

Eskalační versus indukční terapie roztroušené sklerózy

MUDr. Marek Peterka

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy prodělala v posledních letech výrazný pokrok. S příchodem nových vysoce účinných léků probíhá diskuze o tom, jakou zvolit nejlepší strategii v její léčbě. Všeobecně známým faktem pro dosažení úspěchu v léčbě je její včasné zahájení. Na tomto základě vznikají dvě názorové roviny, jakou zvolit terapii u konkrétního pacienta. Tento článek ukazuje pohled na eskalační a indukční terapii ve světle nově přichozích léků v terapii roztroušené sklerózy.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, eskalační léčba, indukční léčba, NEDA (No Evidence of Disease Activity).

Escalation vs. induction therapy in multiple sclerosis

A great progress has been made in the treatment of relapse-remitting multiple sclerosis in the last couple years. The arrival of new highly efficient drugs rises discussion about choosing the right strategy, how to treat patients with MS. It is generally well known, that the key to successful treatment is the early initiation. That gives the basis to two main opinions on which kind of therapy to choose for each patient. That is the purpose of this article, which focuses deeply on the concepts of escalation and induction therapy of MS using the new drugs.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, escalation therapy, inductive therapy, NEDA (No Evidence of Disease Activity).

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní demyelinizační onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS). Hlavní úlohu hrají dvě patofyziologické složky zánětlivá a degenerativní. Z počátku onemocnění dominuje zánětlivá složka a během dalšího průběhu onemocnění narůstají neurodegenerativní procesy způsobující axonální ztrátu svázanou s atrofií mozku, což vede k progresi invalidizace pacienta (Oksenberg et al., 2007). Jak ukazují poslední data, je zcela zásadní pro léčbu včasné relaps-remitentní formy RS její včasné zahájení. Nejlépe již v období tzv. klinicky izolovaného syndromu (CIS), který je charakterizován první klinickou atakou demyelinizačního onemocnění a přítomností nálezu na magnetické rezonanci

(MR) mozku podporující diagnózu RS bez deminace v čase (Miller et al., 2012).

K rozšíření moderní léčby RS došlo v 90. letech minulého století, kdy byl schválen k léčbě relaps-remitentní formy RS interferon beta. V následujícím období došlo ke schválení několika dalších preparátů obsahujících interferonem beta s alternativní dávkou, frekvencí podávání a způsobem aplikace. Po několika letech byl následován glatiramer acetátem. Tyto léky ve své době přinesly zcela nový pohled na léčbu se snahou dlouhodobého ovlivnění průběhu onemocnění na podkladě imunomodulace. Byla definována skupina tzv. „disease modifying drugs“ (DMD) (Jacobs et al., 1996; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1996; PRISMS, 1998; Comi et al., 2001). Od roku 2006, kdy byl k léčbě re-

laps-remitentní formy RS schválen natalizumab, došlo ke zcela zásadní změně v možnostech léčby RS (Polman et al., 2006). Následně získalo registraci několik dalších léků na léčbu relaps-remitentní RS – v roce 2010 fingolimod, v roce 2013 alemtuzumab (Coles et al., 2012), teriflunomid (O'Connor 2011) a dimethyl fumarát (Gold et al. 2012). Aktuálně máme tedy k léčbě relaps-remitentní formy RS celkem 12 léků lišících se nejen účinnou látkou, ale také dávkou a dávkovacím schématem. Jednotlivé léky se liší nejen svou účinností, ale také bezpečnostním profilem, což je nutné zohlednit při snaze o tzv. personalizovanou medicínu.

V dnešní době se na základě poznatků o přirozeném průběhu onemocnění a možnostech využití celého léčebného spektra v léčbě relaps-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marek Peterka, peterkam@fnplzen.cz

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 256–260

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2017

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2017

-remitentní RS dostáváme do dvou názorových rovin při volení strategie léčby. Jednou možností je tzv. eskalační terapie, která preferuje zahájení léčby bezpečnějšími léky s nižší účinností. Druhou variantou je tzv. indukční terapie, kde je preferováno nasazení vysoce účinné terapie již v začátku onemocnění i s vědomím nepříznivého bezpečnostního profilu léku. Jaký tedy zvolit léčebný postup? Který je správný? Co nás vede ke správnému rozhodnutí?

Kdy je důležité zahájit léčbu a proč?

