

**UVEREJNENÉ: 9.10.2014**

## **LEKÁRSKE LISTY**

### **Nové terapeutické postupy pri sclerosis multiplex**

**Autor: doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD, Neurologická klinika, LF UPJŠ a UN LP Košice**

Ešte pred 15 rokmi sme v liečbe relaps-remitujúcej formy sklerózy multiplex (SM) disponovali okrem štandardnej krátkodobej protizápalovej liečby kortikoidmi iba dvoma preparátmi imunomodulačných liekov (DMT - Disease-modifying Treatment). Sú to interferóny beta (v SR od roku 1998) a glatirameracetát (v SR od roku 2006). Používajú sa ako prvolíniové lieky v liečbe SM.

V prípade ich nedostatočného efektu je nutné liečbu eskalovať na liek druhej línie - natalizumab (v SR od roku 2007) a fingolimod (v SR od roku 2012). V posledných dvoch rokoch schválili popredné liekové agentúry 10 nových liekov v Európskej únii (EMA - The European Medicines Agency) a 9 v USA (FDA - US Food and Drug Administration), ktoré významne rozšírili terapeutické možnosti pri SM. Tieto preparáty majú odlišný mechanizmus účinku ako prvolíniové, v účinnosti sú v porovnaní s nimi porovnateľné alebo účinnejšie. Prinášajú však so sebou aj vyššie riziko závažnejších nežiaducich účinkov. Terapia každého pacienta sa tak stáva vysoko individuálnou, so zvážením pomeru benefit -riziko danej liečby pre každého chorého.

#### Úvod

SM je chronické zápalové ochorenie centrálného nervového systému (CNS) a postihuje mladých dospelých. Príčina choroby stále nie je presne známa, v rozvoji sa uplatňujú imunitné mechanizmy, vrodená dispozícia a vplyv environmentálnych faktorov (expozícia slnečnému žiareniu, deficit vitamínu D, vírusové infekcie, fajčenie). Prevalenciou SM sa Slovensko zaraďuje medzi krajiny s pomerne vysokým výskytom (približne 100/100 000 obyvateľov). Patologický proces postihuje bielu aj sivú hmotu CNS ložiskovo i difúzne, s tvorbou mnohopočetných roztrúsených demyelinizačných ložísk. V mozgu a mieche pozorujeme v rôznej miere lézie demyelinizácie aj axonálne straty. Opakované ataky SM (relapsy) súvisia s prebiehajúcim zápalom a zanechávajú neurologický deficit. Ochorenie má veľmi pestrú klinickú manifestáciu, prejavuje sa kombináciou neurologických symptómov (optická neuritída, myelitída, kmeňový syndróm, mozočkový syndróm, sfinkterová dysfunkcia), psychiatrickými zmenami a kognitívnym deficitom. Najčastejšia je relaps-remitujúca forma - RRSM (85 %), ktorá môže prejsť do sekundárne-progresívnej formy - SPSM. V 15 % prípadov prebieha ochorenie ako primárne progresívna forma (PPSM) a vzácne ako progresívna-relapsujúca SM (PRSM).

Veľkým prínosom, ktorý umožňuje skorú diagnostiku SM, je zavedenie revidovaných diagnostických kritérií SM (2010), ktoré s vysokou pravdepodobnosťou umožňujú stanoviť diagnózu už po prvej klinickej príhode (CIS, Clinically Isolated Syndrome) na základe klinickej

manifestácie, splnených rádiologických charakteristík v obraze magnetickej rezonancie (MR), počtu a lokalizácie hypersignálnych lézií mozgu a miechy v T2 váženom obraze.

