

# Nové trendy v liečbe sclerosis multiplex

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

Neurologická klinika LF SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Za posledných niekoľko rokov došlo k významnému pokroku v medikamentóznej liečbe sclerosis multiplex. Prakticky každý rok sú schvaľované nové molekuly s vyšším stupňom účinnosti. Od liekov s kontinuálnou aplikáciou sa prechádza postupne k liekom s možnosťou ich podávania pulznou formou, čo vplýva aj na zvýšenie adherencie pacientov k podávanej liečbe. Podávané lieky súčasne s ich protizápalovým účinkom oslabujú aj ochrannú funkciu imunitného systému. Pacienti sú takto vystavení vyššiemu riziku infekčných komplikácií. Postupná identifikácia veľmi heterogénnych patomechanizmov ochorenia v budúcnosti umožní cielenejší prístup k liečbe nielen zápalu, ale aj sprievodnej neurodegenerácie.

**Kľúčové slová:** sclerosis multiplex, imunoterapia, monoklonálne protilátky.

## The new trends in multiple sclerosis treatment

During several last years, important progress in medicamentous treatment of multiple sclerosis has been achieved. Every year new molecules with higher degree of efficiency are approved. Medication with continuous application is replaced by pulse therapy that improves adherence of patients to the therapy. Used medication beside anti-inflammatory effect has also immunosuppressive effect. The treated patients are under increased risk of infectious complications. Identification of heterogenous pathomechanisms of the disease in the future could help to find better approach to the treatment of inflammation and accompanying neurodegeneration.

**Key words:** multiple sclerosis, immunotherapy, monoclonal antibodies.

Sclerosis multiplex (SM) je chronické, zápalovo-degeneratívne ochorenie veľmi heterogénnej etiológie za spoluúčasti adaptívnej, ako aj vrodenej imunity (obrázok 1) (Lassmann, Brück et Lucchinetti, 2001). So vznikom ochorenia je asociovaných dnes známych vyše 230 génov ovplyvňujúcich činnosť imunitného systému, ako aj tých, ktoré môžu mať vzťah k neurodegeneratívne procesu v centrálnej nervovej sústave (CNS) (obrázok 1) (Lassmann, Brück et Lucchinetti, 2001; Cotsapas et Mitrovic, 2018; Isobe, 2018; Hu et Garg, 2019). Je preto odôvodnené označovať sclerosis multiplex skôr ako klinicko-patologický syndróm (patern recognition MS syndrome) zápalovo-degeneratívneho charakteru heterogénnej etiopatogenézy. V súčasnosti máme k dispozícii viacero liekov, ktoré môžu rôznymi mechanizmami zvlášť ovplyvniť zápalové prejavy ochorenia. Sú to lieky jednak tzv. 1. línie s nižším stupňom účinnosti,

ako sú interferóny beta s vplyvom na pokles relatívneho ročného výskytu relapsov ochorenia (27–36 %), glatiramer acetát (29–34,4 %) a teriflunomid (31 %) (Rommer et al., 2019). Ako liek so stredným stupňom účinnosti sa označuje dimefyl-fumarát s jeho vyššou účinnosťou na pokles ročných relapsov ochorenia (53 %) (Rommer et al., 2019). Medzi lieky 2. línie s ešte s vyšším stupňom účinnosti na pokles ročného výskytu relapsov sa zaraďuje fingolimod a natalizumab (Rommer et al., 2019; Ghezzi, 2018; Killestein et Oosten, 2019; Giovannoni, 2017). V poslednom období do tejto skupiny pribudli ďalšie lieky – okrelizumab, alemtuzumab a kladribín (Metz, 2019; Mutero, Midaglia et Montalban, 2018). Posledné dva uvedené predstavujú novú skupinu liekov nielen s vyšším stupňom účinnosti, ale tiež s novým spôsobom ich použitia. Na rozdiel od predchádzajúcej skupiny kontinuálne aplikovaných liekov sa tieto aplikujú pulzne, čo spája

s predĺžením ich účinku na potlačenie zápalovej aktivity imunitného systému v CNS. Následne postupne prebieha tzv. proces rekonštitúcie (obnovy) počtu B a T lymfocytov (obrázok 2) (Rommer et al., 2019; Ghezzi, 2018).

