

Léčba sekundárně progresivní roztroušené sklerózy siponimodem a příběh z klinické praxe

MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

Siponimod je selektivní agonista podtypů S1P1 a S1P5 receptorů pro sfingosin-1 fosfát. Mechanismus jeho účinku je imunomodulačním prostřednictvím zadržení lymfocytů v uzlinách a neuroprotektivní díky přímému působení na gliové a neuronální buňky CNS. V klinické studii EXPAND prokázal siponimod snížení rizika progresu neurologického deficitu, pokles frekvence relapsů, zlepšení kognitivního výkonu a výrazné snížení tvorby aktivních a nových ložisek na MR oproti placebo. Léčba siponimodem je hrazena dospělým pacientům s prokázanou progresí a klinickou nebo MR aktivitou v sekundárně progresivní fázi RS. Dávka siponimodu musí být redukována při snížené aktivitě enzymu CYP2C9.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, sekundární progres, siponimod, perorální léčba, CYP2C9.

Treatment of secondary progressive multiple sclerosis with siponimod and a case report

Siponimod is a selective modulator of S1P1 and S1P5 subtypes of sphingosin-1 phosphate receptors with dual mechanism of action. It exerts the anti-inflammatory effect by blocking the egress of lymphocytes from the lymph nodes and the neuroprotective effect due to direct interaction with glial and neuronal brain cells. EXPAND clinical trial showed the positive effect of siponimod on the risk of disability progression, number of relapses, cognitive performance and activity and progression on MRI compared to placebo. Siponimod is indicated for the treatment of secondary progressive Multiple Sclerosis with disease progression and clinical or MRI activity, in adults. The dose of siponimod must be reduced in case of decreased CYP2C9 enzyme activity due to genetic polymorphism.

Key words: multiple sclerosis, secondary progressive, siponimod, oral treatment, CYP2C9.

Sekundární progres je forma průběhu roztroušené sklerózy, do které přechází po 15 letech zhruba 50 % pacientů s relaps remitentním průběhem (Scalfari et al., 2014). Toto období je charakterizováno snižováním frekvence relapsů a postupným nárůstem trvalého neurologického deficitu. Léčba sekundárně progresivní RS byla dosud omezena na empirické podávání kortikosteroidů, nescifických perorálních imunosupresiv a intravenózních cytostatik. Prvním perorálním lékem registrovaným k léčbě aktivní sekundárně progresivní RS je siponimod.

Siponimod je selektivní S1P agonista s afinitou k podtypům S1P1 a S1P5 receptorů

pro sfingosin-1 fosfát (Goodman, Anadani et Gerwitz, 2019). Mechanismus jeho účinku v léčbě roztroušené sklerózy je dvojitý. Imunomodulační účinek, který potlačuje zánět v CNS, je zprostředkovánablokováním výstupu lymfocytů z lymfatických uzlin. Pro-remyelinační a neuroprotektivní účinek je umožněn vazbou siponimodu na S1P receptory exprimované na povrchu neuronů a gliových buněk – astrocytů, oligodendrocytů i mikroglie (Behrangi, Firschbach et Kipp, 2019; Kipp, 2020; O'Sullivan et al., 2016). Předpokládá se, že tento přímý účinek siponimodu v CNS má významný podíl na potlačení atrofie mozku, prevenci demyelinizace,

neuronální ztráty a astrogliózy v zánětem postiženém centrálním nervovém systému.

