

Dlouhodobý účinek ocrelizumabu na parametry magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

Neurologická klinika FN Ostrava

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění s variabilním průběhem. Jedním z nových léčiv používaných u této nemoci je ocrelizumab, humanizovaná monoklonální protilátka cílená na receptor CD20 na povrchu B-lymfocytů, která vede k depleci těchto buněk. Rychlost rozvoje atrofie mozkové tkáně v rámci RS, která významně koreluje s tíží neurologického deficitu, a možnost jejího zpomalení léčbou, je v současné době považována za jeden z nejdůležitějších aspektů managementu pacienta s RS. Vyšetření magnetickou rezonancí (MR) představuje důležitou součást monitoringu efektu léčby u pacientů s RS. Článek se zabývá dlouhodobým účinkem ocrelizumabu na jednotlivé magneticko-rezonanční parametry.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, atrofie mozku, magnetická rezonance.

Long term efficacy of ocrelizumab on MRI parameters in multiple sclerosis patients

Multiple sclerosis (MS) is a long term inflammatory and neurodegenerative disease with variable course. Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody that targets CD20 receptor on B-lymphocytes and leads to depletion of these cells, represents a new drug available for treatment of MS. The rate of brain atrophy progression, which significantly correlates with neurological disability, and possibility of its deceleration by treatment, is nowadays one of the most important aspects of MS patients' management. Magnetic resonance imaging is a very important part of monitoring of MS treatment. This review describes a long term efficacy of ocrelizumab on magnetic resonance parameters.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, brain atrophy, magnetic resonance imaging

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické onemocnění CNS s velmi variabilními klinickými projevy. Patofyziologicky se uplatňují mnohočetná ložiska zánětu s demyelinizací a různý stupeň axonální transektce. RS má u většiny nemocných zpočátku tzv. relaps-remitentní průběh (RRRS) charakterizovaný střídáním relapsů a období remise. Asi u poloviny těchto nemocných dojde během deseti let k přechodu do sekundárně progresivní fáze nemoci, ať už s relapsy, nebo bez nich (Noseworthy et al., 2000; Compston et Coles, 2002; Lublin et al., 2014). U menší části nemocných jde pak o postupně progredující nárůst neurologického deficitu od počátku nemoci (primárně progresivní RS – PPRS). Cílem léčby RS byla done-

dávna redukce počtu relapsů, jejich tíže a oddálení progresu choroby. V současné době si však léčba dává pokročilejší cíl, a to dosáhnout tzv. konceptu NEDA („No Evidence of Disease Activity“), případně NEPAD („No Evidence of Progression or Active Disease“), tedy situace, kdy nemocný není zatížen přítomností relapsů, klinické progresi nemoci vyjádřené zhoršováním v EDSS škále ani novými či zvětšujícími se lézemi na magnetické rezonanci (MR) či atrofizací mozkové tkáně nad 0,4% za rok. Účinek jednotlivých léků na zánětlivou složku patofyziologie RS je do značné míry znám, a to jak ve smyslu akutní léčby jednotlivých relapsů, tak i jejich prevence pomocí jednotlivých léků modifikujících průběh nemoci. Ovlivnění postupného narůstání

neurologického deficitu je daleko složitější. Přitom tu část patofyziologie RS, která podmiňuje postupné narůstání neurologického deficitu, tedy neurodegeneraci a axonální ztrátu, které mají za následek mozkovou atrofii, můžeme pozorovat již v časných fázích nemoci. Je přítomna i u pacientů s relaps-remitentní RS, přičemž bylo prokázáno, že u nich existuje přímá souvislost mezi kortikální atrofií mozku a kognitivním postižením (Morgen et al., 2006). Procentuální změna objemu mozku a objemu šedé hmoty je prediktivním markerem progresu neurologické invalidity (Horáková et al., 2009). Nejdůležitější paraklinickou metodou umožňující monitorování efektu terapie je stále magnetická rezonance, která dokáže nejen zobrazit nové



