

Nové možnosti v léčbě relaps remitentní roztroušené sklerózy

Radek Ampapa

Centrum demyelinizačních onemocnění při neurologickém oddělení Nemocnice Jihlava

V posledních letech došlo k výraznému rozšíření léčebných možností relaps remitentní roztroušené sklerózy. Kladribin a okrelizumab jsou nové léky určené pro léčbu pacientů s aktivní formou tohoto chronického onemocnění. Vysoká účinnost obou léků byla prokázána v rozsáhlých klinických studiích, ve kterých došlo k redukci klinické i radiologické aktivity roztroušené sklerózy v porovnání s placebem nebo aktivním komparátorem. Oba léky mají ve srovnání se současnou běžně užívanou léčbou atraktivní schéma podávání, které zvyšuje adherenci pacientů k léčbě. Bezpečnostní profil je příznivý, ani u jednoho přípravku nebyl bez předcházejí léčby jiným imunomodulačním lékem pozorován případ progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo jiné oportunní infekce.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, okrelizumab, kladribin, imunorekonstituční léčba.

New treatment options for relapsing-remitting multiple sclerosis

In recent years, the treatment options for relapsing-remitting multiple sclerosis have expanded considerably. Cladribine and ocrelizumab are novel drugs intended for the treatment of patients with the active form of this chronic disease. Both drugs have been shown to have a high efficacy in large clinical trials in which there was a reduction in the clinical and radiological activity of multiple sclerosis compared with placebo or active comparator. In comparison with the commonly used current treatment, both drugs have an attractive administration pattern that increases patient adherence to treatment. The safety profile is favourable, with no case of progressive multifocal leukoencephalopathy or another opportunistic infection having been observed in neither of the drugs without prior treatment with another immunomodulatory drug.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, cladribine, immune reconstitution therapy.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS). Současně probíhající zánět autoimunitního typu zaměřený vůči myelinu a neurodegenerace jsou zodpovědné za typické tkáňové poškození vedoucí k různorodým neurologickým příznakům (1). RS se podobně jako jiná autoimunitní onemocnění s více než dvoutřetinovou převahou manifestuje u žen. První příznak RS pozorujeme obvykle ve věkovém rozmezí 20–40 let. RS je nejčastější příčinou neúrazové invalidity u mladé dospělé populace (2). Předpoklad počtu pacientů s RS v Evropě

je více než 700 tisíc, celosvětově pak více než 2,5 milionu (3). Mezi známé rizikové faktory patří kouření, stres a nižší hladina vitamínu D. Uvažuje se o vlivu některých běžných infekcí, které mohou modulovat imunitní systém patologickým směrem a podílet se na vzniku RS.

Diagnóza se stanovuje dle mezinárodních standardů, které procházejí pravidelnými revizemi, poslední revize z roku 2017 umožňuje časnější stanovení definitivní diagnózy RS při zachování vysokého stupně specifity (4). Opírá se o typický klinický průběh, nález na magnetické rezonanci (MR) a v mozkomíšním moku (Tab. 1).

Klinický obraz

První klinický příznak typický pro roztroušenou sklerózu nazýváme klinicky izolovaným syndromem (CIS). Nejčastěji se jedná o jednostrannou optickou neuritidu, mezi další příznaky patří poruchy hybnosti nebo citlivosti končetin, mozečkový nebo kmenový syndrom. Vzácněji se může jednat o sfinkterovou dysfunkci nebo například neuralgii trojklanného nervu. Obvyklý průběh RS je v atakách, takovou variantu RS pak nazýváme relaps remitentní. Ataka je definována jako nová neurologická symptomatologie typická pro RS, která trvá více než 24 hodin a současně nejsou přítomny známky probíhající infekce (např. horeč-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Radek Ampapa, ampapar@nemji.cz
Centrum demyelinizačních onemocnění při neurologickém oddělení Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2019; 15(2): 70–73
Článek přijat redakcí: 4. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2019

ka) nebo výrazného stresového vypětí. Může se jednat i o příznak, který měl pacient již v minulosti a došlo k jeho výraznému zhoršení. Příznaky mohou mít kontinuální i paroxysmální charakter (4).