Liečba u pacientov s SM by mala zameriavať nielen na zvládnutie zápalu, ale by mala byť komplexnejšia, tak ako je to znázornené v liečebnej pyramíde na obrázku 3 (Mutero, Midaglia, Montalban, 2018; Bowen, 2019; Freedman et al., 2018). To znamená, že by mala okrem protizápalovej liečby zahŕňať tiež liečbu neuroprotektívnu, remyelinizačnú a reparačnú – podporujúcu obnovu poškodeného miesta.

Klinické skúsenosti s použitím hlavne skôr zavedených liekov do klinickej praxe sú viacročné. Postupne sa získali informácie nielen o ich účinku, ale tiež aj o výskyte mnohých sprievodných nežiaducich účinkov a rizikách pre organizmus. Nedávno sa do centra pozornosti



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc., lubo.lisy@hotmail.com

Neurologická klinika LF SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

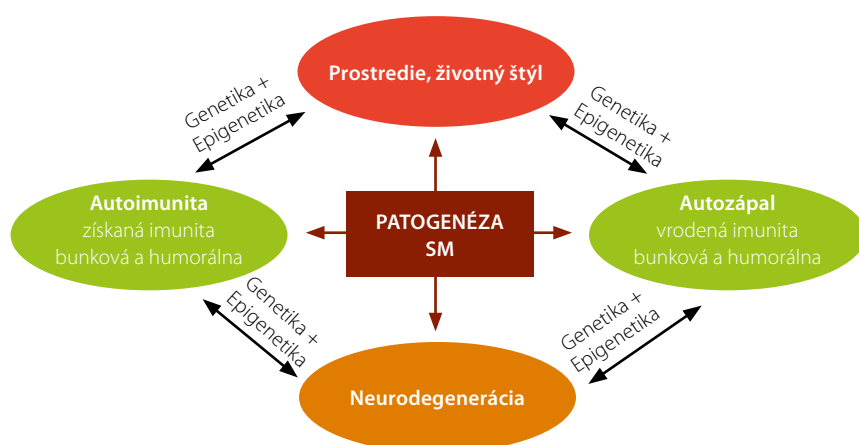
Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(2): 120–124