### Súčasná štandardná terapia SM

Cieľom liečby SM je pomocou imunosupresívnych a imunomodulačných preparátov zastaviť zápalový proces v CNS a podporiť remyelizačné mechanizmy. V liečbe akútneho ataku (relapsu) ochorenia zostáva štandardom krátkodobá protizápalová vysoká dávka kortikoidov (metylprednisolon). Pri aktívnych formách ochorenia (2 a viac atakov v uplynulých 2 rokoch alebo klinicky izolovaný syndróm s potvrdením diseminácie v čase a priestore) by mal byť pacient zaradený do liečby DMT (Disease-modifying Treatment) - liečby ovplyvňujúcej priebeh ochorenia. DMT je dlhodobá preventívna liečba schopná pozitívne ovplyvniť priebeh SM. Liečba DMT má potenciál už od úvodnej fázy, keď dominujú zápalové procesy nad neurodegeneratívnymi, ovplyvniť priaznivo vývoj choroby, spomaliť progresiu, znížiť počet a závažnosť relapsov, spomaliť progredujúcu atrofiu mozgu a miechy. Táto liečba je účinná u pacientov s CIS, relaps-remitujúcou a aktívnou sekundárne progresívnou formou SM s relapsami. Preparáty DMT delíme do prvej a druhej línie. Efekt liečby príslušným liekom DMT nie je uniformný, každý pacient si vyžaduje individuálny diferencovaný prístup. Variabilnosť efektu je daná heterogenitou samotného ochorenia, odlišnou genetickou výbavou každého jedinca, odlišnou farmakogenetikou, environmentálnymi faktormi, komorbiditami a adherenciou pacienta k lieku.

Súčasnú možnosť liečby SM zahŕňajú v prvej línii interferón beta (IFN-beta) a glatirameracetát (GA). Viaceré klinické štúdie potvrdili významnú účinnosť imunomodulačných liekov prvej línie u pacienta už po prvej demyelinizačnej príhode (CIS). Liečba týmito preparátmi v porovnaní s placebom oddiali alebo potlačí vznik ďalšieho ataku ochorenia (redukcia rizika druhého ataku o 28 - 45 %), redukuje tvorbu nových lézií v CNS (MR mozgu), znižuje nárast funkčného zneschopenia chorého o 40 %, napomáha remyelizácii a spomaľuje atrofiu mozgu. U veľkej časti pacientov s CIS sa po zaradení do imunomodulačnej liečby dosiahne niekoľkoročná stabilizácia klinického nálezu a spomalenie progresie ochorenia.

Liečba prvolíniovými preparátmi je bezpečná, nežiaduce prejavy sú hlavne v úvodných mesiacoch a sú vo väčšine mierneho charakteru (chrípke podobný stav po aplikácii interferónu beta, lokálne kožné reakcie po podaní injekcií, lymfopénia, hepatopatia). Iba u malého percenta chorých je nutné pre nežiaduce prejavy liečbu ukončiť. Suboptimálna až nedostatočná terapeutická odpoveď na prvolíniovú liečbu sa vyskytuje asi u 40 % chorých. Nedostatočný efekt liečby je definovaný ako vysoký počet relapsov ochorenia, progresia počtu lézií na kontrolnej magnetickej rezonancii mozgu a miechy, progresia v stupni funkčného zneschopenia (stupnica EDSS - Expanded Disability Status Scale; rozsah 0 - 10). Vyhodnocuje sa každý rok liečby daným preparátom.

V týchto prípadoch sa postupuje na liek 2. línie, v SR je dostupný natalizumab a fingolimod.

Každý pacient zaradený do liečby DMT vyžaduje pravidelné sledovanie klinické, laboratórne i monitoring neurozobrazovacími vyšetreniami. Cieľom je nielen sledovať efekt podávanej liečby, ale aj včas zachytiť progresiu a eskalovať liečbu z prvej na preparáty druhej línie. Toto vedenie pacienta si vynútilo vznik špecializovaných ambulancií - SM centier. Súčasťou sledovania pacienta je i včasné zachytenie a liečba nežiaducich účinkov (kožné reakcie po

injekciách, chrípke podobný stav, alopecia, depresia, makulárny edém, poruchy srdcového rytmu, leukopénia), prípadne závažných komplikácií liečby (PML). Nové lieky schválené v EÚ a USA v posledných dvoch rokoch výrazne obohatili naše súčasné možnosti liečby SM. Tieto nové preparáty sú indikované v liečbe RRSM. Výsledky registračných placebom kontrolovaných štúdií pri RRSM ukázali účinnosť nových perorálnych liekov - teriflunomid a dimetylfumarát, s porovnateľným až vyšším účinkom ako injekčné IFN-beta a glatirameracetát. Výhodou nových perorálnych liekov je aj ich dobrý bezpečnostný profil. Monoklonálna protilátka alemtuzumab, ktorá v klinickej štúdii preukázala superioritu voči subkutánne podávanému IFN-beta 1a, bola schválená v Európe, ale nie v USA.