V dnešní době máme k dispozici již rozsáhlá data ukazující na nutnost zahájení léčby v nejčasnějším stadiu RS. Zdá se, že včasné nasazení léčby hraje zásadní vliv na dlouhodobou prognózu pacienta. Časné stadium relaps-remitentní formy RS je charakterizováno dominujícím zánětlivým procesem, který již v tomto období spouští neurodegenerativní procesy, v dalším průběhu dochází k nárůstu právě této složky. V průměru po 15–20 letech přechází onemocnění u většiny případů do sekundárně progresivní fáze. Zánět se manifestuje lézemi v oblasti mozku a míchy, které můžeme pozorovat na MR. Začátek onemocnění je právě typický tvorbou

zánětlivých infiltrátů, které lze ovlivnit imuno-modulační terapií. Optimálním obdobím pro zahájení léčby je tedy CIS nebo časně diagnostikovaná klinicky definitivní relaps-remitentní RS (Oksenberg et al., 2007).

K léčbě CIS či časně formy klinicky definitivní RS máme k dispozici léky první linie, tedy léky první volby. Mezi ně dnes patří interferon beta, glatiramer acetát a teriflunomid. Tyto léky prokázaly svoji účinnost k oddálení vzniku klinicky definitivní RS u pacientů s CIS. Ve studii BENEFIT bylo sníženo riziko vzniku konverze do klinicky definitivní RS o 37 % (hazard ratio (HR) 0,63, 95 % confidence interval (CI) 0,48–0,83; $p = 0,003$) u pacientů včasné léčených interferonem beta po dobu dvou let ve srovnání s těmi, kteří byli randomizováni k opožděné léčbě (Kappos et al., 2009). Taktéž ve studii CHAMPS bylo sníženo kumulativní riziko vzniku klinicky definitivní RS během tříletého sledování u pacientů s CIS léčených interferonem beta o 44 % (HR 0,56; 95 % CI 0,38–0,81; $p = 0,002$) oproti placebo (Jacobs et al., 2000). Studie PreCIS se glatiramer acetátem prokázala redukcí vzniku druhého relapsu u pacientů po první demyelinizační atace léčených právě glatiramer acetátem o 44 % (HR 0,55, 95 % CI 0,40–0,77; $p = 0,0005$) oproti pla-

cebu (Comi et al., 2009). Benefit včasné léčby byl také prokázán u prvního perorálního léku v první léčebné linii teriflunomidu. Studie TOPIC sledovala snížení rizika vzniku klinicky definitivní RS při léčbě pacientů s CIS teriflunomidem 7 mg a 14 mg jedenkrát denně. Bylo prokázáno 37 % ($p = 0,0271$) respektive 44 % ($p = 0,0087$) snížení oproti placebu (Miller et al., 2014).

Ačkoliv je léčba RS v pozdějším období taktéž možná, je efekt léčby významně snížen. Tento fakt prokazuje práce Leray et al. z roku 2010, která ukazuje na zcela zásadní milník v léčbě RS, a tím je dosažení invalidity na stupnici Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3. Může tedy definovat dvě fáze progresu invalidity. První je od stanovení diagnózy RS do dosažení stupně invalidity EDSS 3, což je fáze s největší možností ovlivnění onemocnění. Druhá fáze je definována rozmezím od dosažení stupně invalidity EDSS 3 do dosažení EDSS 6. Toto stadium je konstantní ve svém průběhu bez ohledu na charakter RS a dobu trvání předešlé fáze. Tedy po dosažení milníku EDSS 3 je choroba již velmi obtížně ovlivnitelná (Leray et al., 2010).

Na základě práce Trapp et al. z roku 1998 víme, že k největšímu počtu axonálních transekcí dochází v aktivních zánětlivých ložiscích, a tedy již v začátku onemocnění. Toto vede k ireverzibilním axonálním ztrátám, což vede k rozvoji mozkové atrofie, která je úzce spojena s progresí invalidity (Trapp et al., 1998).

Pro úspěšnou léčbu RS je tedy zcela zásadní zahájit léčbu co nejdříve, tedy ideálně v období CIS. Časové rozmezí, ve kterém je možné dosáhnout nejlepšího léčebného efektu RS, je relativně úzké. Začíná v období stanovení diagnózy a končí při dosažení stupně EDSS 3. Tento fakt by měl vést nejen ke snaze včasného zahájení terapie, ale také k maximální snaze optimalizace léčby v začátku onemocnění se snahou dosažení stabilizace pacientů tzn. potlačení jak klinické aktivity onemocnění, tak i aktivity na MR.