Článok prijat redakci: 24. 7. 2019

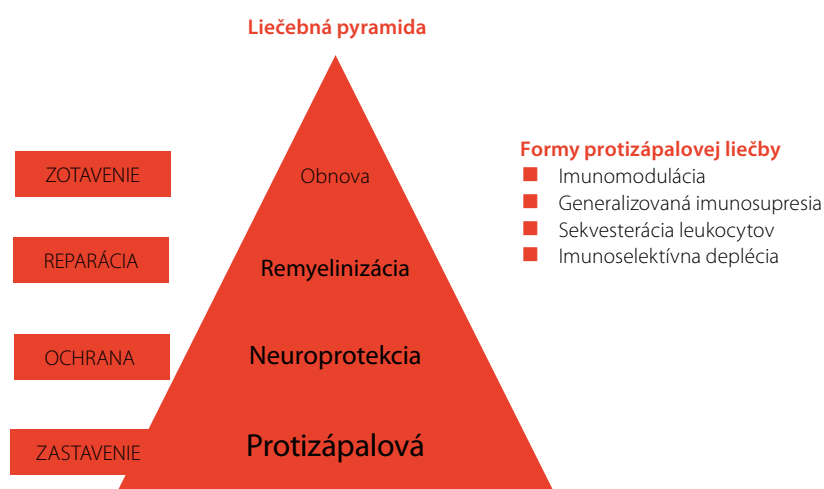
Článok prijat k publikaci: 10. 11. 2019

**INZERCE**

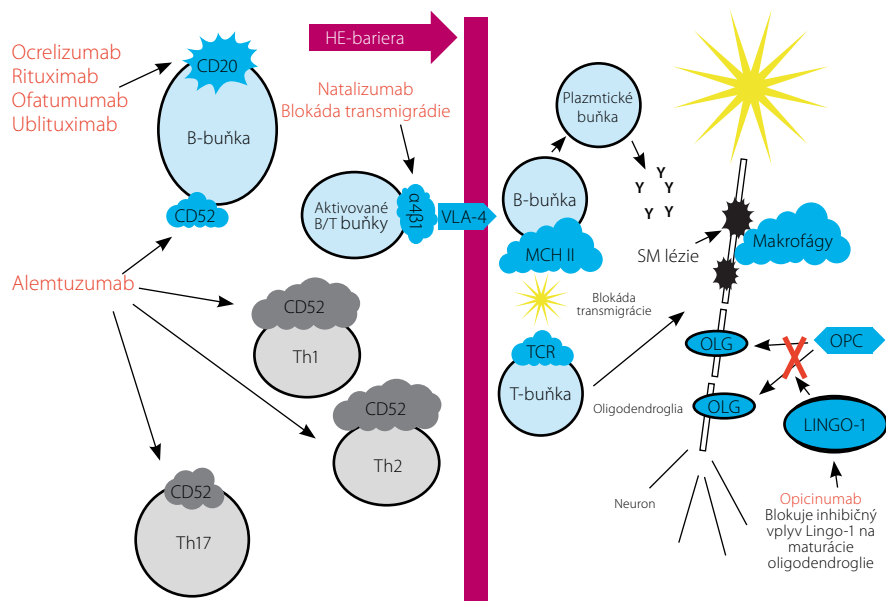
**Obr. 1.** Súčasný pohľad na heterogénnu etiopatogenézu sclerosis multiplex za spoluúčasti adaptívneho, ako aj vrodenného imunitného systému, neurodegenerácie, vplyvu životného prostredia a štýlu života; vzájomný vplyv je sprostredkovaný epigenetickými mechanizmami



**Obr. 3.** Súčasný možnosti liečebných postupov pri sclerosis multiplex (Hu, Garg et Rammohan, 2019; Rommer et al., 2019; Giovannoni, 2017; Metz, 2019)



**Obr. 4.** Monoklonálne protilátky s cieľným ovplyvnením kľúčových miest imunopatogenézy SM (Sorensen et Sellberg, 2019; Valente, Begg et Filano, 2019; Bittner et al., 2017)



dostala viac účinnejšia liečba (alemtuzumab, okrelizumab a kladribín), pri ktorej zjednodušená dávkovacia schéma môže zvyšovať adhérenciu

pacientov k liečbe. Miesto a spôsob ich účinku je znázornený na obrázkoch 4 a 5. Tieto lieky sú hlavnými predstaviteľmi rekonštitučnej lieč-

**Obr. 2.** Základné charakteristiky pôsobenia súčasnej imunologickej liečby sclerosis multiplex (Rommer et al., 2019; Ghezzi, 2018)

Imunomodulátory
Interferon-β Glatimer acetat
Kontinuálna imunosupresia
Fingolimod Dimetyl fumarat Teriflunomid Natalizumab Ocrelizumab
Nekontinuálna imunosupresia s dlhodobým účinkom
Alemtuzumab Kladribin

