

Siponimod – první lék u sekundárně progresivní roztroušené sklerózy v klinické praxi

MUDr. Pavel Potužník, MUDr. Marek Peterka

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Siponimod je prvním lékem modifikujícím onemocnění v léčbě sekundárně progresivní roztroušené sklerózy (SP RS). Jeho účinnost byla prokázána ve studii EXPAND. Jedná se o perorální selektivní modulátor receptorů pro sfingosin-1-fosfát, konkrétně podtypů 1 a 5 (S1P1, S1P5). Vazbou na S1P1 receptory na lymfocytech inhibuje jejich výstup z lymfatických uzlin a omezuje tak jejich průnik do centrálního nervového systému (CNS). Přestupem přes hematoencefalickou bariéru ovlivňuje zánětlivé i neurodegenerativní procesy probíhající v CNS při SP RS. Formou kazuistiky prezentujeme, jaké možnosti léčby SP RS jsme doposud měli k dispozici a co nám a našim pacientům siponimod přináší.

Klíčová slova: siponimod, sekundárně progresivní roztroušená skleróza, Expanded Disability Status Scale.

Siponimod: the first drug in secondary progressive multiple sclerosis in clinical practice

Siponimod is the first disease-modifying drug in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPRS). Its efficacy was demonstrated in the EXPAND trial. It is an oral selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator, specifically of the 1 and 5 subtypes (S1P1, S1P5). Siponimod binds to the S1P1 receptors on lymphocytes, preventing their egress from lymph nodes, thus inhibiting their recirculation to the central nervous system (CNS). By crossing the blood-brain barrier, it affects the inflammatory and neurodegenerative processes occurring in the CNS during SPRS. A case report is used to show what treatment options for SPRS have been available so far and what siponimod can offer us and our patients.

Key words: siponimod, secondary progressive multiple sclerosis, Expanded Disability Status Scale.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění se současně probíhající axonální ztrátou, která vede k většinou pomalé progresi mozkové a míšní atrofie a s tím související disabilitě. V posledních dvou dekádách došlo k výraznému rozvoji terapeutických možností u relaps-remitentní RS a dočkali jsme se již i prvního léku modifikujícího onemocnění (DMD) na primárně progresivní RS.

Avšak až do roku 2020 nebylo schváleno žádné DMD na sekundárně progresivní RS (SP RS). Většina pacientů do SP RS dospěje po přibližně 15 letech trvání nemoci, kdy do-

chází k vymizení atak a postupně progreduje disabilita.

Těmto pacientům nyní můžeme nově nabídnout léčivý přípravek s účinnou látkou siponimod (Mayzent®), který je jediným registrovaným lékem v České republice pro léčbu SP RS.

Siponimod je perorální selektivní modulátor receptorů pro sfingosin-1-fosfát, konkrétně podtypů 1 a 5 (S1P1, S1P5), jehož účinnost byla prokázána ve studii EXPAND (Kappos et al., 2018). Rozsáhlá studie s 1 645 pacienty (1 099 ve skupině se siponimodem – dokončilo 903, s placebem 546 – dokončilo 424) potvrdila, že léčba siponimodem oproti placebu vedla ke

snížení tříměsíční potvrzené progresie disability o 21 %, a tedy k jejímu jednoznačnému zpomalení. K nejčastějším nežádoucím účinkům při léčbě siponimodem patří lymfopenie, elevace jaterních transamináz, na začátku léčby bradykardie, makulární edém, arteriální hypertenze, reaktivace varicella zoster viru (VZV) a křeče. Frekvence infekcí, malignit a úmrtí se mezi skupinami nelišila.

