

Zkušenost z praxe s biologickou léčbou „jeden a půlté“ linie u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou

Petr Pšenica

MS centrum při neurologickém oddělení Krajské Nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Změna úhradové vyhlášky přinesla možnost časně eskalace na léky takzvané jeden a půlté linie – fingolimod a dimethylfumarát u pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy po jedné středně těžké či těžké atace. Sledujeme případ pacientky, která byla po splnění nových úhradových kritérií časně eskalována.

Klíčová slova: fingolimod, dimethylfumarát, roztroušená skleróza, eskalace léčby.

Experience from the practice with “first-and-a-half” line biological therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

A change in the reimbursement decree has enabled early escalation to the so-called first-and-a-half line drugs, i. e. fingolimod and dimethyl fumarate, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis following one moderate or severe attack. We present a case of a female patient in whom early escalation was possible after having met the new reimbursement criteria.

Key words: fingolimod, dimethyl fumarate, multiple sclerosis, treatment escalation.

Úvod

Relaps-remitentní forma roztroušené sklerózy je charakterizována atakami onemocnění, které jsou podmíněny autoimunitním zánětem CNS. V důsledku atak může v čase narůst disabilita a docházet tak ke klinické progresi onemocnění. Biologická terapie (DMD) umožňuje snížit aktivitu onemocnění a oddálit tak jinak hrozící časnou invaliditu většinou mladých pacientů.

I. linie DMD (interferony, glatirameracetát, teriflunomid) je dle úhradových kritérií vyhrazena řádně přeléčeným prvoatakám (st. CIS) nebo pacientům s relaps-remitentní formou při 2 přeléčených atakách Methylprednisolonu intravenózně (v celkové dávce 3 až 5 gramů). Po stanovení diagnózy je vyhláškou uložena povinnost pacienty do 30 dnů začít léčit biologickou terapií. Lék v rámci dané lékové skupiny se vybírá individuálně. V jeho volbě se zohledňuje účinnostně-bezpečnostní profil, preference

pacienta, způsob podání, komorbidita, konkomitanti terapie a jiné (1). Bohužel do této chvíle není k dispozici marker, který by pomohl odhadnout, zda bude konkrétní pacient na dané léčivo odpovídat kladně. Po nasazení na prvoliniový DMD sledujeme ukazatele stability onemocnění v rámci NEDA konceptu.

NEDA4 koncept umožňuje včasné reagovat na progresi onemocnění. Je zde zahrnuto sledování klinické progresy choroby, relapsy, progresy T2 lézí MRI a atrofie CNS. Současné znění úhradové vyhlášky umožňuje eskalaci terapie pouze na základě atak onemocnění. Samotný fakt progredujícího MRI nálezu k eskalaci tedy vést nemůže. Úroveň poznání doložená důkazy však v poslední době vede k lepšímu dialogu mezi plátcí péče a odbornými společnostmi. Toho důkazem je schválení úhrady některých léčiv již po první atace na stávající prvoliniové terapii DMD. Otevřela se tak cesta subkompen-

zovaným pacientům k včasnéjší eskalační terapii. Při časně úpravě DMD terapie mají pacienti větší šanci na dosažení stabilizace onemocnění, což dokládají data viz graf.

Mezi léky této nově vzniklé tzv. jeden a půlté linie patří fingolimod a dimethylfumarát.