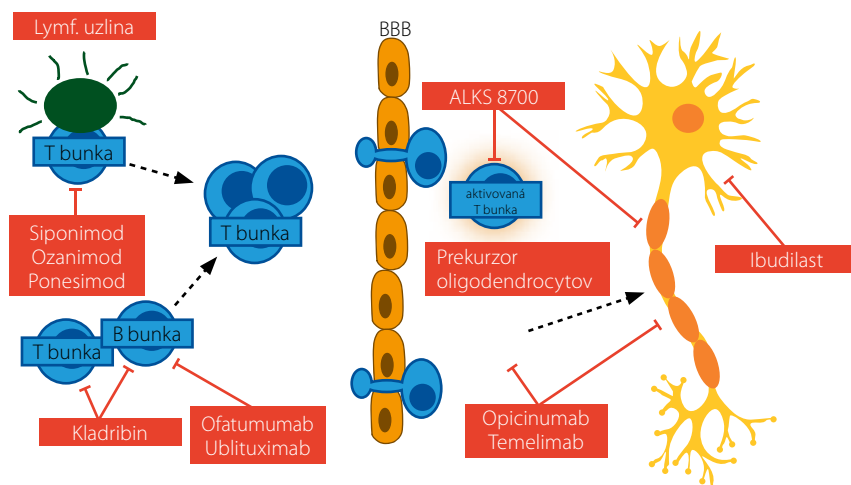
by. Po ich podaní dochádza k poklesu počtu B a T lymfocytov ako hlavných predstaviteľov sprostredkovania zápalu cez adaptívny imunitný systém. Následne prebieha postupne obnova nervových vlákien, ktorá sa označuje tiež ako rekonštitúcia.

Alemtuzumab sa iniciálne podáva v piatich infúziách po sebe v dávke 12 mg denne a po 1 roku v troch infúziách. Liek spôsobuje pokles počtu tak T, ako aj B lymfocytov, s prolongovanejšou úpravou počtu T lymfocytov. Nevýhodou použitia tohto lieku je, že aj napriek jeho významnej účinnosti na potlačenie aktivity ochorenia (relatívny pokles relapsov ochorenia o 50 %) (Ghezzi, 2018) dochádza v priebehu ďalších rokov k zvýšenému výskytu nových autoimunitných ochorení, najčastejšie zápalu štítnej žľazy (Killestein et Oosten, 2019). V súvislosti s touto liečbou sa postupne pozorovali viaceré ďalšie komplikácie, ktoré boli tiež zverejnila Európska lieková agentúra (EMA) (EMA/220110/2019). Týka sa to výskytu nových viacsystémových autoimunitných ochorení, ako napríklad autoimunitná hepatitída a hemofagocytárna lymfohistiocytóza. Vyskytli sa tiež viaceré závažné typy vasculárnych príhod tak hemoragického, ako aj ischemického charakteru. Z hematologických komplikácií je to napríklad ťažšia neutropénia s následným rizikom závažnejších infekčných komplikácií (Killestein et Oosten, 2019).

Kladribín je aktívny purínový nukleozidový analóg, ktorý po svojej intracelulárnej fosforylácii spôsobí poruchu syntézy DNA, čo nakoniec vedie k odumretiu príslušnej imunitnej bunky. Liečba pozostáva z dvoch liečebných cyklov podávaných na začiatku dvoch po sebe nasledujúcich rokov. Každý liečebný cyklus pozostáva z dvoch liečebných týždňov – jedného na začiat-

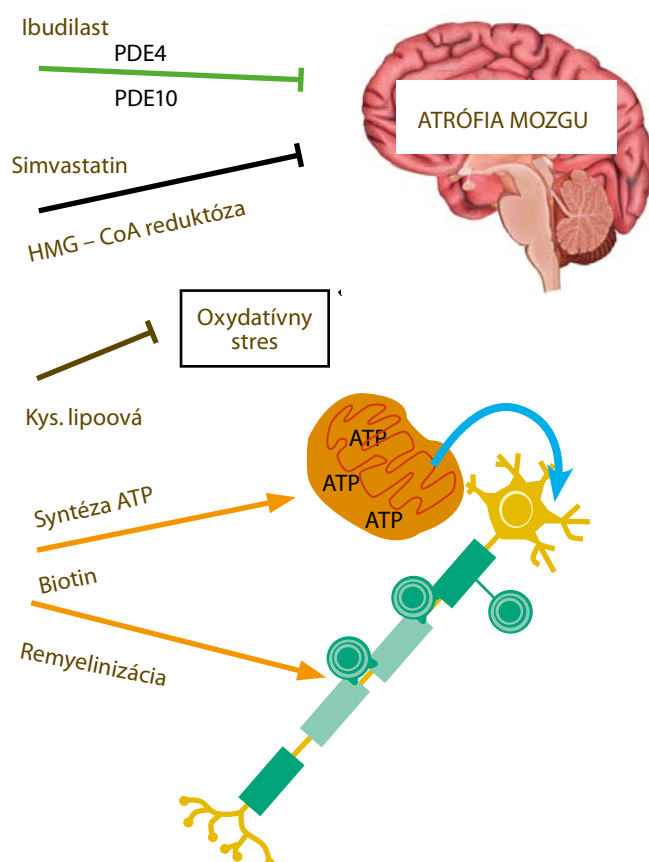
**Obr. 5.** Niektoré nové lieky v štádiu klinických skúšok pri sclerosis multiplex (Aslami et al., 2014; Valente, Begg et Filans, 2019; Bittner et al., 2017)