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D., pavel.hradilek@fno.cz

Neurologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 31–34

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 7. 2019

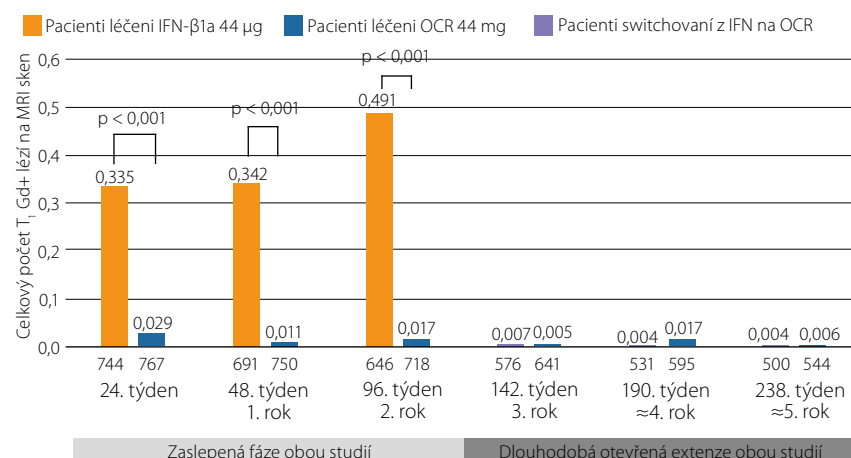
Obr. 1. Účinek ocrelizumabu na T_1 -Gd⁺ léze: dlouhodobá data

OPERA I a II – Sekundární cíle

Účinek na T_1 Gd⁺ léze: dlouhodobá data

Dlouhodobý vývoj kumulativního počtu T_1 Gd⁺ lézí[†]

Souhrnná data pro obě studie



Arnold DL et al. ECTRIMS 2018 Poster P588.

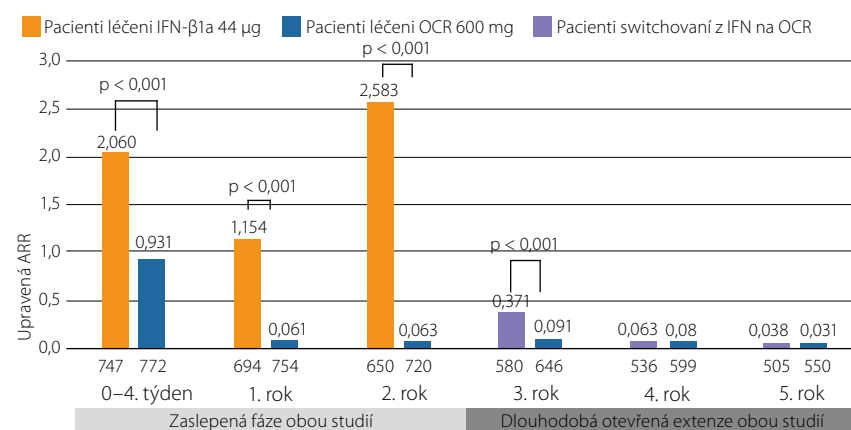
Obr. 2. Účinek ocrelizumabu na T_2 léze: dlouhodobá data

OPERA I a II – Sekundární cíle

Účinek na T_2 léze: dlouhodobá data

Dlouhodobý vývoj průměrného počtu T_2 lézí

Od 96. týdne dál



Arnold DL et al. ECTRIMS 2018 Poster P588.

či nově zvětšené demyelinizační léze, ale také objemy tkání (objem mozkové tkáně, objem lézí, tzv. „lesion load“, brain parenchymal fraction apod.). Právě posouzení míry atrofizace mozku v důsledku RS je v počátečních stádiích nemoci klíčové pro stanovení prognózy nemocného a léčebné strategie. Cílem tohoto článku je popsat účinek ocrelizumabu, jednoho z nových léčiv na RS, na MR parametry u pacientů se sclerosis multiplex.

Ocrelizumab

Tato humanizovaná monoklonální protilátka je indikována k léčbě RRRS, ale také PPRS. Cíl

na receptor CD20 na povrchu B-lymfocytů (pre B-lymfocytů, zralých B-lymfocytů, paměťových B-lymfocytů) a vede k depleci těchto buněk. K té dochází několika mechanismy včetně cytotoxicity zprostředkované aktivací komplementu, cytotoxicity zprostředkované protilátkami a fagocytózy zprostředkované protilátkami. Antigen CD20 není exprimován na časných prekurzorech B-lymfocytů ani na plazmatických buňkách. Ocrelizumab tedy eliminuje pouze B-lymfocyty uprostřed vývojové řady (Klein et al., 2013). Účinnost a bezpečnost ocrelizumabu byla testována v klinických studiích OPERA I a II

(pacienti s relabující RS) a ve studii ORATORIO (PPRS). Studie OPERA I a OPERA II měly shodný design a sledovaly účinnost a bezpečnost ocrelizumabu ve srovnání s interferonem beta-1a v dávce 44 µg 3x týdně subkutánně u pacientů s relabující RS. Po dvou letech zaslepeného hodnocení pak byla pacientům nabídnuta účast v otevřené prodloužené fázi, kdy již všichni užívali ocrelizumab. Studie ORATORIO sledovala účinnost a bezpečnost ocrelizumabu proti placebo v pětiletém hodnocení u pacientů s PPRS. Prvních 120 týdnů byla studie zaslepená, dalších 120 týdnů pak všem pacientům byla nabídnuta účast v otevřené prodloužené fázi, kdy již všichni užívali ocrelizumab. Dlouhodobá data ukazují na robustní a setrvalý účinek ocrelizumabu na jednotlivé hodnocené parametry (Arnold et al., 2019).