Účinnost a bezpečnost léčby siponimodem byla ověřena ve dvojité slepé placebem kontrolované klinické studii EXPAND, která byla publikována v roce 2018 (Kappos et al., 2018). Do studie bylo zařazeno 1 651 pacientů randomizovaných 2:1, 1 106 pacientů bylo léčeno siponimodem v dávce 2 mg denně a 546 pacientů dostávalo placebo. Základní fáze studie trvala 36 měsíců, po ní následovala otevřená fáze, do které vstoupilo 1 224 pacientů a všichni již byli léčeni siponimodem. Více než polovina zařazených pacientů (56 %) měla pokročilou formu sekundárně progresivní RS.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Veronika Tichá, Ph.D., vticha@post.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30, 120 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 496–500
Článek přijat redakcí: 15. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 17. 6. 2021

Tab. 1. Genotypy a funkční fenotypy CYP2C9

| CYP2C9 genotyp | *1*1 | *1*2 | *2*2 | *1*3 | *2*3 | *3*3 |
|--|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| Kavkazská rasa v % | 66.0 | 15.1 | 9.4 | 6.6 | 1.9 | 0.0 |
| Metabolismus siponimodu | Silní metabolizéři | Silní metabolizéři | Střední metabolizéři | Střední metabolizéři | Slabí metabolizéři | Slabí metabolizéři |
| Nárůst expozice vs. CYP2C9 *1*1 v % ² | - | Není rozdíl | 25 % | 61 % | 91 % | 284 % |

sivní RS s EDSS 6.0–6.5 a dvě třetiny pacientů neměly klinickou aktivitu v posledních dvou letech a tři čtvrtiny pacientů neměly aktivitu na vstupní MR. Léčba siponimodem signifikantně snížila riziko tříměsíční konfirmované progresse disability (o 21 %) oproti placebo, taktéž i riziko 6měsíční konfirmované progresse (o 26 %). Větší efekt byl samozřejmě pozorován u pacientů s aktivní SP RS, kde bylo pozorováno snížení rizika 3měsíční progresse o 31 % a 6měsíční progresse o 37 %. Ve srovnání s placebovou větví klesla roční četnost relapsů na léčbě siponimodem o 55 %. Testování kognitivních funkcí pomocí SDMT (Symbol Digit Modality Test) ukázalo rozdíl v kognitivním výkonu mezi oběma skupinami už od 6. měsíce léčby. V placebové skupině byl pozorován trvale pokles v počtu dosažených bodů v SDMT testu, zatímco pacienti na siponimodu se kontinuálně zlepšovali a po 24 měsících léčby měli v průměru o téměř 2,5 bodu více než ve vstupním testu. Velmi významný byl také efekt na aktivitu na magnetické rezonanci – ve skupině léčené siponimodem se snížil počet gadolinium enhancujících lézí o 85 % oproti placebo a o 80 % také počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí. Siponimod také oddálil progresi EDSS do stupně 7.0, kdy je pacient v zásadě upoután na invalidní vozík, o 4,3 roky oproti placebo.

Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný, očekávané se ve skupině léčené siponimodem vyskytlo více případů hepatopatie (12 % vs. 4 %), hypertenze (12 % vs. 9 %), bradykardie při zahájení léčby (4 % vs. 3 %), makulárního edému a reaktive herpes zoster (2 % vs. 1 %).

V České republice je léčba siponimodem hrazena z veřejného zdravotního pojištění dospělým pacientům s aktivní sekundárně progresivní RS, kteří splňují následující kritéria (Informace o základní úhradě Mayzent):

Vstupní hodnota jejich EDSS je mezi 4 a 6,5, mají prokázanou progresi disability

o minimálně 1 stupeň EDSS při vstupní hodnotě EDSS do 5,5 či o 0,5 stupně při vstupní hodnotě EDSS nad 5,5 a minimální doba trvání progresse disability je 6 měsíců nezávisle na relapsech. Dále musejí mít pacienti aktivní onemocnění s prokázanými relapsy (v průběhu předchozích 2 letech před zahájením léčby siponimodem) nebo zánětlivou aktivitou na MR mozku (tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze). Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více než 1 relaps) je možné přehodnotit průběh nemoci a pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RRRS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více.