Mieasta pôsobenia niektorých nových liekov ktoré sú v štádiu testovania ich účinku u sklerózy multiplex



**Obr. 6.** Možnosti využitia neuroprotektívneho účinku niektorých liekov pri progredujúcej atrofii mozgu pri sclerosis multiplex (PDE, fosfodiesteráza, HMG-CoA reductáza, 3-Hydroxy-3-Metylglutaryl-Coenzym-A reductáza) (Bittner et al., 2017; Favaretto et al., 2018; Andravizou et al., 2019; Koskimäki et al., 2018; Tremblay, 2019; Fillipi et al., 2018; Negron et al., 2019; Gregson et al., 2019; Cree et al., 2019; Kremer et al. 2019; Waslo et al., 2019; Birnbaum et Stulc, 2017; Eshaghi et al. 2019; Fox et al., 2018; Piket et al., 2019)

## NEUROPROTEKCIA



atku prvého mesiaca a jedného na začiatku druhého mesiaca príslušného roka. Podaná dávka závisí od telesnej hmotnosti každého pacienta.

Po dokončení týchto 2 liečebných cyklov počas dvoch po sebe nasledujúcich rokov sa v 3. a 4. roku nevyžaduje žiadna liečba kladribínom. Pri

porovnaní s alemtuzumabom je tu prítomný naopak prolongovanejší pokles počtu B lymfocytov, čo pravdepodobne limituje možnosť výskytu nových autoimunitných ochorení (Giovannoni, 2017).

Okrelizumab je monoklonálna protilátka cielená na antigén CD20 nachádzajúci sa na povrchu hlavne B lymfocytov. Jeho podanie je sprevádzané významným poklesom ich počtu. Vo vykonaných farmakoterapeutických štúdiách sa preukázal terapeutický účinok tohto lieku nielen pri relaps-remitujúcej forme ochorenia, ale tiež pri primárnej, ako aj sekundárnej progresii ochorenia (Muter, Midaglia et Montalban, 2018). Na začiatku liečby sa podáva dávka 300 mg v infúzii a následne s dvojtyždenným odstupom druhá dávka 300 mg. V liečbe sa pokračuje až o pol roka jednorazovým podaním dávky 600 mg. Nakoľko alemtuzumab a okrelizumab sú proteíny s možnosťou vyvolania alergickej reakcie, tak sa pred ich podaním v infúzii podáva metylprednizolón a perorálne antihistaminikum ako prevencia možnej alergickej reakcie. Pred aplikáciou oboch liekov je potrebné vylúčiť aktívne infekčné ochorenia. Preventívne sa aplikuje tiež liek proti infekcii herpetickým vírusom. V dôsledku oslabenia hlavne adaptívnej imunity je dôležitá tiež prevencia iných infekčných ochorení, hlavne v období po začatí liečby. Základné charakteristiky mechanizmov pôsobenia súčasnej imunologickej liečby sú znázornené na obrázku 2 (Rommer et al., 2019; Ghezzi, 2018; Metz, 2019; Muter, Midaglia et Montalban, 2018).