Kazuistika

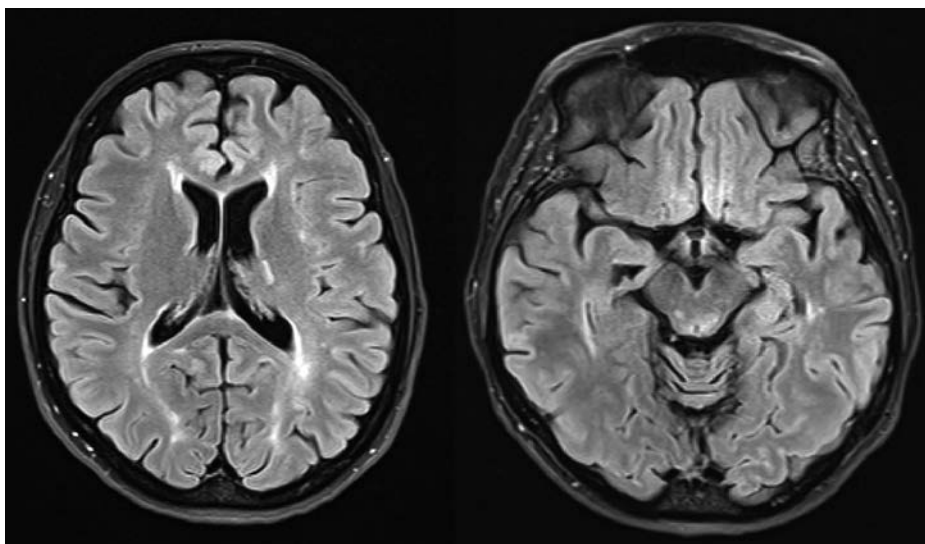
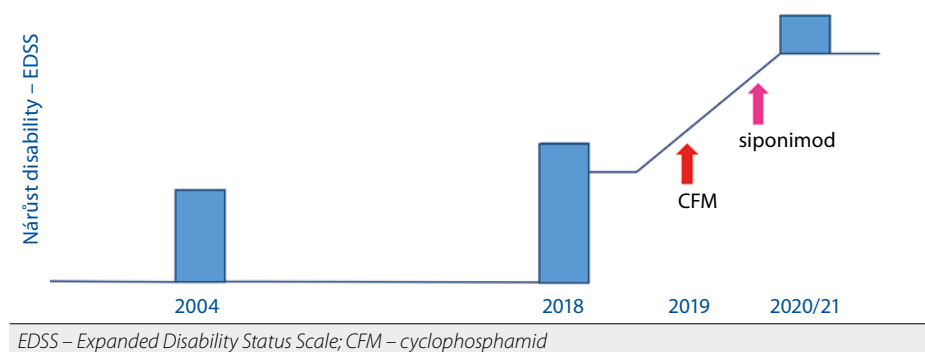
Doposud zdravá žena narozená 1973, bez rodinné zátěže stran RS, byla poprvé vyšetřena na spádové neurologii v roce 2004. V té době ji k lékaři přivedly parestzie dolních



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Pavel Potužník, potuznikp@fnplzen.cz
Neurologická klinika FN Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 320–324
Článek přijat redakcí: 3. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 5. 7. 2021

INZERCE

Obr. 1. MR mozku v 6/2018: supratentoriálně vícečetná T2 hyperintenzní ložiska odpovídající demyelinizačním lézím**Obr. 2.** MR mozku v 7/2020: T2 TIRM vážený obraz s vícečetným hyperintenzním ložiskem supratentoriálně a infratentoriálně**Obr. 3.** Časová osa průběhu onemocnění

končetin a porucha chůze se zakopáváním o pravou dolní končetinu. Provedená magnetická rezonance (MR) prokázala vícečetná demyelinizační ložiska odpovídající diagnóze RS. Indikovaná intravenózní kortikoterapie s následnou dlouhodobou perorální léčbou vedla k vymizení potíží a pacientka byla stabilní až do roku 2018, vč. pravidelných jedno-

ročních kontrol MR mozku. Pro klinicky izolovaný syndrom nebyla v roce 2004 indikována léčba DMD (pozn. autora – v ČR je léčba DMD hrazena po první demyelinizační příhodě od roku 2009).