Fingolimod je perorální lék 2. liniové léčby DMD u relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy, který je od června 2016 v úhradě i pro pacienty léčené 1. linií DMD po 1 středně těžké či těžké atace. Studie TRANSFORMS prokázala snížení progresy disability o 30 % ve srovnání se standardní léčbou 1. linie u časně eskalovaných pacientů na fingolimod (2). Užívá se jednou denně. Fingolimod prochází přes hematoencefalickou bariéru do CNS, kde moduluje sfingosin-1-fosfátový receptor (3). Tento receptor se nachází na lymfocytech, nervových buňkách CNS, buňkách myokardu a oční sítnici. Dochází k zadržení T-lymfocytů v uzlinách, jejich funkční

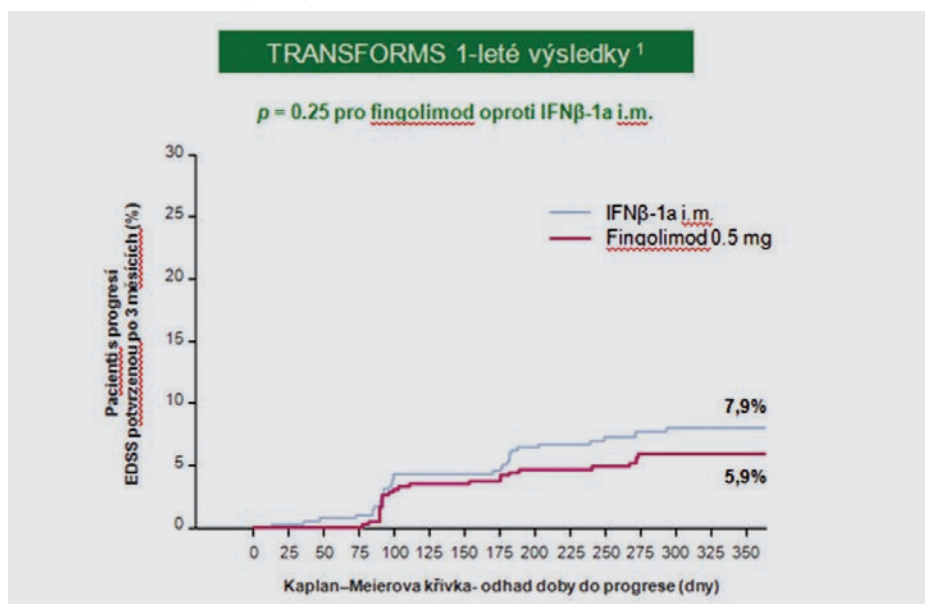
schopnosti však ovlivněny nejsou. Nепrostupují tedy do CNS a snižuje se pravděpodobnost vzniku CNS zánětu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bradykardizující efekt, lymfopenie, zvýšení hodnot jaterních transamináz, hypertenze, makulární edém, bazaliom, zvýšený počet infekčních nákaz, infekce herpes zoster.

Dimethylfumarát se rovněž využívá u terapie relaps-remitentní formy RS, schválený je od června 2016 v úhradě i pro pacienty léčené 1. linií DMD po 1 středně těžké či těžké atace. Lék se podává perorálně dvakrát denně. Aktivním metabolitem v tenkém střevě přeměněného dimethylfumarátu je monomethylfumarát. Jeho protizánětlivý účinek spočívá v ovlivnění poměru prozánětlivých lymfocytů Th1/17 k protizánětlivým (Th2) (4). Tlumí tak aktivitu zánětu CNS. Další předpokládanou rolí je ochrana proti oxidativnímu stresu cestou zvýšení transkripce Nrf-2 (Nuclear factor erythroid-2 related factor) a následně zvýšením syntézy glutathionu (zametač kyslíkových radikálů) (4). Dochází tak k podpoře neuroprotektce. Studie CONFIRM sledovala roční četnost relapsů a prokázala při léčbě dimethylfumarátem snížení relativního rizika o 44% ve srovnání s placebem (4). Nežádoucí účinky jsou zrudnutí po požití léku, gastrointestinální potíže (nauzea, bolesti břicha, průjem), lymfopenie, pruritus, proteinurie, zvýšení hladin jaterních transamináz.

