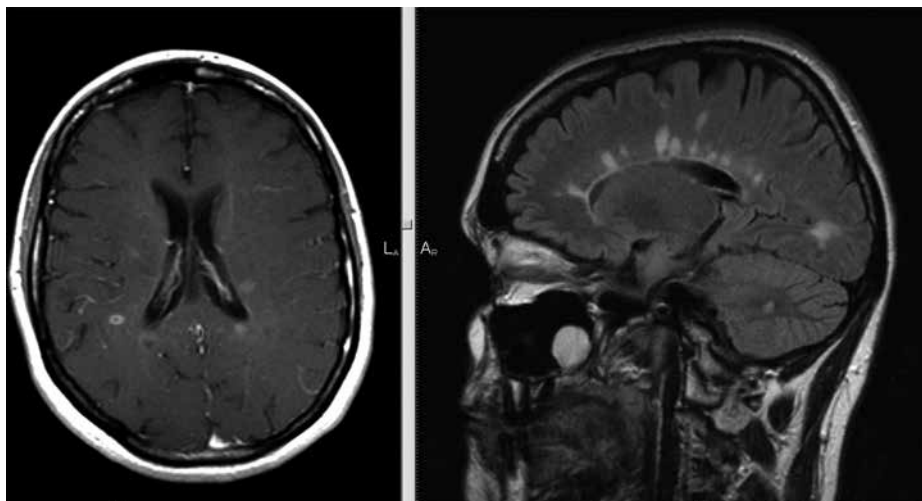
Proto byl vyvinut koncept NEDA (No Evidence of Disease Activity), který se týká více parametrů aktivity onemocnění. V současné době je používán koncept NEDA-4, který pracuje se čtyřmi parametry onemocnění: 1. bez potvrzeného relapsu, 2. bez progresu v EDSS (Expanded Disability Status Scale), 3. bez nových T2 hyperintenzních lézí nebo gadolinium enhancujících lézí při provedené magnetické rezonanci (MR) mozku, 4. atrofie mozku není větší než 0,4 % za rok (Cree et al., 2015).

Aktuální paradigma léčby RS je zahájit imunomodulačním lékem první volby, při jeho nedostatečném efektu nebo nesnášenlivosti pak změna léku v rámci 1. linie (tzv. switch-in) či eskalace léčby do linie druhé (switch-out). Mezi léky 1. linie řadíme interferony, glatiramer acetát a teriflunomid. Dimethyl fumarát, fingolimod a natalizumab jsou řazeny do linie druhé, ale při vysoké aktivitě nemoci (2 těžké relapsy/1 rok a zároveň 1 a více gadolinium enhancujících lézí na MR či významné zvýšení T2 lézí na kontrolní MR ne starší než 3–6 měsíců) je žádoucí jejich použití v první linii. Indikací alemtuzumabu je aktivní RS, obecně je však stejná jako u natalizumabu. Skutečností je, že poměrně velká část pacientů léčená léky první volby vykazuje nedostatečnou nebo žádnou terapeutickou odpověď (30–60 % léčených pacientů) a do popředí se dostává otázka časné eskalace léčby (Trojano et al., 2003; Waubant et al., 2003). Dimethyl fumarát a fingolimod mají navíc v ČR možnost použití u nemocných se známkami nepříznivé prognózy onemocnění. Jedná se o pacienty, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem

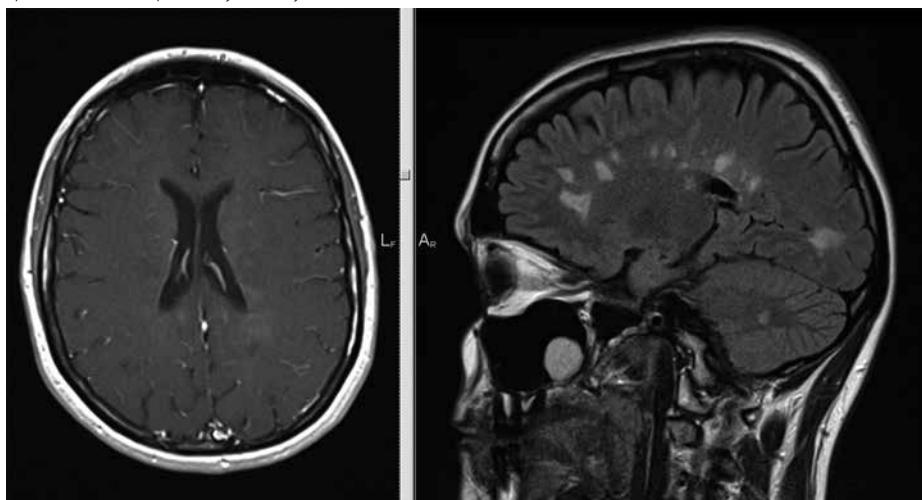
Obr. 1. Vlevo T2 vážená sekvence, vpravo FLAIR – nález splňuje MR kritéria pro dg. RS s postižením jak supra, tak infratentoriálním