Léčba

V posledních letech došlo k významnému rozšíření léčby relaps remitentní RS. Větší počet možných léků vede k variabilnějším léčebným postupům. Užívané léky dělíme na 2 linie léčby (základní a eskalační), které se liší především účinností a bezpečnostním profilem (Tab. 2). Nejčastějším užívaným léčebným postupem je eskalační koncept, kdy se léčba zahajuje některým z léků základní linie a při případné nedostatečné účinnosti dochází ke změně léčby na některý eskalační lék. Opačným postupem je méně často užívaný indukční koncept, u kterého je léčba zahájena ihned lékem s vyšší účinností. Indukční koncept je využíván především u pacientů s vysokou aktivitou RS patrnou již od počátku onemocnění (5). Oba nové léky (okrelizumab i kladribin) patří do eskalační linie a v ČR mají v současnosti v úhradových kritériích zatím pouze možnost užití v rámci eskalačního konceptu léčby.

Okrelizumab

Okrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka zaměřená proti B lymfocytům, které exprimují antigen CD20. Aplikuje se v intravenózní infuzi v dávce 600 mg každých 6 měsíců, výjimkou je první aplikace, která je rozdělena do dvou infuzí o dávce 300 mg aplikovaných v odstupu 14 dnů. Jako prevence alergické reakce je před infúzí okrelizumabu aplikována jednorázová dávka intravenózního methylprednisolonu, dále se užívá perorální antihistaminikum a antipyretikum.

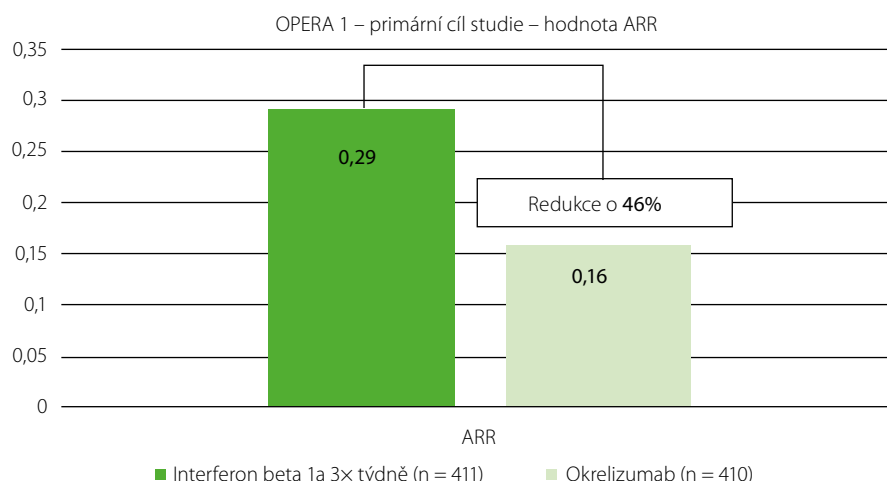
Podkladem k registraci okrelizumabu v indikaci relaps remitentní RS byla dvě identická klinická hodnocení OPERA I a II, do kterých bylo zařazeno celkem 1656 pacientů s relaps remitentní RS. Studie trvaly 96 týdnů a byla srovnávána účinnost i bezpečnost mezi okrelizumabem v dávce 600 mg každých 24 týdnů a interferonem beta 1a aplikovaným 3x týdně podkožně. Primárním cílem studie byla roční frekvence relapsů (ARR). Mezi sekundární cíle byl zařazen podíl pacientů s potvrzenou disability po 12 týdnech, celkový počet gadoliniem sytících (Gd+) se lézí na MR nebo počet nových T2 lézí v jednotlivých etapách studie.