Eskalační léčba

Eskalační algoritmus léčby relaps-remitentní RS vychází z dlouhodobé zkušenosti s používáním interferonu beta a glatiramer acetátu. Při více jak 20letém používání prokázaly schopnost pozitivně modulovat průběh onemocnění. Jejich nespornou výhodou je jejich příznivý bezpečnostní profil, většina jejich nežádoucích příhod souvisí s parenterálním podáváním (Jacobs et

Tab. 1. Studie s CIS

| Studie | Populace | Léčebná skupina | Výsledky |
|----------------|--------------------------------|--|--|
| CHAMPS (2001) | 383 CIS a ≥ 2 léze na MRI | 193 IFN beta-1a 30 mg i.m./týdně 190 placebo | Konverze po dvou letech Placebo 45 % IFN beta-1a 34 % |
| BENEFIT (2006) | 468 CIS a ≥ 2 léze MRI | 292 IFN beta-1b 250 mg s.c./obden 176 placebo | Konverze po dvou letech Placebo 39 % IFN beta-1a 21 % |
| PRECISE (2009) | 481 CIS a ≥ 2 léze MRI | 243 GA 20 mg s.c./denně 238 placebo | Konverze po dvou letech Placebo 45 % IFN beta-1b 28 % |
| TOPIC (2014) | 618 CIS a ≥ 2 léze MRI | 216 Teriflunomid 14 mg/denně 197 placebo | Konverze po dvou letech Placebo 28 % Teriflunomid 14 mg 18 % |

Graf 1. Dvě fáze progresu invalidity u pacientů s roztroušenou sklerózou (upraveno podle Leray et al., 2010)

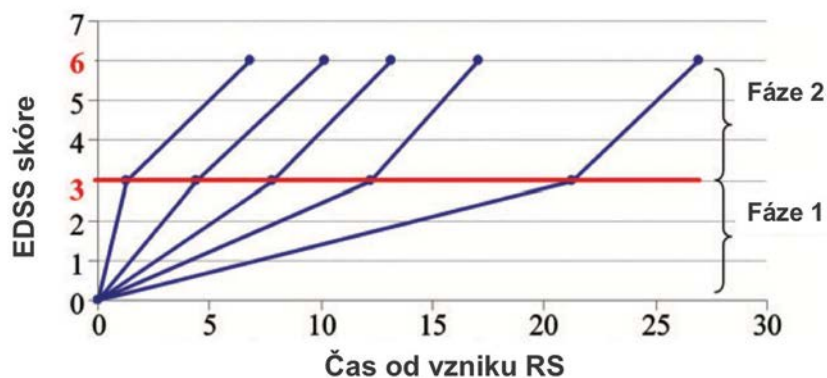
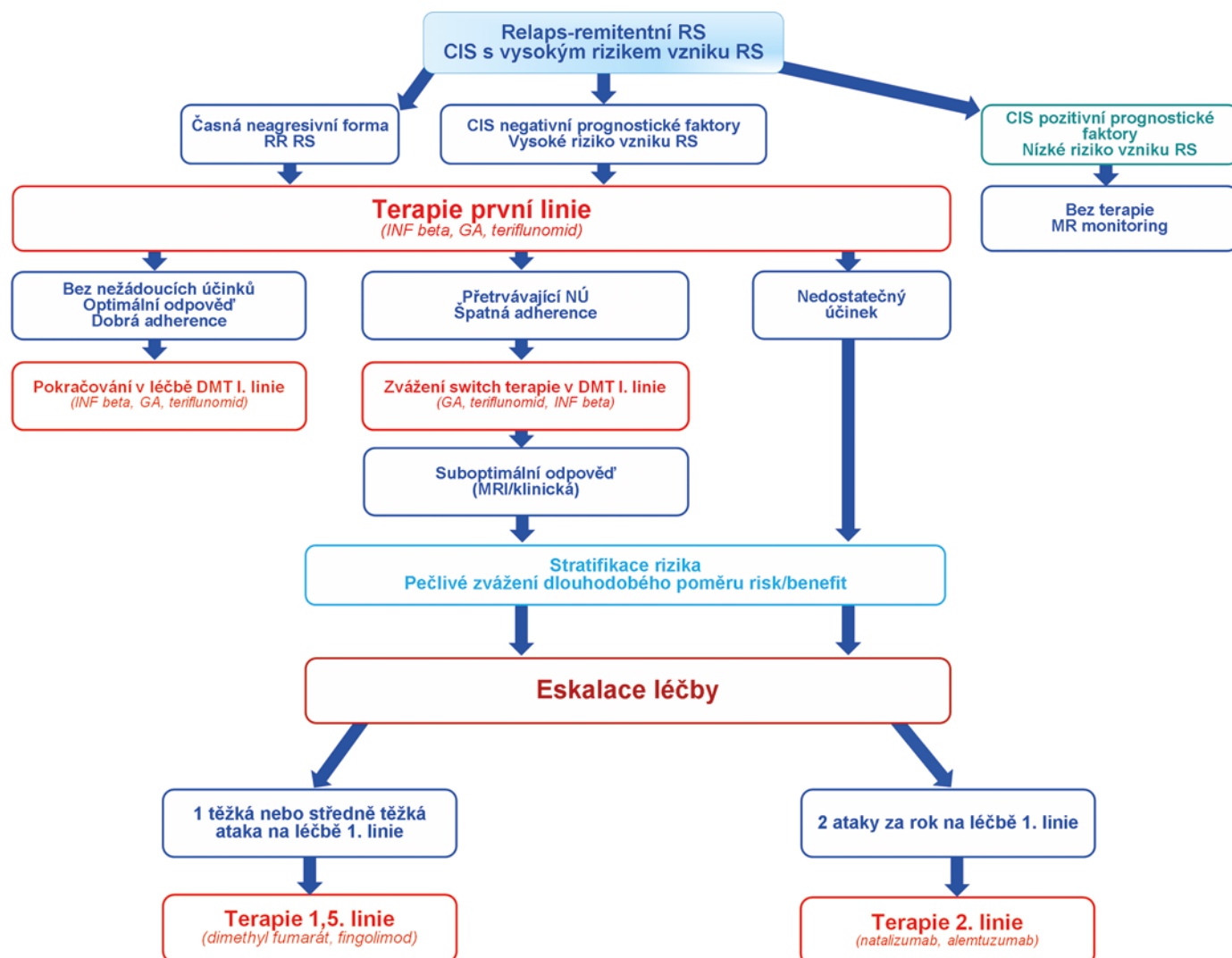


