

Strategie zahájení léčby roztroušené sklerózy

MUDr. Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice

Roztroušená skleróza je chronické invalidizující onemocnění centrálního nervového systému se známkami zánětu a neurodegenerace. Léčbu je třeba zahájit krátce po stanovení diagnózy klinicky izolovaného syndromu nebo definitivní roztroušené sklerózy při naplnění požadavku diseminace lézí v čase a prostoru dle McDonaldových diagnostických kritérií. Klinický průběh je heterogenní, a proto je třeba zvážit optimální léčebnou strategii pro konkrétního pacienta. Vždy je vhodné posoudit dostupné prognostické ukazatele a na základě toho rozhodnout, který lék zvolit jako první. U vysoce aktivní formy onemocnění je možné indikovat léčbu indukční. Je třeba zvážit celou řadu dalších okolností, např. rizika léčby, adherenci, plánovanou graviditu a další. Při neefektivitě léčby je třeba včas provést změnu, nejčastěji eskalaci. Léky se srovnatelným efektem je možné zaměnit z důvodu špatné tolerance. Cílem léčby je dosažení stavu NEDA (no evidence of disease activity).

Klíčová slova: roztroušená skleróza, zahájení léčby, eskalace léčby, NEDA.

Strategy initiation of treatment for multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic, disabling disease of the central nervous system with involvement of the inflammation and neurodegeneration. Treatment should be started shortly after the diagnosis of a clinically isolated syndrome or definite multiple sclerosis in the fulfillment of the requirement of dissemination of lesions in time and space according to the McDonald diagnostic criteria. The clinical course is heterogeneous and therefore it is necessary to consider the optimal treatment strategy for a particular patient. It is always appropriate to assess the available prognostic markers, and on this basis decide which medication to choose first. For highly active form of the disease it is possible to indicate an induction therapy. It is necessary to consider a number of other circumstances, e.g. the risk of treatment adherence, planned pregnancy, and others. When treatment is ineffective, therapy must be escalated. Drugs with comparable effect can be reversed due to poor tolerance. The aim of treatment is a state of NEDA (no evident disease activity).

Key words: multiple sclerosis, start of treatment, escalation of treatment, NEDA.

Upozornění

Uvedené informace se nemusí vždy shodovat se současnými úhradovými pravidly platci zdravotního pojištění!

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému, které vede k multifokální demyelinizaci a axonální ztrátě převážně bílé hmoty (Kutzelnigg et al., 2014). Klinická manifestace je heterogenní v závislosti na lokalizaci demyelinizačních lézí. V 60% probíhá onemocnění epizodicky se ob-

jevujícími relapsy a remisemi s kompletní nebo částečnou remisí (relabující remitující RS – RR RS) nebo postupnou progresí klinických příznaků (sekundárně či primárně progresivní RS). První relaps s projevy diseminace v prostoru a čase se označuje jako klinicky izolovaný syndrom (CIS), který přechází do definitivní RS. Nález vícečetných ložisek demyelinizace na magnetické rezonanci (MR) mozku bez doprovodných klinických příznaků je definován jako radiologicky izolovaný syndrom (RIS). Aktivitu onemocnění lze posuzovat dle nálezu na MR jako aktivní nebo neaktivní (Polman et al., 2011; Lublin et al., 2014).

Choroba ústí do ireverzibilního neurologického poškození s různým stupněm invalidity.

Léčba spočívá v ovlivnění relapsů podáváním léků, ovlivňujících průběh onemocnění (disease modifying drugs – DMD) a symptomatických léků. DMD léky, registrované pro dlouhodobou léčbu u RS, jsou interferon beta (IFN- β) 1a a 1b, glatiramer acetát (GA), natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dimethyl-fumarát, alemtuzumab a mitoxantron. Of label lze podávat azathioprin, cyclophosphamid, či jiná imunosupresiva. Léčebným cílem je snížení ročního počtu relapsů (annualised relaps rate – ARR), snížení invalidizace, měřená pomocí



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, Piřha.J@seznam.cz
MS centrum, Neurologické oddělení, KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.,
Duchcovská 53, 415 29 Teplice; Centrum myasthenia gravis, Neurologická klinika
1. LF UK a VFN, Centrum klinických neurověd, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2

Převzato z: Neurol. praxi 2016; 17(4): 236–239

Tab. 1. Ukazatelé nepříznivé prognózy progresu disability u roztroušené sklerózy (podle Giovannoni et al., 2015)