V klinickém hodnocení ORATORIO prokázal okrelizumab účinnost i u pacientů s primárně

Tab. 1. Revize McDonaldových diagnostických kritérií z roku 2017 (4)

| Klinická kritéria – relapsy | Objektivní léze: | Doplňkové údaje: |
|--|---|--|
| 2 nebo více | Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky z jiné anatomické lokalizace | Žádné. |
| 2 nebo více | Objektivní klinický průkaz 1 léze | Diseminace v prostoru způsobená další klinickou atakou NEBO pomocí MR. |
| 1 | Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí | Diseminace v čase způsobená druhou klinickou atakou NEBO pomocí MR NEBO průkazem specifické oligoklonální syntézy v mozkomíšním moku. |
| 1 (CIS) | Objektivní klinický průkaz 1 léze | Diseminace v prostoru způsobená další klinickou atakou z jiné lokalizace CNS NEBO pomocí MR A zároveň diseminace v čase způsobená další klinickou atakou NEBO pomocí MR NEBO průkazem specifické oligoklonální syntézy v mozkomíšním moku. |
| 0 (progrese choroby od počátku, primárně progresivní RS) | | Rok progrese choroby (retrospektivně nebo prospektivně nezávisle na klinických relapsech) A nejméně 2 další kritéria: ≥ 1 hyperintenzní léze v jedné a nebo více charakteristických lokalitách pro RS: periventrikulárně, kortikálně nebo juxtakortikálně, nebo infratentoriálně ≥ 2 hyperintenzní léze v míše přítomnost oligoklonálních pruhů v likvoru. |

Graf 1. Výsledky klinického hodnocení OPERA I – srovnání ARR ve skupině léčené okrelizumabem a interferonem beta 1a aplikovaným 3x týdně podkožně (6)



progresivní RS. U pacientů léčených okrelizumabem došlo v porovnání s placebem k poklesu progrese disability potvrzené v trvání 12 týdnů (6). Na podkladě výsledků uvedené studie byl okrelizumab jako první léčivo registrován k léčbě primárně progresivní RS.

Účinnost: Okrelizumab v obou klinických studiích OPERA dosáhl primárního cíle. Roční frekvence relapsů byla v porovnání s interferonem

beta 1a **nižší o 46 %** (OPERA I, graf 1) a o **47 %** (OPERA II). Potvrzené riziko progrese disability trvající 12 týdnů bylo u pacientů léčených okrelizumabem o 40 % nižší než ve skupině léčené interferonem beta (7). Pozitivního výsledku dosáhl okrelizumab i v zobrazovacích parametrech. Celkový počet Gd+ T1 ložisek na MR byl o 94 % (OPERA I) a 95 % (OPERA II) nižší než u pacientů léčených interferonem beta. Relativní redukce

nových T2 ložisek pak byla v okrelizumabové skupině 77 % (OPERA I) a 83 % (OPERA II).

Bezpečnost: Celkový počet nežádoucích účinků byl srovnatelný v obou skupinách i studiích. Rozdíl nebyl ani v závažných nežádoucích účincích. Ve skupině léčené okrelizumabem byla mírně zvýšená frekvence infekcí horních cest dýchacích. Přibližně u 30 % pacientů léčených okrelizumabem byla pozorována alespoň jedna infuzní reakce. Uvedené reakce ale byly ve většině případů hodnoceny jako mírné a nevyžadovaly žádnou další léčbu. Zvýšený výskyt oportunních infekcí nebyl pozorován (8).

Kladribin

Kladribin je syntetickým analogem deoxyadenosinu, který je rezistentní vůči adenosin deamináze, což umožňuje jeho delší setrvání v intracelulárním prostoru. Poté dochází k fosforylaci na aktivní formu kladribinu, která působí redukcí počtu autoagresivních T i B lymfocytů (9). V parenterální lékové formě je kladribin registrován již od roku 2004 a je indikován k terapii trichocelulární leukemie. Perorální léková forma kladribinu je řazena mezi tzv. selektivní imunorekonstituční terapii, u které dochází k dlouhodobému ovlivnění imunitního systému, přestože vlastní administrace léku probíhá v krátkých cyklech (10). Kladribin se užívá ve formě tablety, celková dávka se určuje dle váhy pacienta (3,5 mg/kg). Jedná se o pulzní léčbu, u které se v prvních 2 letech léčby užívá lék vždy 1. týden prvního měsíce a 1. týden druhého měsíce, v 3. a 4. roce se kladribin nepodává. Lék je vhodné užívat vždy ve stejnou dobu. Tablety se nekoušou a polykají se okamžitě po vyjmutí z blistru. Pokud pacient užívá jiné léky, je vhodné je užívat odděleně, optimálně alespoň 2 hodiny po užití kladribinu.