Na jaře roku 2018 se objevila druhá ataka, pacientka pociťovala zvýšenou únavu a začala opět zakopávat, chodila nejistě, měla bolesti

dolních končetin a došlo ke zpomalení chůze. Byla přeléčena intravenózními kortikosteroidy (celkem 5 g methylprednisolonu), ale stav se již plně neupravil, došlo k mírnému zlepšení, ale následně se opět chůze začala pomalu zhoršovat. MR mozku ukázalo progresi demyelinizačních změn (obr. 1).

V lednu 2019 byla poprvé vyšetřena v Centru pro demyelinizační onemocnění v Plzni, objektivně dominovala spastická paraparéza s pravostrannou převahou, imperativní mikce a výrazné postižení zadních provazců míšních (ladička na dolních končetinách distálně 2/8 vpravo, 0/8 vlevo), chůze atakticko-spasticko-paretická s chůzovým intervalem 1000 m. Celkový neurologický deficit odpovídal dle Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3,5. V mozkomíšním moku byl cytologický nálezy v normě, izoelektrická fokusace prokázala deset nekorespondujících oligoklonálních IgG pářů se sérem v alkalické oblasti a byla pozitivní MRZ reakce (X-MO AI (CSQrel.): 0,9; X-RU AI (CSQrel.): 1,8; X-VZV AI (CSQrel.): 1,5).

Vzhledem k minimálnímu léčebnému efektu intravenózních kortikosteroidů, nálezu na MR mozku a pokračující postupné progresi již pacientka v rámci RS dospěla do sekundárně progresivní formy.

V roce 2019 jsme v léčbě SP RS měli k dispozici pouze dva imunosupresivní preparáty s malým efektem, jednalo se o mitoxantron, jehož účinnost byla prokázána v malé studii (Hartung et al., 2002), a cyclophosphamid, který byl podáván na základě empirických zkušeností a malé studie od 80. let 20. století (Hauser et al., 1983).

Rozhodli jsme se podat šest sérií intravenózního cyclophosphamidu (duben – říjen 2019) za kontrol možných nežádoucích účinků, včetně pravidelného urologického vyšetření s provedením ultrasonografie močových cest a cystoskopie močového měchýře v průběhu a po ukončení léčby. Tato léčba bohužel nevedla ke stabilizaci onemocnění a pacientka nadále do listopadu 2019 progredovala se zkrácením chůzového intervalu na 100 m (s doprovodem manžela), což odpovídá EDSS 6,0.

Na kontrole v létě 2020 dochází opět ke zhoršení neurologického deficitu, objektivně je již přítomna triparéza. Kontrolní MR mozku

INZERCE

(obr. 2) prokázalo supratentoriální a infratentoriální progresi demyelinizačních ložisek, která byla přítomna i v krční míše.

V roce 2020 byla schválena historicky první DMD terapie v léčbě SP RS – siponimod. Léčba je v ČR hrazena u pacientů s EDSS 4,0–6,5 a prokázanou progresí disability o minimálně 1 stupeň EDSS se vstupní hodnotou EDSS do 5,5 a o 0,5 stupně u pacientů se vstupní hodnotou nad 5,5. Minimální doba trvání progresu disability je 6 měsíců nezávisle na relapsech a jedná se o aktivní onemocnění, tj. byly přítomny relapsy v předchozích 2 letech před zahájením léčby siponimodem a/nebo je prokázána aktivita na MR mozku (SÚKL 2020).

Před zahájením léčby je nutné stanovit genotyp CYP2C9, dle kterého se indikuje udržovací dávka siponimodu, u naší pacientky byl prokázán genotyp *1/*3, čímž ji řadíme asi k 10 % populace, jimž podáváme udržovací dávku 1 mg denně. Kromě běžné laboratoře (krevní obraz s diferencíálem, biochemické vyšetření) u pacientů zjišťujeme, zda mají protilátky proti VZV, které byly u naší pacientky ověřeny. Při jejich negativitě je indikováno očkování proti VZV před zahájením léčby siponimodem.