Mezi základní kontraindikace léčby patří hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku (lék obsahuje sójový lecitin), syndrom imunodeficiency, PML nebo kryptokoková meningitida v anamnéze, aktivní maligní onemocnění, těžká porucha funkce jater (aktivní hepatitida), těhotenství, kojení a neužívání účinné antikoncepce (SPC Mayzent). Léčbu by neměli dostat pacienti, kteří prodělali během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA) a pacienti se srdečním selháním. Kontraindikována je léčba také u pacientů s A-V blokádou druhého stupně Mobitz II a třetího stupně, sino-atriální srdeční blokádou nebo sick-sinus syndromem v anamnéze, pokud nemají kardiostimulátor. Je potřeba dát pozor na souběžné užívání léků, které ovlivňují aktivitu enzymů CYP2C9 a CYP3A4, k významným inhibitorům patří např. fluconazol, k induktorům karbamazepin a modafinil.

Po zhodnocení indikačních kritérií a kontraindikací je nutné provést genotypizaci enzymu CYP2C9. Siponimod je z velké většiny (79,3 %) metabolizován cestou CYP2C9

Tab. 2. Titrační schéma siponimodu

| Den | *1*1 *1*2 *2*2 *1*3 *2*3 |
|-----------------|--------------------------------------|
| D1 | 0,25 mg |
| D2 | 0,25 mg |
| D3 | 0,5 mg |
| D4 | 0,75 mg |
| D5 | 1,25 mg† |
| Udržovací dávka | 2 mg / denně 1 mg / denně |

a z 18,5 % enzymem CYP3A4. Po perorálním užití siponimodu se vstřebává 91 % dávky, 87 % je eliminováno játry a 4 % ledvinami. Polymorfismus genu pro CYP2C9 vytváří 6 základních genotypů, které vznikají kombinací alel *1 *2 *3. Těchto 6 genotypů se rozděluje do 3 funkčně odlišných fenotypů s různým stupněm metabolizace siponimodu (Tab. 1).

Doporučená udržovací dávka siponimodu u silných metabolizérů a středních s genotypem *2*2 jsou 2 mg denně. Nárůst expozice siponimodu u středních (genotyp *1*3) a slabých (genotyp *2*3) metabolizérů vyžaduje redukci dávky na 1 mg denně a u pacientů s genotypem *3*3 je léčba úplně zakázána. Ačkoliv jsou doporučeny dvě udržovací dávky, titrační schéma při zahajování léčby je pro všechny pacienty stejné (Tab. 2).

Před zahájením léčby siponimodem je potřeba provést vstupní screeningová vyšetření, která zahrnují krevní obraz s diferenciálem (do léčby by měli být zahrnuti pouze pacienti s normální hladinou lymfocytů), jaterní testy, oční vyšetření nebo OCT k záchytu makulárního edému, který je také kontraindikací léčby, dále EKG (kontraindikace byly zmíněny výše) a hladina IgG proti varicella zoster viru. Nepřítomnost ochranné hladiny těchto protilátek vyžaduje očkování proti VZV ještě před zahájením léčby siponimodem. Dále je potřeba kontrola krevního tlaku event. jeho kompenzace před zahájením léčby.

Vlastní zahájení léčby a titrace dávky nevyžaduje EKG monitoraci s několika výjimkami. Šestihodinovou EKG monitoraci tak, jak jsme zvyklí u zahajování léčby fingolimodem, je potřeba provést, pokud má pacient vstupní srdeční frekvenci méně než 55 tepů za minutu, má v anamnéze A-V blokádu I. stupně nebo II. stupně Mobitz I, infarkt

myokardu nebo srdeční selhání. Pokud se během monitorace nově objeví symptomatická bradykardie, A-V blokáda druhého nebo třetího stupně nebo prodloužení QTc intervalu nad 500 ms, je třeba zahájit adekvátní léčbu a pokračovat v monitoraci do odeznění příznaků, event. monitorovat přes noc a po podání druhé dávky. Souběžné užívání léků, které prodlužují QT interval, by mělo být konzultováno s kardiologem. Antiarytmika tříd Ia a III (chinidin, amiodaron) a blokátory vápníkových kanálů by pacient neměl užívat při zahajování léčby siponimodem, betablokátory pouze je-li klidová srdeční frekvence vyšší než 50.