Schéma 1. Eskalační schéma léčby relaps-remitentní RS (upraveno podle Gallo et Van Wijmeersch, 2015)

al., 1996; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1996; PRISMS, 1998; Comi et al., 2001). Eskalační léčba je tedy založena na postupné sekvenční léčbě nejdříve bezpečnějšími léky s velmi dobrým bezpečnostním profilem, ale relativně nízkou účinností ve srovnání s nově přichozími léky. Mezi léky tzv. první linie dnes řadíme interferon beta podávaný v různých dávkovacích schématech, glatiramer acetát a teriflunomid. Pokud tato léčba selže, je nutné léčbu eskalovat. K eskalaci je dnes možné v České republice (ČR) užít již pestré palety léků např.: natalizumab (Polman et al., 2006), alemtuzumab (Coles et al., 2012), ale také fingolimod (Kappos et al., 2010) a dimethyl fumarát (Gold et al., 2016), přičemž poslední dva léky jsou v některých jiných zemích používány již v první linii léčby. Nevýhodou tohoto typu léčby je nedostupnost studií, které by právě tento typ sekvenční terapie podpořily. Proto je tato terapie založena zejména na empirii a bezpečnostním profilu léků.

Indukční léčba

Indukční terapií rozumíme použití vysoce účinného léku u velmi aktivních forem RS již v začátku onemocnění s vědomím případných rizik výskytu závažných nežádoucích účinků. Tedy kdy benefit z léčby potencionálně rizikovým lékem převyšuje riziko progresu onemocnění. V minulosti byl k tomuto typu léčby na základě studie MIMS používán zejména mitoxantron. Toto interkalační cytostatikum prokázalo vysokou účinnost, ale bohužel při jeho užívání došlo k výskytu závažných nežádoucích příhod, jako je poškození myokardu s rozvojem kardiální systolické dysfunkce a léčbou indukovaná akutní leukémie (therapy related acute leukaemia – TRAL). Proto tento typ léčby byl rezervován pro vysoce aktivní formy RS, kde bylo nutné potlačit aktivitu onemocnění v začátku a následně navázat standardní imunomodulační léčbou (Hartung et al., 2002).

Na základě příchodu nových imunomodulačních léků s vysokou účinností přibývá diskuzí

o vhodnosti a možnosti použití těchto léků již v první léčebné volbě. Tuto strategii léčby podporuje několik faktů: 1. největší efekt léčby RS je v začátku onemocnění do dosažení EDSS 3, jak již bylo řečeno výše, 2. registrační studie těchto léků (natalizumabu a alemtuzumabu) byly prováděny na naivních pacientech, tedy byly používány jako léky první linie. O jejich využívání při selhání předešlé léčby máme jen omezená data. V tomto směru prokázal nesporný efekt alemtuzumab ve studii CARE-MS II u pacientů s aktivní RS selhávající na léčbě první linie (Coles et al., 2012).