Účinnost i bezpečnost léčby kladribinem plyne z klinického hodnocení CLARITY, kterého se zúčastnilo 1 326 pacientů s relaps remitentní RS. Pacienti byli rozděleni do tří ramen: kladribin o dávce 3,5 mg/kg, 5,25 mg/kg nebo placebo. Primárním cílem studie byla ARR, mezi sekundární cíle studie pak patřil podíl pacientů bez relapsu, čas do potvrzené progresy disability, počet aktivních Gd+ T1 lézí a aktivních T2 lézí na MR.

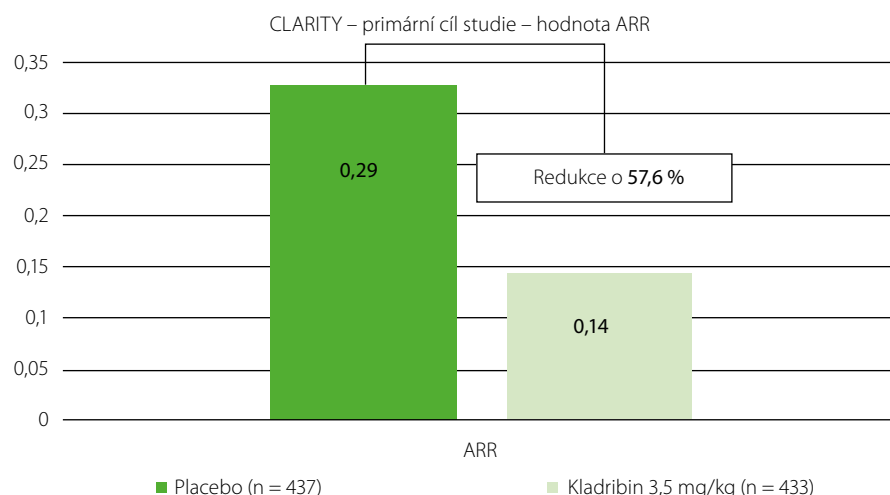
Účinnost: Po zhodnocení výsledků studie byla potvrzena významně vyšší účinnost

Tab. 2. Rozdělení současně užívaných léků do dvou linií, oba nové léky (okrelizumab a kladribin) se řadí do eskalační linie

| Základní linie | | Eskalační linie | |
|--|---|--|--|
| nižší účinnost vyšší bezpečnost jednodušší sledování možných nežádoucích účinků většina léků ve formě injekcí | | vyšší účinnost vyšší riziko závažných nežádoucích účinků náročnější monitorace možných nežádoucích účinků alternativa léků s dlouhodobým mechanismem účinku | |
| Účinná látka (komerční název) | Dávkování | Účinná látka (komerční název) | Dávkování |
| Interferon beta 1a (Rebif 22°, Rebif 44°, Avonex®, Plegridy®) | Injekce 3x týdně sc., 1x týdně im., 1x za 14 dní sc. | Natalizumab (Tysabri®) | Infuze 1x měsíčně |
| Interferon beta 1b (Betaferon®, Extavia®) | Injekce obden sc. | Fingolimod (Gilenya®) | Tableta 1x denně |
| Glatiramer acetát (Copaxone 20°, Copaxone 40°) | Injekce 3x týdně sc. | Alemtuzumab (Lemtrada®) | 2 série infuzí / 2 let (1. rok 5 dní léčby, 2. rok 3 dny léčby), dále dle aktivity onemocnění |
| Teriflunomid (Aubagio®) | Tableta 1x denně | Okrelizumab (Ocrevus®) | Infuze 1x za 6 měsíců (1. infuze rozdělena do 2 infuzí oddělených 14 dny) |
| Dimethyl fumarát (Tecfidera®)* | Tableta 2x denně | Kladribin (Mavenclad®) | 2 pulsy ve formě tablet / 4 roky (1. a 2. rok léčby, každý rok rozdělen do dvou týdenních cyklů) |