Obr. 2. Vlevo pokontrastní T1 sekvence s magnetizačním transferem s průkazem opacifikace ložisek, vpravo FLAIR s progresí velikosti ložisek



Obr. 3. Vlevo pokontrastní T1 sekvence s magnetizačním transferem bez průkazné opacifikace ložisek, vpravo FLAIR bez průkazných nových ložisek



první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu. Časná eskalace je žádoucí k udržení klinické i radiologické remise onemocnění a umožňuje mnohem lépe léčit pacienty dle konceptu NEDA.

Kazuistika

Pacientkou je 38letá žena, narozena v roce 1978, v jejíž anamnéze je stav po infekční mononukleóze v 17 letech a dolní dyspeptický syndrom. V rodině pacientky se nevyskytovaly

žádné závažné neurologické diagnózy, matka pacientky byla léčena s autoimunitní tyreopatií. V březnu roku 2015 byla vyšetřována pro kmenovou symptomatiku. V rámci vyšetřovacího procesu absolvovala magnetickou rezonanci mozku. Nález splňoval kritéria pro demyelinizační onemocnění typu RS s četnými ložisky periventrikulárně, juxtakortikálně i infratentoriálně (obrázek 1). Diagnózu RS podpořilo i vyšetření mozkomíšního moku (8 oligoklonálních pářů v likvoru, které neměly korelát v séru). Léčebně podstoupila pulzní intravenózní léčbu methylprednisolonom (IVMP) v dávce 3×1 000 mg intravenózně s následným pozvolným snižováním dávky perorálními kortikoidy (postupně á 3 dny v mg 32–16–0, 16–16–0, 16–0–0, 8–0–0 a ex za gastroprotektce a suplementace kalia). V dubnu roku 2015 byla zahájena léčba interferonem beta-1a (44 mcg subkutánně 3× týdně) při EDSS 2.0. První ataku při DMD léčbě nemocná vyvinula v červnu 2016 (levostranný senzitivně-motorický hemisyndrom), EDSS 3.5. Současně provedená MR mozku zobrazila progresi velikosti několika T2 hyperintenzních ložisek, byla přítomna opacifikace ložiska supratentoriálně po podání kontrastní látky (obrázek 2). Nemocná byla opět přeléčena IVMP. Byla indikována k eskalaci terapie na fingolimod (utrpěla středně těžký relaps na léku 1. volby, navíc byla prokázána progresie nálezů na MR mozku s aktivitou). Před zahájením léčby fingolimodem absolvovala vyšetření oftalmologem a kardiologem, byla odebrána hladina protilátek proti varicella-zoster viru a provedeno základní hematologické a biochemické vyšetření krve. Kontraindikace k léčbě fingolimodem nebyly zjištěny. Zahájení léčby pacientky proběhlo dle standardního protokolu s monitorací EKG a tepové frekvence bez komplikací. V září 2016 absolvovala kontrolní MR mozku (ve srovnání s předchozím vyšetřením byl obraz ložiskového postižení bílé hmoty při demyelinizačním onemocnění typu RS stacionární, bez opacifikace ložisek po podání kontrastní látky) (obrázek 3). Přestože se jedná o velmi krátké sledování nemocné, po přeléčení recentního relapsu došlo k mírnému zlepšení v objektivním neurologickém nálezu (EDSS 3.0). Pacientka pracuje na plný úvazek a pokračuje v léčbě fingolimodem 0,5 mg denně, který toleruje bez komplikací.