Při léčbě vysoce účinnými léky může dojít v případě nutnosti vysazení k tzv. rebound fenoménu. Jedná se o reaktivaci základního onemocnění, která se může projevit v rozsahu od nově vzniklých asymptomatických lézí na MR až po těžké klinické ataky. Tento fenomén byl pozorován po ukončení terapie natalizumabem a fingolimodem. Proto je třeba vždy zvážit z jaké-

ho důvodu je léčba vysazována a za jak dlouho je vhodné nasadit následující (West et al., 2010; Hatcher et al., 2016).

Strategie léčby

Jakou tedy zvolit strategii léčby při léčbě relaps-remitentní RS? Na začátku je třeba říci, že léčba by měla být individualizována tzv. „ušíta na míru“ dle potřeb pacienta. Na základě příchodu nových léků v posledních deseti letech můžeme hovořit o tzv. personalizované medicíně. V aktuálním období nejsou schváleny jednoznačné léčebné algoritmy odsouhlasené odbornými společnostmi. Můžeme ale nalézt několik publikací vypracovaných renomovanými autory, kteří navrhuje algoritmus léčby relaps-remitentní RS. Na základě dostupných dat převládá názor, který doporučuje tzv. včasnou eskalační terapii. Pro tuto strategii léčby je velmi důležitý striktní monitoring léčby.

Zcela zásadní je sledovat účinnost léků v první linii jak klinicky, tak na MR mozku a míchy. Neméně důležitou součástí monitoringu je sledování výskytu nežádoucích účinků. Tento typ strategie léčby lze aplikovat u lehkých a středně těžkých forem RS. Indukční terapie je v dnešní době obhajitelná u pacientů s vysoce aktivní agresivní formou RS. Důležité je zmínit, že vlastní strategie léčby je významně ovlivněna úhradovými kritérii vydávanými Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), která následně využívají plátcí zdravotní péče k úhradě vlastní terapie. Algoritmus léčby založený na strategii včasné eskalační terapie navrhuje ve své práci Gallo a Van Wijmeersch z roku 2015 (Gallo et Van Wijmeersch, 2015). Algoritmus léčby zde zobrazený je modifikován na základě úhradových kritérií daných pro ČR na obrázku 2. V rozhodovacím procesu při volbě správné strategie léčby je nutné pracovat

s faktem, že RS je chronické onemocnění a léčba je plánována na desítky let.

Co je cílem v léčbě RS? Hlavním cílem léčby je kompletní remise onemocnění. Toto specifikuje recentně vydaný koncept „No Evidence of Disease Activity (NEDA)“. Pokud jej pacient splňuje, je bez detekovatelné aktivity onemocnění. To znamená, že pacient negeneruje nové ataky, nedochází k progresi invalidity (klinické parametry) a zároveň není prokázána tvorba nových T2 vážených nebo zvětšujících se lézí na MR mozku a taktéž nedochází k patologickému rozvoji atrofie mozku (MR parametry). Tento koncept je navržen od roku 2016 a je třeba říci, že jeho aktuální dosažení v běžné klinické praxi přináší nemalá úskalí. Můžeme ho tedy brát jako výzvu v léčbě relaps-remitentní RS pro blízkou budoucnost (Kappos et al., 2016).

*Podporováno projektem
Univerzity Karlovy – SVV 260 283*

LITERATURA

1. Wyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
2. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 49: 290–297.
3. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carrera 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. PreCIS study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCIS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.
4. Gallo P, Van Wijmeersch B. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol* 2015; 22(Suppl 2): 14–21.
5. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(12): 1098–1107.
6. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
7. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple

8. Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73: 790–794.
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pulicino PM, Schorkman BJ, Whitam RH. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.
11. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Piani Meier D, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 22(10): 1297–1305.
12. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C. BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1β after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.
13. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. FREEDOMS Study Group. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
14. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900–1913.
15. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.
16. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157–169.
17. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1293–1303.
18. Oksenberg JR, Baranzini SE, Hauser SL. Biological concepts of multiple sclerosis pathogenesis and relationship to treatment. In: Cohen, J.A. and Rudick, R.A. (eds), *Multiple Sclerosis Therapeutics*, 3rd edition. London: Informa Healthcare, 2007: 23–44.
19. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
20. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
21. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
22. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–85.
23. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68: 395–359.