Od nasazení léku v říjnu 2020 pravidelně kontrolujeme krevní tlak, jaterní testy, hladinu leukocytů a lymfocytů v krvi, u pacientů dochází k lymfopenii, jež nesmí být nižší než $0,2 \times 10^9/l$ (u naší pacientky 0,3). S odstupem 3–4 měsíců provádíme oční vyšetření k vylou-

čení makulárního edému, který nebyl prokázán. Jednou ročně je vhodné provést screeningové kožní vyšetření k vyloučení kožních nádorů, u blokátorů SP receptorů je zvýšený výskyt hlavně bazaliomu.

V únoru 2021 se stav komplikoval kmenovou atakou (nystagmus, nauzea, kvadruparéza s pravostrannou převahou, chůzový interval 20 m s oporou) s progresí EDSS na 6,5 stupně. Po přeléčení 5 g methylprednisolonu intravenózně se pacientka zlepšila, nyní je spokojená, pokračuje v terapii siponimodem a ujde 200 m s holí (EDSS 6,0).

Diskuze

V léčbě SP RS se zkoušela další různá DMD, avšak ani natalizumab u SP RS účinnost neprokázal (Kapoor et al., 2018). A i cladribin u progresivní RS selhal, ve studii se 159 pacienty bylo zařazeno 70 % pacientů s SP RS a 30 % s primárně progresivní RS (Rice et al., 2000).

U SP RS dochází k útlumu zánětlivé reakce a výrazněji se rozvíjí mozková atrofie a s ní související disability a kognitivní deficit. Proto i vysoce účinné léky používané u relaps-remitentní formy RS selhávají, působí totiž hlavně protizánětlivě.

I u siponimodu je důležité včasné nasazení, kdy se na progresi onemocnění ještě podílí autoimunitní zánět CNS, do indikačních kritérií patří prokázaná zánětlivá aktivita na MR mozku, tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze, a/nebo aktivní

onemocnění s prokázanými relapsy (v průběhu předchozích dvou let před zahájením léčby siponimodem) (SÚKL 2020).

U nemocných se SP RS koreluje narůstající atrofie mozku na zobrazovacích vyšetření s nárůstem disability a se zhoršováním kognitivních funkcí. Léčba siponimodem je spojena s redukcí rozvoje atrofie mozku. Ve studii EXPAND došlo u pacientů léčených siponimodem k úbytku celkového objemu mozkové tkáně pouze o 0,28 % za 12 měsíců, u placebo o 0,46 %. V případech pacientů s aktivním onemocněním prokázala tedy studie EXPAND jak oddálení progresu disability, tak zmírnění mozkové atrofie a s tím související zlepšení kognice, a dále i pokles roční míry relapsů (Kappos et al., 2018).

Závěr

Po schválení léčby siponimodem v České republice mají i pacienti s SP RS šanci na léčbu moderní terapií, která vede k jejich ochraně před budoucí invalidizací. Věříme, že počty pacientů léčených tímto přípravkem budou narůstat a že udržíme jejich disability v mezích, ve kterých budou spokojenější se svou kvalitou života než v dobách dřívějších. Protože se jedná o nový lék, musíme nadále kontrolovat jeho bezpečnost, i když nepředpokládáme výraznější nežádoucí účinky než u fingolimodu, jenž také působí přes receptory pro sfingosin-1-fosfát.

LITERATURA

1. 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(9350): 2018–2025.
2. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med*. 1983; 308(4): 173–180.

3. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cavadini D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018; 17(5): 405–415.
4. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström

E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391(10127):1263–1273.

5. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology*. 2000; 54(5): 1145–1155.
6. SÚKL [online]. 2020–06–30 [cit. 2021–04–28]. Dostupný na www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238786&tab=prices.