Včasná liečba SM - CIS (klinicky izolovaný syndróm). Súčasnú diagnostickú kritériá (McDonald, 2010) umožňujú diagnostikovať ochorenie po prvej demyelinizačnej príhode (CIS) a pri vysokej aktivite choroby začať s liečbou DMT. Táto liečba má potenciál znížiť riziko ďalšieho ataku a z dlhodobého hľadiska znižuje riziko rozvoja trvalej disability. V liečbe CIS možno podávať IFN beta-1a i.m. , IFN beta-1b s.c. a glatirameracetát s.c.

Liečba RRSM. Inteferón beta je dostupný na liečbu RRSM od roku 1993. Nové lieky schválené v indikácii RRSM sú teriflunomid a dimetylfumarát. Natalizumab, fingolimod, alemtuzumab a mitoxantron sú v druhej línii u pacientov s RRSM s nedostatočnou odpoveďou na liečbu prvou línii. V prípadoch definovanej vysokej aktivity SM možno podávať natalizumab a fingolimod aj bez predchádzajúcej liečby prvou línii. Ďalší nový liek laquinimod nebol schválený v USA a je posudzovaný v EÚ.

#### Účinnosť a bezpečnosť prvolíniových liekov

Interferóny beta sa podávajú parenterálne (autoinjektory) buď intramuskulárne (1-krát týždenne) alebo subkutánne (obdeň alebo 3-krát týždenne). V pilotných randomizovaných zaslepených štúdiách INF-beta oproti placebo redukoval ročný výskyt relapsov o 30 % a redukoval aj progresiu disability (stupeň v EDSS). Efekt sa prejavil aj v znížení aktivity choroby v obraze MR mozgu o 60 - 80 %. Lieky prvej línie sú bezpečné a majú nežiaduce prejavy mierneho stupňa, ktoré možno dobre ovplyvniť symptomatickou liečbou. Najčastejším nežiaducim účinkom interferónov beta je flu-like syndróm (chrípke podobný stav nastupujúci po podaní injekcie, s trvaním 2 až 7 hodín, býva v úvode liečby a neskôr vymizne), reakcia v mieste vpichu injekcie, alopecia, anorexia, hepatopatia, leukopénia a lymfopénia, poruchy menštruačného cyklu, depresia. U niektorých pacientov pozorujeme oslabenie efektu IFN beta tvorbou neutralizačných protilátok.

Glatirameracetát sa podáva denne subkutánne. V placebom kontrolovaných štúdiách vykazoval 29 % redukcii počtu relapsov, spomalenie progresie disability a atrofie mozgu. Aktivitu v obraze MR mozgu redukoval menej ako liečba INF beta. Pri glatirameracetáte sa môžu vyskytnúť prechodné dyspnoe, bolesti na hrudi a palpitácie, hepatopatia a reakcie v mieste vpichu.

V prvej línii by mal byť zaradený nový perorálny liek - teriflunomid. Je to aktívny metabolit leflunomidu, inhibitor hydro-rotát-dehydrogenázy. Vede k inhibícii proliferácie autoreaktívnych B- a T-lymfocytov. Efekt teriflunomidu (14 mg 1-krát denne) bol vyhodnotený z výsledkov klinickej štúdie a v porovnaní s placebom došlo k redukcii výskytu relapsov o 31 %, poklesu tvorby aktívnych lézií na MR mozgu o 61 %, poklesu tvorby nových T1 a T2 lézií, ako aj spomaleniu progresie disability. Teriflunomid má dobrú toleranciu, ale

môže sa vyskytnúť vypadávanie vlasov a gastrointestinálne prejavy (hnačky, nauzea, dyspepsia), zvýšenie hepatálnych enzýmov, alopecia, kožný raš, infekcie, neutropénia. Ak je pacientka vo fertilnom veku, liečba teriflunomidom by mala byť spojená s efektívnou antikoncepciou.

Dimetylfumarát (BG12) je ester kyseliny fumarovej, spôsobuje pokles tvorby a uvoľňovania zápalových molekúl a má antioxidantné účinky. Redukuje expresiu prozápalových génov pre cytokíny a chemokíny, aktivuje nukleárny faktor Nrf2, čím oslabuje oxidatívny stres v CNS. Podáva sa 2-krát denne (240 mg tbl, 2-krát denne). V klinických štúdiách viedol k redukcii výskytu relapsov o 53 % a progresie disability o 38 %. V obraze MR mozgu viedol k poklesu tvorby nových T2 lézií o 85 % a aktívnych lézií o 90 %. Dimetylfumarát je všeobecne veľmi dobre tolerovaný, môže vyvolať prechodné začervenanie kože tváre a hrudníka, lymfopéniu a gastrointestinálne symptómy (bolesti brucha, hnačky).