Účinek ocrelizumabu na Gd kontrastní léze – studie OPERA I a OPERA II

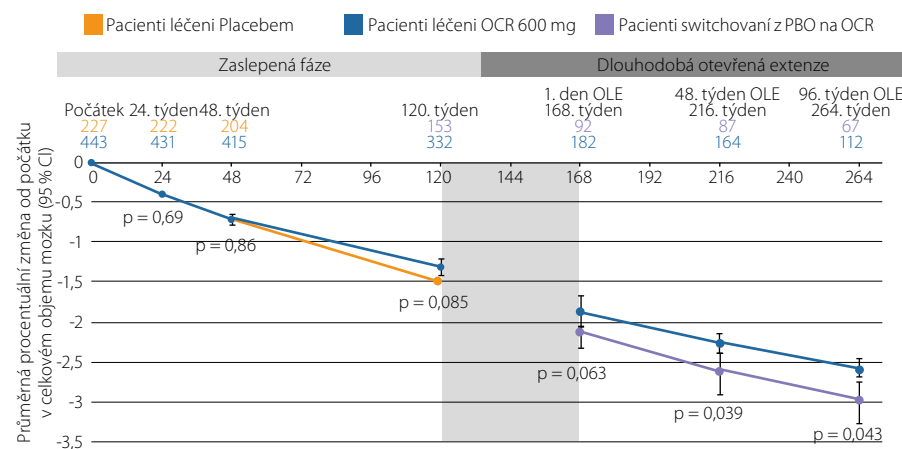
V klinických studiích OPERA I a II byl u pacientů po dvou letech zaslepené fáze významný rozdíl v celkovém počtu Gd kontrastních lézí (0,491 u pacientů užívajících interferon beta-1a 44 µg subkutánně 3x týdně proti 0,017 u pacientů na ocrelizumabu, $p < 0,001$). Po těchto dvou letech byli všichni pacienti užívající původně interferon beta-1a převedeni na léčbu ocrelizumabem a ti, kteří byli léčeni ocrelizumabem od počátku, v něm pokračovali. Již po jednom roce po této změně léčby (celkem tři roky od začátku studie) došlo k vyrovnání léčebného efektu na Gd kontrastní léze (0,007 ve skupině původně léčené IFN beta-1a vs. 0,005 ve skupině od počátku léčené ocrelizumabem). Tento efekt téměř úplného potlačení aktivity zobrazené Gd na MR mozku přetrvával i v roce čtvrtém (0,004 u pacientů původně léčených IFN beta-1a vs. 0,017 u pacientů léčených od počátku ocrelizumabem) a v roce pátém (0,004 u pacientů původně léčených IFN beta-1a vs. 0,006 u pacientů léčených od počátku ocrelizumabem) od zahájení studie (obrázek 1).

Účinek ocrelizumabu na celkový počet nových nebo nově zvětšených T_2 lézí – studie OPERA I a II

V klinických studiích OPERA I a II byl nalezen významný rozdíl v celkovém počtu nových nebo zvětšených T_2 lézí mezi rokem 1 a rokem 2 za-

Obr. 3. Účinek ocrelizumabu na míru ztráty objemu mozku: dlouhodobá data**ORATORIO – Sekundární cíle****Účinek na míru ztráty objemu mozku – dlouhodobá data**

Procentuální změna v celkovém objemu mozku od počátku do 5. roku studie



1. Hauser SL et al. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19; 376(3): 221–234.
 2. Arnold DL et al. *ECTRIMS 2018 Poster P588.*

slepené fáze (2,583 u pacientů užívajících interferon beta-1a 44 ug subkutánně 3x týdně proti 0,063 u pacientů na ocrelizumabu, $p < 0,001$). Tento rozdíl se podstatně snižuje, ale ještě zůstává statisticky signifikantní mezi roky 2 a 3 od začátku studie (u pacientů první rok po změně terapie z IFN beta-1a na ocrelizumab 0,371 vs. 0,091 u pacientů od počátku léčených ocrelizumabem, $p < 0,001$). V roce 4 (0,063 u pacientů původně léčených IFN beta-1a vs. 0,080 u pacientů léčených od počátku ocrelizumabem) a v roce 5 (0,038 u pacientů původně léčených IFN beta-1a vs. 0,031 u pacientů léčených od počátku ocrelizumabem) od začátku studie se tento rozdíl již vyrovnává a dochází k téměř úplnému potlačení rozvoje nových nebo zvětšených T2 lézí na MR mozku (obr. 2).