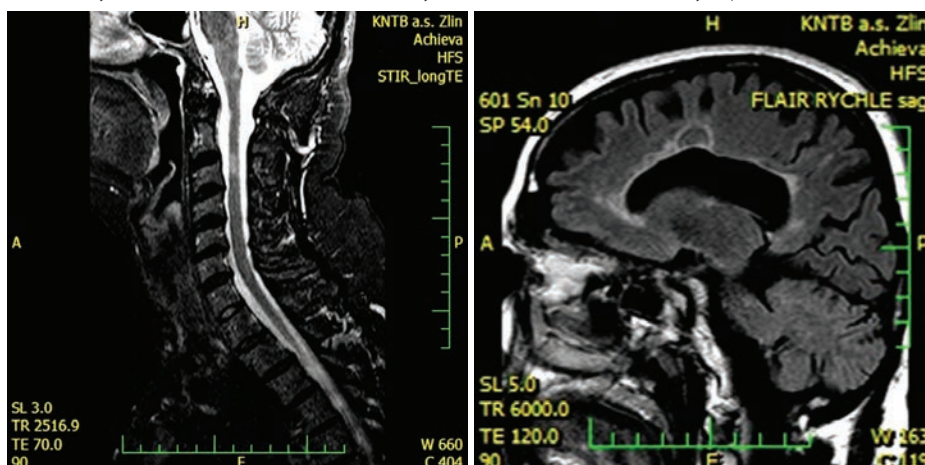
Kazuistika

Sledujeme případ 49leté pacientky s negativní osobní anamnézou. Pacientka zpozorovala první příznaky roztroušené sklerózy v březnu 2005, kdy se u ní rozvinula optická neuritida. Byla vyšetřena oftalmologem, přeléčena vitaminy skupiny B a ještě před plánovaným neurologickým vyšetřením přišla 2. ataka (červenec 2005), manifestovaná lehkou pravostrannou spastickou hemiparézou a cerebelárním syndromem. Byla hospitalizována na neurologickém oddělení. Provedla se magnetická rezonance mozku a krční míchy, kde byla shledána mnohočetná demyelinizační ložiska supra i infratentoriálně. Lumbální punkce prokázala 10 oligoklonálních pářů v moku bez sérových ekvivalentů. U pacientky byla stanovena diagnóza relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy. Po přeléčení 5 gramy Solu-Medrolu intravenózně se klinický stav zlepšil. Byla zvolena dlouhodobá udržovací imunomodulační dávka kortikoidů (Medrol 4 mg/den) v kombinaci s azathioprinem 50 mg/den.

Graf. 1. Progrese disability dle výsledků studie TRANSFORMS (Cohen J et al 2010)



Obr. 1a, b. Nález na magnetické rezonanci před zahájením léčby fingolimodem (popsáno nové ložisko krční míchy v úrovni C3, stacionární nález demyelinizačních ložisek bílé hmoty supratentoriálně)



Nastalo tříleté bezatakovité období. Pacientka byla sledována spádovým neurologem. Další ataka přišla v srpnu 2008, manifestovaná centrálním vestibulárním syndromem a hypestezií PDK. Opět byla přeléčena 5 gramy Solu-Medrolu intravenózně se zlepšením stavu. Byla objednána k prvnímu vyšetření v MS centru, kde se zahájila od ledna 2009 biologická terapie interferonem beta 1a, vstupní hodnota EDSS 2,0.

Pacientka měla dále bezatakovitý průběh. Od ledna 2015 byla pro NÚ interferonův léčba změněna v rámci léků první linie na glatirameracetát. V predilekčních místech vpichů po interferonech se tvořily povrchové recidivující flebotrombózy.