Laquinimod je derivát linomidu s imunomodulačným efektom, protizápalovým i neuroprotektívnym. Jeho účinok sa vysvetľuje posunom rovnováhy od Th1 k Th2/Th3 stavu, ochrana myelínu a axónov sa uskutočňuje zrejme mechanizmom blokády infiltrácie lymfocytov v CNS. Podáva sa 1-krát denne 0,6 mg tbl. Popri nízkom vplyve na relapsy choroby (pokles o 23 %) viedol k redukcii disability o 36 - 49 %, redukcii aktivity na MR o 60 - 70 % a spomaleniu atrofie mozgu o 43 %. V klinických štúdiách bolo jeho podávanie bezpečné, najčastejšie nežiaduce prejavy boli gastrointestinálne ťažkosti, artralgie a herpetické infekcie.

V Slovenskej republike sú v súčasnosti v liečbe 1. línie dostupné interferón beta-1a a interferón beta-1b a glatirameracetát. Terapeutická odpoveď je približne u 30 % liečených pacientov veľmi dobrá. Ak je pacient na tejto liečbe stabilizovaný, nemá výraznejšie nežiaduce prejavy, odporúča sa na tejto liečbe zotrvať. Teriflunomid a dimetylfumarát sú v procese schvaľovania.

#### Účinnosť a bezpečnosť druholíniových liekov

Natalizumab a fingolimod sú indikované v druhej línii u pacientov s RR formou SM, ktorí majú vysokú aktivitu choroby napriek liečbe prvou línii, alebo majú závažnú progresiu v rámci RRSM. Mitoxantron je schválený v USA v prípadoch rýchlo progredujúcej RRSM a SPSM.

Natalizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti alfa-4 integrínu, ktorá bráni migrácii lymfocytov cez hematoencefalickú bariéru. Podáva sa formou infúzie (300 mg) raz za 28 dní. Redukuje výskyt relapsov o 68 %, spomaľuje progresiu disability o 42 % a MR aktivitu o 80 - 90 %. Liečba natalizumabom môže indukovať vznik progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Celosvetovo bolo doteraz referovaných viac ako 400 prípadov PML v súvislosti s liečbou natalizumabom. Stratifikácii rizika tejto infekcie sa venuje veľká pozornosť, týka sa výberu pacienta z hľadiska predchádzajúcej imunosupresívnej liečby, sledovania pozitivity a titra protilátok proti vírusu JCV (John Cunningham vírus). Natalizumab môže ďalej indukovať lymfocytózu, hepatotoxicitu a infúznú reakciu. Asi u 6 % pacientov sa tvoria neutralizačné protilátky.

Fingolimod je analóg sfingozín-1-fosfátu (S1P), ktorý vedie selektívne k poklesu cirkulujúcich lymfocytov periférnej krvi. Podáva sa 1-krát denne 0,5 mg tbl. Znižuje výskyt relapsov o 50 %, progresiu disability o 37 %, aktivitu v MR o 74 - 82 % a progresiu atrofie mozgu o 34 %.

Receptor S1P je liekom ovplyvnený aj v iných orgánoch, z čoho vyplývajú potenciálne riziká nežiaducich prejavov liečby: po začatí liečby možno pozorovať prechodnú bradykardiu až A-V blok (u 2 % pacientov), môže vzniknúť makulárny edém, elevácia hepatálnych enzýmov, hypertenzia, vyššie je riziko niektorých infekcií (herpetickými vírusmi).

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti proteínu CD52 a vedie k dlhodobému poklesu lymfocytov a monocytov. Podáva sa formou infúzie 12 mg denne počas 5 po sebe idúcich dní (1. cyklus) a po 12 mesiacoch počas 3 dní po sebe idúcich dní (2. cyklus). Alemtuzumab nebol porovnávaný s placebom, ale s účinkom INF beta-1a (3-krát týždenne s.c.). Počas liečby sa môže vyskytnúť nežiaduca infúzna reakcia. Monitoring pacienta by mal byť aspoň 5 rokov a zameriava sa na sledovanie výskytu infekcií, tyreopatie (30 % pacientov), idiopatickej trombocytopenickej purpury (1 - 3 % pacientov) a renálneho postihnutia (Goodpasturov syndróm).