Siponimod má na rozdíl od fingolimodu velmi krátký poločas eliminace (30 hod.), návrat k normálním hodnotám lymfocytů lze očekávat asi do 10 dnů od ukončení léčby. Pokud pacient zapomene užít dávku léku během prvních 6 dnů titrace, musí znovu začít titrovat od začátku s novým titračním balením. Vynechá-li dávku později, užije až další plánovanou dávku a pokud vynechá 4 nebo více po sobě jdoucích denních dávek, musí léčbu siponimodem znovu zahájit novou titrací.

V průběhu léčby se kromě monitorace pacienta z klinického hlediska, tedy účinnosti a výskytu nežádoucích účinků, provádějí pravidelné laboratorní testy zejm. ke kontrole hladin lymfocytů, která musí být nad $0,2 \times 10^9$. Při poklesu pod tuto hodnotu je možné u pacientů užívajících 2 mg denně snížit udržovací dávku na 1 mg denně, u pacientů, kteří již užívají 1 mg denně, je potřeba léčbu ukončit. Zvýšení jaterních testů nad trojnásobek normálních hodnot s příznaky jaterní léze nebo zvýšení nad pětinašobek normálních hodnot je indikací k ukončení léčby. Po 3 měsících léčby by mělo být provedeno kontrolní oční nebo OCT vyšetření k vyloučení nově vzniklého makulárního edému, pravidelně je potřeba kontrolovat krevní tlak a pulz. Doporučeno je také kožní vyšetření každých 6–12 měsíců k časnému zachytu kožních neoplazií.

Kazuistika pacienta léčeného siponimodem

44letý muž přišel poprvé do naší poradny v prosinci roku 1999. V anamnéze měl retro-

bulbární neuritidu vlevo v roce 1991 a poté na konci roku 1995 vpravo. Diagnózu roztroušené sklerózy měl stanovenou na základě vyšetření magnetickou rezonancí v r. 1996, kde byla asi 3–4 drobná hyperintenzní ložiska, kontrolní MR v roce 1998 byla bez progresu. Byl léčen SoluMedrolem v atakách a poté prednisonem, jinou léčbu neměl.

V lednu 2000 měl krátce pobolívání levého oka bez poruchy zraku, ale vzhledem k progresi na kontrolní MR v únoru 2000 a nálezu zánětlivého obrazu v likvoru s 15 oligoklonálními pásy byl přeléčen kúrou 3 g SoluMedrolu s následným taperem Prednisonu a ponecháním dávky 5 mg dlouhodobě. V lednu 2005 prodělal lehkou senzitivní ataku a v červenci 2005 další lehkou ataku s brněním dolních končetin, obě byly léčeny SoluMedrolem. Poté byl pacient zařazen do klinické studie firmy Centocor s monoklonální protilátkou proti IL-12 a IL-23. Léčba probíhala od října 2005 do dubna 2006, pacient byl během této doby stabilizovaný s EDSS 2,0.

Další ataka se objevila v dubnu 2007, Lhermittův příznak, který ustoupil po léčbě kortikosteroidy, a poté v listopadu 2007 lehká senzitivní ataka s brněním pravé nohy, opět s ústupem obtíží po léčbě kortikosteroidy. Na každoročně prováděné MR mozku byl stacionární nález, EDSS se drželo na stupni 2,0.

Dále se pacient rozhodl léčit homeopatiky a nedocházel na kontroly do naší ambulance.