Diskuze

Fingolimod navozuje reverzibilní retenci cirkulujících lymfocytů v lymfatických uzlinách, snižuje počty periferních lymfocytů a jejich recirkulaci do centrálního nervového systému.

Mechanizmem účinku je zablokování receptoru pro sfginosin fosfát, což zabraňuje lymfocytům vycestovat z lymfatických uzlin (Chun et Hartung, 2010). Fingolimod prokázal účinnost ve všech parametrech konceptu NEDA-4. Výsledky studie TRANSFORMS uvádějí 52% roční redukci relapsů, snížení 3 a 6měsíční progresie disability o 30% a redukci stupně mozkové atrofie dle MR zobrazení o 31% po jednom roce a 35% po dvou letech oproti interferonu beta-1a (30 mcg v intramuskulární injekci týdně) (Khatiri et al., 2011). Tento fakt zcela potvrzuje nutnost časné eskalace léčby při selhání léčby prvoliniovými preparáty. Obdobně bylo postupováno v případě zmíněné pacientky, kde za selhání léčby interferonem byl považován středně těžký relaps onemocnění podpořený progresí nálezu na MR mozku s opacifikací ložiska po podání kontrastní látky. V této fázi byla zvažována eskalace léčby na dimethyl fumarát nebo fingolimod. S ohledem na anamnestický údaj o dolním dyspeptickém syndromu při znalosti nežádoucích účinků dimethyl fumarátu s incidencí $\geq 10\%$ (zrudnutí a gastrointestinální příhody) byla zahájena léčba fingolimodem. Tato léčba je pacientkou tolerována, klinický stav nemocné je stabilní.

Závěr

Fingolimod je jeden ze základních a etablovaných léků v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní, který vykazuje přetrvávající a vysokou účinnost projevující se v klinických parametrech redukcí počtu atak, stabilizací a zlepšením disability oproti stávající prvoliniové léčbě. Časnou eskalací léčby (na fingolimod či dimethyl fumarát) je nutno zvažovat po relapsu onemocnění, zejména pokud je podpořen progresí nálezu na MR.

Literatura

1. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Mar-Apr; 33(2): 91–101.

2. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11(1): 33–41.

3. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung HP, Seeltrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR, and the Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.

4. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Momiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1503–1511.

5. Cree BAC, Kappos L, Freedman MS, Cohen JA, Sprenger T, Ritter S, Tomic D, Piani Weber D. Long-term effects of fingolimod on NEDA by year of treatment. Poster presented at: 31stECTRIMS Annual Congress; October 7–10, 2015; Barcelona, Spain. Poster Session 1; P627.

6. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 9; 106(23): 9362–9367.

7. Holick FM. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S–1688S.

8. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R; for the BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.

9. Khatiri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 Jun; 10(6): 520–529.

10. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Sep; 9(3): 409–416.

11. Matesanz F, González-Pérez A, Lucas M, Sanna S, Gayán J, Urcelay E, Zara I, Pitzalis M, Cavanillas ML, Arroyo R, Zoledziwska M, Marrosu M, Fernández O, Leyva L, Alcina A, Fedetz M, Moreno-Rey C, Velasco J, Real LM, Ruiz-Peña JL, Cucca F, Ruiz A, Izquierdo G. Genome-wide association study of multiple sclerosis confirms a novel locus at 5p13.1. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36140.

12. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1): 121–127.

13. Miller JR. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: S4–S11.

14. Pavelek Z, Krejssek J, Vališ M. Role of T and B lymphocytes in pathogenesis of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol. praxi*, 2016; 17(2): 100–103.

15. Pohl D, Krone K, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F. High Seroprevalence of Epstein-Barr Virus in Children with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 2063–2065.

16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANN NEUROL* 2011; 69: 292–302.

17. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840–846.

18. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Nov 20; 79(21): 2140–2145.

19. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, Zimatore GB, De Robertis F, Avolio C, Giuliani F, Fuiani A, Livrea P; Southern Italy MS Group. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler*. 2003; 9: 451–457.

20. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, Renoux C, Confavreux C. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*. 2003; 61: 184–189.

Článek je převzatý z
Neurol. praxi 2016; 17(6): 407–411

MUDr. Zbyšek Pavelek

Neurologická klinika LF UK a FN
v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
zbysekpavelek@email.cz