Mitoxantron je silné imunopresívum podávané v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> intravenózne v 3-mesačných intervaloch. Redukuje výskyt relapsov o 60 % a progresiu disability o 64 %. Liečba sa spája so vznikom nauzey, zvracania, môže sa vyskytnúť útlm kostnej drene, amenorrhea (20 % fertílých žien), kardiotoxicita. Aj po niekoľkých rokoch od podania kúry s mitoxantronom sa môže vyvinúť akútna myeloblastová leukémia (výskyt 1 prípad na 333 liečených, 40 % mortalita). Pri liečbe mitoxantronom by nemala byť prekročená maximálna kumulatívna dávka 120 mg/m<sup>2</sup>. Nežiaduce účinky mitoxantronu viedli v mnohých krajinách s príchodom nových DMT liekov k výraznému obmedzeniu jeho podávania.

#### Eskalácia liečby DMT

Optimálna liečba pacienta by mala navodiť a udržať dlhodobý stav bez aktivity ochorenia, to znamená bez relapsov choroby, ktoré majú zásadný význam pre progresiu ochorenia, bez aktivity v MR mozgu a miechy (nové lézie, zväčšené alebo aktívne lézie). Ak má pacient niektoré tieto prejavy aktivity na prvoliniovom lieku, má sa zvážiť zmena v rámci prvej línie, alebo postup na viac rizikový druhú líniu. Ak je pacient laboratórne negatívny na prítomnosť JCV protilátok, zvažuje sa prechod na natalizumab, nakoľko je tento považovaný za najúčinnjší dostupný liek druhej línie. Veľká skupina neuroológov preferuje prechod na liečbu fingolimodom, jednak pre pohodlnosť podávania a dobrú toleranciu a u pacientov pozitívnych na JCV protilátky. Pokračovanie v liečbe natalizumabom u JCV pozitívnych by malo byť prehodnotené po 12 aj 24 mesiacoch liečby pre rastúce riziko PML. U týchto pacientov sa podľa odporúčania EMA dopĺňa častejšie vyšetrenie MR mozgu pre včasný záchyt zmien súvisiacich s PML (každých 4 - 6 mesiacov). Natalizumab a fingolimod by mali byť podávané pred liečbou alemtuzumabom, ale u pacientov JCV pozitívnych a pri kontraindikácii fingolimodu môže byť alemtuzumab prvou voľbou v druhej línii.

#### Nové lieky v indikácii SM - klinické štúdie perspektívnych liekov

V štádiu ukončenia registračných štúdií a záverečných analýz sú ďalšie perspektívne lieky: interferón beta-1a v pegylovanej forme s aplikáciou injekcie 2-krát mesačne, humanizované monoklonálne protilátky s depléciou B lymfocytov - rituximab, ocrelizumab a ofatumumab. Daclizumab je sľubnou monoklonálnou protilátkou, ktorá ovplyvňuje signálne siete interleukínu2 blokádou alfa podjednotky (CD25) receptora interleukínu-2.

#### Záver

Liečba SM prechádza v posledných rokoch výrazným pokrokom. Schválenie nových liekov v prvej aj druhej línii významne rozširuje súčasné možnosti liečby. Nové lieky dávajú šancu našim pacientom postúpiť na liečbu s odlišným mechanizmom účinku, vyšším efektom a tak sa javí stále reálnejšia možnosť navodiť u väčšiny pacientov stav bez aktivity choroby. Účinnějšíe lieky, samozrejme, so sebou prinášajú i riziká závažnejších nežiaducich účinkov a značne komplikujú rozhodovanie lekára v meniacom sa arzenáli liekov. Algoritmus liečby sa stáva komplikovanejším, jednotlivé lieky sa líšia mechanizmom účinku, účinnosťou, nežiaducimi prejavmi, teratogenicitou a spôsobom aplikácie. Tieto algoritmy sa aktualizujú a menia aj pod vplyvom stále nových poznatkov z praxe, registrov a postmarketingových observácií. Liečba pacienta so SM sa stáva prísne individuálnou, so zvážením fázy ochorenia, stupňa funkčného zneschopenia, aktivity choroby klinickej i na MR nálezoch, vyžaduje si spoluprácu pacienta, pravidelný monitoring vývoja ochorenia a nežiaducich prejavov.

Copyright | Copyright Ecopress, a.s