Znovu se dostavil na kontrolu až v listopadu 2019 pro slabost nohou. První příznaky oslabení dolních končetin pociťoval v roce 2016 po delší chůzi, ale vše se upravilo, když se najedl. Od roku 2017 už pozoroval nejen trvalou slabost v dolních končetinách, ale také horší výslovnost a špatnou rovnováhu při chůzi, omezený dosah chůze ale ještě neměl. O rok později ušel maximálně 2 kilometry, na podzim 2019 asi 1 km. Při objektivním vyšetření byla patrná spastická paraparéza, syndrom zadních provazců, kmenová a mozečková symptomatologie. EDSS odpovídalo stupni 4,0. Koncem listopadu prodělal pacient relaps se zhoršením spastické paraparézy a mozečkové symptomatologie, po přeléčení kúrou 5 g SoluMedrolu se zlepšil na EDSS 4,5. Vzhledem k pozvolné progresi neurologického postižení s nárůstem nej-

méně o 2 body v EDSS za poslední 2 roky a aktivitou nemoci (relaps v listopadu 2019) splňoval pacient indikační kritéria pro léčbu aktivní sekundárně progresivní roztroušené sklerózy siponimodem. Po schválení mimořádné úhrady zdravotní pojišťovnou zahájil pacient léčbu titrací dávky siponimodu v červenci 2020. Jeho stav je stabilizovaný, zlepšil se dosah chůze opět na 1 km bez opory, pacient si našel novou práci a dochází na psychoterapii.

Doporučení ohledně výběru vhodného pacienta na léčbu siponimodem

Vlastní několikaleté zkušenosti autorky s léčbou siponimodem se shodují s výsledky klinické studie EXPAND a ukazují, že léčba může u pacientů s aktivní progresivní RS vést k potlačení aktivity nemoci, zastavení nebo zpomalení progresu, a to i u pacientů s pokročilou RS, jak je ostatně patrné i z výsledků studie, kde měla více než polovina pacientů vstupní EDSS 6,0 nebo 6,5. Důvodem této ojedinělé zkušenosti může být duální efekt siponimodu, který kromě protizánětlivého efektu působí přímo na gliové buňky a neurony centrálního nervového systému, kde vykazuje neuroprotektivní a pro-remyelinační účinek.

Jak víme ze zkušeností s léky první a druhé linie u relapsu remitentní formy RS, není žádná léčba účinná u všech indikovaných pacientů, a to můžeme očekávat i v případě siponimodu. Ovšem pokud má pacient aktivní sekundární progresivní formu RS a je ohrožen narůstající invaliditou, ztrátou zaměstnání a soběstačnosti během několika málo let, je terapie siponimodem jistě indikována a při neefektivitě má být nahrazena jinou léčbou. Naopak u pacientů s dlouhodobě dobře stabilizovanou SP RS bez léčby, na minimální kortikoterapii nebo imunosupresi změna na léčbu siponimodem indikována není, protože dosažení lepšího léčebného výsledku není pravděpodobné.

Dlouholeté klinické zkušenosti také potvrzují potřebu zahájit léčbu siponimodem již na začátku sekundární progresu (ideálně ve stupni EDSS 4) tak, aby byla pokročilá fáze nemoci s těžkou invaliditou co nejvíce oddálena nebo k jejímu rozvoji vůbec nedošlo.

INZERCE

LITERATURA

- Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells* 2019; 8(1): 24. doi: 10.3390/cells8010024
- Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Dec; 28(12): 1051–1057. DOI: 10.1080/13543784.2019.1676725
- Informace o základní úhradě LP Mayzent [online]. Dostupné z URL: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238786&tab=prices>.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BA, For RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermerck P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf CH, 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. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 30475–6.
- Kipp M. Does Siponimod Exert Direct Effects in the Central Nervous System? *Cells* 2020; 9(8): 1771. doi: 10.3390/cells9081771.
- Mayzent. Souhrn údajů o přípravku [online]. Dostupné z URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_cs.pdf.
- O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, Dev KK. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 31. doi: 10.1186/s12974-016-0494-x.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumner M, Murraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(1): 67–75. doi: 10.1136/jnnp-2012-304333.