* dimethyl fumarát býval v minulosti řazen do eskalační linie

Graf 2. Výsledky klinického hodnocení CLARITY – porovnání ARR po 96 týdnech léčby v placebové skupině a skupině léčené kladribinem v dávce 3,5 mg/kg (10)



kladribinu ve srovnání s placebem. Kladribin v registrované dávce 3,5 mg/kg vede k **poklesu ARR o 57,6 %** (Graf 2.) Podobně efektivní byla i dávka 5,25 mg/kg. Podíl pacientů bez relapsu byl ve skupině s dávkou 3,5 mg/kg po 96 týdnech léčby 80 %, zatímco ve skupině léčené placebem pouze 60 %. Redukce rizika progresy disability byla v porovnání s placebem o 33 % vyšší. U obou typů sledovaných aktivních lézí (T1 Gd+ i T2) byla pozorována redukce počtu u pacientů léčených kladribinem (11). Ve vybrané podskupině pacientů s vyšší aktivitou RS (definované dle klinických

a MR kritérií) byla účinnost kladribinu v porovnání s celkovou populací studie CLARITY ještě vyšší (12).

Bezpečnost: V obou ramenech u pacientů léčených kladribinem byla zjištěna v porovnání s placebem vyšší frekvence lymfopenie. Byla dle závažnosti rozdělena do 4 kategorií: **1. dolní hranice normy až 800/mm³, 2. 800–500/mm³, 3. 500–200/mm³, 4. méně než 200/mm³.** Lymfopenie je s přihlédnutím k mechanismu účinku očekávaným nežádoucím účinkem léčby kladribinem. S lymfopenií také souvisí pozorovaná vyšší frekvence infekcí herpes

zoster, kterými jsou nejvíce ohrožení pacienti s nejvyšším 4. stupněm lymfopenie. Hodnota lymfocytů pod $200/\text{mm}^3$ byla zjištěna pouze u 0,7 % pacientů léčených kladribinem a měla by vést k profylaktickému podávání antivirotik, dokud nedojde ke vzestupu lymfocytů nad $200/\text{mm}^3$ (13).

Závěr

Kladribin i okrelizumab jsou novými účinnými léky relaps remitentní roztroušené sklerózy. Vysoká účinnost v kombinaci s příznivým bezpečnostním profilem může významně změnit současné léčebné algoritmy pacientů s RS. Nízká frekvence užívání obou léků zvyšuje

adherenci pacientů k léčbě a snižuje výskyt případných lékových interakcí. Vzhledem k mechanismu účinku a dlouhodobému vlivu na imunitní systém bude pro potvrzení příznivého bezpečnostního profilu nutné delší sledování léčených pacientů a monitorace možných nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21; 391(10130): 1622–1636.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28; 343(13): 938–952.
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep 9; 83(11): 1022–1024.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17(2): 162–173.
5. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017 Dec; 264(12): 2351–2374.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar Or A, Comi G, De Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P and Wolinsky JS, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *NEJM Org.*, December 21, 2016.
7. Hauser SL, Bar Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H and Kappos L, for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM Org.*, December 21, 2016, DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
8. Mulero P, Midaglia L and Xavier Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756286418773025.
9. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jan-Feb; 34(1): 28–35.
10. Boyko A, Boyko O. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul, DiS*. 2018; 8: 35–44.
11. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4; 362(5): 416–426.
12. Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Apr 1: 1352458518771875.
13. Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct; 24(12): 1594–1604.