Účinek ocrelizumabu na změny bílé hmoty mozku – studie OPERA I a II

Po dvou letech ve studiích OPERA I a II byl celkový pokles objemu bílé hmoty mozku ve skupině léčené IFN beta-1a 1,278, u pacientů léčených ocrelizumabem 0,973 ($p < 0,001$). Během otevřené fáze studie již byla křivka úbytku bílé hmoty mozku vyrovnaná v obou skupinách (u pacientů po změně terapie z IFN beta-1a na ocrelizumab 1,514% v roce 3 od počátku studie, 1,869% v roce 4 a 2,154% v roce 5, u pacientů léčených od počátku ocrelizumabem 1,312% v roce 3 od počátku studie, 1,581% v roce 4 a 1,874%

v roce 5). Po změně terapie na ocrelizumab tedy došlo ke zpomalení úbytku bílé hmoty mozku, rozdíl mezi oběma skupinami však přetrvával i v roce 5 a byl srovnatelný jako v roce 2, tedy na konci zaslepené fáze studie.

Účinek ocrelizumabu na změny kortikální šedé hmoty mozku – studie OPERA I a II

Po dvou letech ve studiích OPERA I a II byl celkový pokles objemu kortikální šedé hmoty mozku ve skupině léčené IFN beta-1a 1,500, u pacientů léčených ocrelizumabem 1,100 ($p < 0,001$). Během otevřené fáze studie došlo k podstatnému zpomalení úbytku kortikální šedé hmoty mozku po změně terapie z IFN beta-1a na ocrelizumab (u pacientů po změně terapie z IFN beta-1b na ocrelizumab 1,556% v roce 3 od počátku studie, 1,908% v roce 4 a 2,251% v roce 5, u pacientů léčených od počátku ocrelizumabem 1,467% v roce 3 od počátku studie, 1,725% v roce 4 a 2,018% v roce 5). V roce 5 však ještě stále přetrvával signifikantní rozdíl v rychlosti úbytku kortikální šedé hmoty mozku mezi oběma skupinami ($p = 0,002$).

Účinek ocrelizumabu na změny objemu celého mozku – studie ORATORIO

Po 120 týdnech byl celkový pokles objemu celého mozku u pacientů užívajících placebo 1,472%, během otevřené fáze pak v den 1 byla

ztráta objemu celého mozku 2,104% od počátku sledování, v týdnu 48 pak 2,580% a v týdnu 96 2,960%. U pacientů užívajících od počátku studie ocrelizumab byl v týdnu 120 celkový pokles objemu celého mozku 1,304%. Během otevřené fáze pak v den 1 byla ztráta objemu celého mozku u těchto nemocných 1,863%, v týdnu 48 otevřené fáze 2,261% a v týdnu 96 2,595% (obrázek 3).

Účinek ocrelizumabu na změny kortikální šedé hmoty mozku – studie ORATORIO

Po 120 týdnech byl celkový pokles objemu kortikální šedé hmoty mozku u pacientů užívajících placebo 1,288%, během otevřené fáze pak v den 1 byla ztráta kortikální šedé hmoty mozku 1,661% od počátku sledování, v týdnu 48 pak 2,023% a v týdnu 96 2,329%. U pacientů užívajících od počátku studie ocrelizumab byl v týdnu 120 celkový pokles objemu kortikální šedé hmoty 1,156%. Během otevřené fáze pak v den 1 byla ztráta kortikální šedé hmoty mozku u těchto nemocných 1,553%, v týdnu 48 otevřené fáze 1,818% a v týdnu 96 2,149%.

Účinek ocrelizumabu na změny bílé hmoty mozku – studie ORATORIO

Po 120 týdnech byl celkový pokles objemu bílé hmoty mozku u pacientů užívajících placebo 1,143%, během otevřené fáze pak v den 1 byla ztráta bílé hmoty mozku 1,629% od počátku sledování, v týdnu 48 pak 1,968% a v týdnu 96 2,186%. U pacientů užívajících od počátku studie ocrelizumab byl v týdnu 120 celkový pokles objemu bílé hmoty 1,066%. Během otevřené fáze pak v den 1 byla ztráta bílé hmoty mozku u těchto nemocných 1,539%, v týdnu 48 otevřené fáze 1,806% a v týdnu 96 1,975%.