Okrem zisťovania prítomnosti ložiskových zápalových zmien vyšetrením mozgu magnetickou rezonanciou je veľmi dôležité tiež hodnotenie progresie ochorenia prejavujúcou sa pokračujúcou atrofiou mozgu. Táto môže byť u niektorých pacientov hlavným prejavom ochorenia bez prítomnosti klinických atakov ochorenia, ako aj bez príbúdania nových zápalových ložísk pri vyšetrení magnetickou rezonanciou. Atrofia mozgu môže byť zapríčinená tak pokračujúcou zápalovou aktivitou hlavne mikrogliu, ako aj inými mechanizmami podporujúcimi neurodegeneratívny proces v CNS. Súčasná imunologická liečba vykázala relatívne menší účinok na spomalenie atrofie mozgu okrem fingolimodu (više 30 % spomalenie atrofie mozgu) (Favaretto et al., 2018; Andravizou et al., 2019; Koskimäki et al., 2018).

Pri liečbe natalizumabom sa paradoxne pozorovala napríklad pokračujúca atrofia sivej hmoty mozgu aj pri pretrvávajúcej stabilizácii tak klinického, ako aj ložiskového nálezu pri vyšetrení magnetickou rezonanciou mozgu (Andravizou et al., 2019). V poslednom období bolo zverejnených niekoľko štúdií ukazujúcich priaznivý účinok niektorých liekov zameraných na ovplyvnenie priamo neurodegeneratívneho procesu v CNS. Niektoré z týchto liekov spolu s ich predpokladanými mechanizmami účinku sú znázornené na obrázku 6 (Bittner et al., 2017; Favaretto et al., 2018; Andravizou et al., 2019;

Koskimäki et al., 2018; Tremblay, 2019; Fillipi et al., 2018; Negron et al., 2019; Gregson et al., 2019; Cree et al., 2019; Kremer et al., 2019; Waslo et al., 2019; Birnbaum et al., 2017; Eshaghi et al., 2019; Fox et al., 2018; Piket et al., 2019).

## Záver

SM predstavuje etiopatogeneticky veľmi heterogénne zápalovo-degeneratívne ochorenie za spoluúčasti tak adaptívnej ako aj vrodenej imunity. Súčasná liečba je zameraný hlavne na potlačenie zápalovej aktivity ochorenia imunitnou terapiou. Významne prispela pri jej včasnom

nasadení k stabilizácii ochorenia spolu so znížením rizika jeho sekundárnej progresie. V poslednej dobe sú známe tiež výsledky niektorých štúdií poukazujúce na možnosti terapeutického ovplyvnenia aj asociovaného neurodegeneratívneho procesu v CNS (Valente, Begg et al., 2019; Ruggieri et al., 2018; Bittner et al., 2017; Favaretto et al., 2018; Andravizou et al., 2019; Koskimäki et al., 2018; Tremblay, 2019; Fillipi et al., 2018; Negron et al., 2019; Gregson et al., 2019; Cree et al., 2019; Kremer et al., 2019; Waslo et al., 2019; Birnbaum et al., 2017; Eshaghi et al., 2019; Fox et al., 2018; Piket et al., 2019).