Čtvrtá ataka se manifestovala retrobulbární neuritidou vpravo v listopadu 2015. Byla přeléčena 3 gramy Solu-Medrolu intravenózně s ústupem potíží. Na kontrolní magnetické rezonanci mozku a krční míchy bylo patrné 1 nové ložisko v krční

míše. Žádná demyelinizační léze nevykázala aktivitu. Vzhledem k recentní středně těžké atace, s přihlédnutím k progresi nálezů na MRI a novému znění úhradové vyhlášky splnila pacientka kritéria k eskalaci na léky „jedenapůltě“ linie. Pro obavy pacientky z možných nežádoucích účinků dimethylfumarátu (gastrointestinální dyskomfort, epizody zčervenání) jsme zvolili terapii fingolimodem. Pacientka s navrženým postupem souhlasila. Doplněné oční a kardiologické vyšetření neshledalo kontraindikace k podání fingolimodu. Krevní testy neprokázaly ve sledovaných parametrech patologii. Pacientka je seropozitivní IgG protilátek proti VZV (*Varicella zoster virus*). Od července 2016 bylo zahájeno za 6hodinové ambulantní monitorace EKG první podání léku. Pacientka fingolimod dobře toleruje, EDSS se stabilizovalo na kontrolních návštěvách na dlouhodobé hodnotě 2,0.

Diskuze

Uvádím případ pacientky, u níž choroba propukla v době, kdy nebyla biologická terapie standardním léčebným postupem. Rovněž je třeba vyzdvihnout dlouhé bezatakovité období na interferonech beta 1a, které však bylo zatíženo terapeuticky neovlivnitelnými lokálními nežádoucími účinky, jež si vyžádaly úpravu léčby na lék s jiným mechanismem účinku. Glatiramer acetát předešel dalším tromboflebitidám, avšak za cenu destabilizace roztroušené sklerózy.

Možnost eskalace z neúčinné terapie 1. linie na léky další volby již po první středně závažné atace se zde jeví jako racionální volba. Pro pacientku představuje časná eskalace možnost oddálení rizika progresu disability.

Závěr

S ohledem na výsledky řady klinických studií je třeba opětovně zdůraznit důležitost včasného zahájení terapie RS (3). Rozšiřující se paleta DMD terapie umožňuje optimalizovat klinickou stra-

tegií (1). Časná eskalace při selhání terapie léků 1. linie může vést k oddálení vzniku disability (5). Fingolimod se svou dobrou účinností, bezpečností a dobrou tolerancí se jeví jako možnost volby u pacientů na 1. linii DMD při středně těžké či těžké atace (3).

Za zapůjčení snímků magnetické rezonance k publikaci děkuje autor prim. MUDr. Jiřímu Tesařovi, Ph.D., vedoucímu lékaři oddělení zobrazovacích metod KNTB, a. s.

LITERATURA

1. Havrdová E, Piřha J. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica 2012, dostupné z URL: http://www.imuno.neurologiefnhk.cz/doc/Dx_Tx-RSaNMO-standard.pdf.
2. Piřha J. Dlouhodobá léčba fingolimodem u roztroušené sklerózy – výsledky 4,5 leté extenze studie transforms. Farmakoterapie 2016; 12(4).
3. Taláb R, Talábová M. Fingolimod v klinické praxi – kazuistiky Neurol. Pro praxi 2014; 15(6): 333–337, Neurologie pro praxi 6/2014 reprint.
4. Meluzínová E. Dimethyl-fumarát v léčbě relabujících-remitujících formy roztroušené sklerózy, Neurologie pro praxi, 2014; 15(4): 192–196.
5. Tichá V. Fingolimod v léčbě aktivní roztroušené sklerózy – případy z praxe. Farmakoterapie reprint 2014; 10(6): 650–653.
6. Cohen JA, et al. N Engl J Med 2010; 362: 402–415.
7. Novartis: Gilenya safety update. Dostupné z URL: <http://www.novartis.com/newsroom/product-related-info-center/gilenya-safety-update.shtml>.
8. Piřha J. Eskalace léčby pacienta s familiární roztroušenou sklerózou fingolimodem. Neurologie pro praxi 2014; 15(5): 274–277.
9. SÚkl: Gilenya 0,5 mg. (online). Dostupné z URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168462>.