Účinek ocrelizumabu na změny objemu T2 lézí – studie ORATORIO

U pacientů, kteří od počátku studie užívali placebo, došlo k nárůstu objemu T2 lézí mozku. Po 120 týdnech byla celková změna objemu T2 lézí mozku u pacientů užívajících placebo 7,485%, během otevřené fáze pak v den 1 byla celková změna objemu T2 lézí mozku 11,695% od počátku sledování, v týdnu 48 pak 11,352%

a v týdnu 96 11,584 %. U pacientů užívajících od počátku studie ocrelizumab došlo naopak k poklesu objemu T2 lézí mozku, v týdnu 120 byl celkový pokles objemu T2 lézí mozku 3,396 %. Během otevřené fáze pak v den 1 byl celkový pokles objemu T2 lézí mozku u těchto nemocných 1,207 %, v týdnu 48 otevřené fáze 0,906 % a v týdnu 96 0,006 %.

Diskuze a závěr

Vyšetření jednotlivých magneticko-rezonančních parametrů v současné době představuje nejdůležitější paraklinický nástroj sledování

účinnosti léků modifikujících přirozený průběh roztroušené sklerózy. Ocrelizumab ukázal jak v obou studiích OPERA, tak i ve studii ORATORIO, velmi robustní vliv nejen na T2 léze a Gd kontrastní léze, ale také na změny objemu mozkové tkáně. Ve všech zmiňovaných studiích vykázali pacienti, kteří byli již od počátku studie léčeni ocrelizumabem, významné zpomalení procesu atrofizace mozkové tkáně, a to jak u bílé, tak i kortikální šedé hmoty ve srovnání s pacienty, kteří užívali ocrelizumab až v otevřené fázi studie. V otevřené fázi studie byl již průběh atrofizace mozku v obou skupinách srovnatelný, pouze

se lišila základní vstupní hodnota ze zaslepené fáze studie. Vzhledem k tomu, že existuje významná korelace mezi progresí neurologického a kognitivního deficitu a mírou atrofie mozku, měla by se data uvedená v tomto článku stát významným aspektem při úvahách o časné eskalaci léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou se suboptimální odpovědí na základní léčbu v případě RRRS a časném zahájení terapie v případě PPRS. Právě časným léčebným zásahem příznivě ovlivňujícím rychlost úbytku mozkové tkáně můžeme významně zlepšit celkovou prognózu RS u jednotlivých nemocných.

LITERATURA

1. Arnold DL, Giovannoni G, Hartung HP, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Wolinsky JS, Coutant K, Prajapati K, Model F, Mehta L, Traboulsee A. Reduced Rate of Brain Atrophy in Patients with PPMS Receiving Ocrelizumab Earlier and Continuously versus Those Initiating Ocrelizumab Later: Results of ORATORIO 5-year Follow-up. Presented at AAN, Philadelphia 2019.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359(9313): 1221–1231.
3. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, Rimes B, Seidl Z, Vaneckova M, Zivadinov R. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. A 5-year

longitudinal study. Journal of the Neurological Sciences 282; 2009: 112–119.

4. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, Hopfner KP, Umaña P, Niederfellner G. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. MAbs. 2013; 5(1): 22–33.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Pol-

-man CH. Defining the clinical course of multiple Sclerosis, The 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 278–286.

6. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, Vaitl D. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. NeuroImage 2006; 30: 891–898.
7. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000; 343(13): 938–952.
8. Zhang J, Waubant E, Cutter G, Wolinsky J, Leppert D. Composite end points to assess delay of disability progression by MS treatments. Mult Scler 2014; 20(11): 1494–1501.

Připravujeme do dubnové Neurologie pro praxi

2020
2

- Hlavní téma – paliativní a podpůrná péče v neurologii
- Nové doporučené postupy pro léčbu roztroušené sklerózy
- Péče o respirační komplikace v pokročilé fázi Duchenneovy svalové dystrofie
- Magnézium a jeho význam v neurologii
- Sexuální dysfunkce u pacientů s epilepsií
- Adherence a compliance profylaktické léčby u migreniků a její specifika
- Hereditární polyneuropatie
- Léčba Holmesova tremoru pomocí hluboké mozkové stimulace

SOLEN
MEDICAL EDUCATION