## LITERATÚRA

1. Andravizou A, Dartiotis E, Artemiadis A, Sokratos M, Siokas V, Tsouris T, Alouizou AM, Nikolaidis I, Bakirtzis Ch, Tsivgoulis G, Deretzi G, Grigoriadis N, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou M. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmunity Highlights* 2019; 10(7): 1–25.
2. Aslami MK, Hamid KM, Naser NH, Mirshafiey A. The Role Autoantibodies in Diagnosis of Multiple Sclerosis. *International Trends in Immunity* 2014; 2(1): 29–35.
3. Birnbaum G, Stulc J. High dose biotin treatment for progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017; 18: 141–143.
4. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, Grauer OM, Meuth SG. Targeting cells in relapsing – remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017; 10(1): 51–66.
5. Bowen JD. Highly Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum ANA* 2019; 25(3): 689–714.
6. Cotsapas Ch, Mitrovic M. Genome-wide association studies of multiple sclerosis. *Clinical and Translational Immunology* 2018; 7: e1018.
7. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, Bischof A, Gundel T, Zhu AH, Papinutto N, Stern WA, Bevan C, Romeo A, Goodin DS, Gelfand JM, Graves J, Green AJ, Wilson MR, Zamvil SS, Zhao Ch, Gommewez R, Ragan NR, Rush GQ, Barba PO, Santaniello, Baranzini SE, Oksenberg JR, Henry RG, Hauser SL. Silent progression in immunopathology of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019; 85: 653–666.
8. Eshaghi A, Kievit RA, Prados F, Sudre CH, Nicholas J, Cardoso MJ, Ourselin S, Greenwood J, Thompson AJ, Alexander DC, Barkhof F, Chataway J, Ciccarelli O. Applying causal models to explore the mechanism of action of simvastatin in progressive multiple sclerosis. *PNAS* 2019; 116(22): 11020–11027.
9. Favaretto A, Lazarotto A, Margoni M, Poggiali D, Gallo P. Effects of disease modifying therapies on brain and gray ma-

- ter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and demyelinating disorders* 2018; 3(1): 1–10 (7).
10. Fillipi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nature Reviews (Disease Primers)* 2018; 4: 43.
11. Fox RJ, Coffez ChS, Conwit R, Cudkowicz ME, Gleason T, Goodman A, Klawiter EC, Matsuda K, McGovern M, Naismith RT, Ashokkumar A, Barnes J. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 379: 846–855.
12. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing multiple sclerosis: Treatment initiation, modification, and sequencing. *Can J Neurol Sci.* 2018; 45: 489–503.
13. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther.* 2018; 7: 189–199.
14. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 874–887.
15. Gregson A, Thomson K, Tsirka SE, Selwood DL. Emerging small-molecule treatments for multiple sclerosis: focus on B cells. *F1000 Research* 2019; 8(245): 1–20.
16. Hu Ye, Garg N, Rammohan KW. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Practical Neurology* 2019; 18(2): 61–64.
17. Isobe N. Genetics in multiple sclerosis: Updates in the era of big data. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2018; 10: 1–6.
18. Killestein J, Oosten B. Emerging safety issues in alemtuzumab-treated MS patients. *Multiple sclerosis journal* 2019; 25(9): 1206–1208.
19. Koskimäki F, Bernard J, Zong J, Arndt N, Carroll T, Lee SK, Reder AT, Javed A. Gray matter atrophy in multiple sclerosis despite clinical and lesion stability during natalizumab treatment. *PLOS one* 2018; 13(12): 1–14.
20. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine* 2001; 7(3): 115–121.

21. Kremer D, Akkermann R, Küry P, Dutta R. Current advancements promoting remyelination in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2019; 25(1): 7–14.
22. Metz LM. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Continuum AAN* 2019; 25(3): 670–688.
23. Muter P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1–6.
24. Negron A, Robinson RR, Stüve O, Forsthuber TG. The role of B cells in multiple sclerosis: Current and future therapies. *Cellular Immunology* 2019; 339: 10–23.
25. Piket E, Zheleznyakova GY, Kular L, Jagodic M. Small non-coding RNAs as important players, biomarkers and therapeutic targets in multiple sclerosis: A comprehensive overview. *J of Autoimmunity.* 2019; 101: 17–25.
26. Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanaryan S, Sellner J, Hauer J, Illes Z, Warnke C, Laurent S, Weber MS, Zhang Y, Suve O. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 1–25.
27. Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, Gasperini C. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 2018; 3–5: 1–12.
28. Sorensen PS, Sellberg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1–16.
29. Tremblay M. Emerging therapies for progressive multiple sclerosis. *Practical Neurology* 2019; 18(2): 46–55.
30. Valente LA, Begg LR, Filano AJ. Updating neuroimmune target in central nervous system dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences* 2019; 4: 1–13.
31. Waslo C, Bourdette D, Gray N, Wright K, Spain R. Lipoic acid and Other Antioxidants as Therapies for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2019; 21: 1–26.