Demografické ukazatelé	Muži Věk nad 40 let
Tíže relapsu	Zvýšení EDSS ≥ 1 stupeň Postižení více než 2 funkčních systémů
Frekvence relapsů	Časté relapsy během prvních 2–5 let Krátký interval mezi relapsy
Typ relapsu	Multifokální symptomatologie Částečné nebo nekompletní zotavení Relaps s motorickým, mozečkovým nebo sfinkterovým postižením Časná postižení kognitivních funkcí
Průběh onemocnění	Rychlá progresie disability (EDSS ≥ 3) během 5 let
MR	Rychlý nárůst počtu a objemu T2 lézí ≥ 2 gadolinem zvýrazněné léze Přítomnost „černých děr“ Časná atrofie Přítomnost infratentoriálních lézí
Likvor	Průkaz 14-3-3 proteinu, Tau proteinu, NFL, IgM OCB, Chitinaze3-like 3 a cystatinu C

MR – magnetická rezonance; EDSS – Expanded Disability Status Scale; NFL – lehké řetězce neurofilament; OCB – oligoclonal bands

EDSS (expanded disability status scale) a ovlivnění parametrů, měřených pomocí MR (počet a objem lézí, léze akumulující gadolinium a atrofii). Pokud se podaří potlačit všechny uvedené parametry, lze naplnit koncept NEDA (no evidence of disease activity) (Giovannoni et al., 2015).

Kdy není nutné léčbu zahajovat

Pro další vývoj onemocnění je rozhodující včasné zahájení léčby. Je však nutné analyzovat klinickou a radiologickou aktivitu a stanovit individuální prognózu onemocnění, která se u nemocných liší. Vždy je třeba zvážit prospěch léčby ve spojení s jejími riziky. V posledních letech je snaha o individualizovaný přístup k léčbě na základě zhodnocení klinických, radiologických, event. i laboratorních parametrů. Ukazatelé nepříznivé prognózy jsou uvedeni v tabule 1.

Léčba DMD se nenasazuje u RIS, takový pacient je v riziku manifestace CIS a je třeba jej monitorovat. V literatuře se lze setkat s názorem, že léčbu není třeba zahájit u nemocných s CIS a příznivými prognostickými ukazateli (Gajofatto et al., 2013). Tento názor je třeba odmítnout vzhledem k tomu, že u nemocných s tzv. příznivou prognózou může dojít kdykoliv k malignímu zvratu. Diskutabilní je

Tab. 2. Klinický efekt a nežádoucí účinky léků, registrovaných u roztroušené sklerózy (podle Confavreux et Vukusic, 2014)

Lék	Indikace	Dávky	Klinický efekt	Nežádoucí účinky
IFN-beta 1b	RR RS; SP RS s relapsy; CIS 1. volba	250 mcg s.c. obden	34% redukce ARR během 2 let (RR RS), 50% redukce rizika konverze do KD RS během 2 let (CIS). Žádný statisticky signifikantní efekt na progresi disability	Flu-like syndrome, reakce v místě injekce; hepatotoxicita, myelotoxicita, autoimunitní thyroditis, mikroangiopatie, epileptické záchvaty (raritně)
IFN-beta 1a	RR RS; CIS 1. volba	30 mcg i.m. jednou týdně	32% redukce ARR (RR RS) 44% redukce rizika konverze do KD RS během 2 let léčby a 51% redukce rizika konverze po 3 letech léčby (CIS). 37% redukce rizika progresie disability po 2 letech léčby	
IFN-beta 1a	RR RS; CIS 1. volba	22/44 mcg s.c. 3x týdně	32% redukce ARR během 2 let (RR RS), 45% redukce rizika konverze do KD RS během 2 let (CIS). 30% redukce rizika of disability během 2 let (RR MS)	
GA	RR RS; CIS 1. volba	40 mg s.c. 3x týdně	34% redukce ARR během 2 let (RR RS), 45% redukce rizika KD RS během 3 let (CIS)	Reakce v místě injekce, postinjekční reakce (flushing, dušnost); kožní nekrózy, anafylaxe (raritně)
Teriflunomid	RR RS; CIS 1. volba	14 mg p.o. denně	31–36% redukce of ARR během 1 a více let. 26%–32% redukce rizika disability během 1 a více let	Myelotoxicita, hepatotoxicita, infekce, periferní neuropatie, pankreatická fibróza, teratogenita (urychlené eliminační postupy)
Dimethyl-fumarát	RR RS 1. volba	240 p.o. 2x denně	44–53% redukce ARR během 2 let. 21–38% redukce rizika disability během 2 let	Lymfopenie, PML (raritně)
Fingolimod	RR RS 2. volba (1. volba v USA)	0,5 mg p.o. denně	48–54% redukce of ARR během 2 let. 30% redukce rizika disability během 2 let	Bradykardie po první dávce, lymfopenie, virové infekce (VZV), makulární edém; hepatotoxicita, hypertenze, kožní malignity, raritní výskyt PML
Natalizumab	RR RS 2. volba	300 mg i.v. každé 4 týdny	68% redukce ARR během 2 let. 42% redukce rizika disability během 2 let	Postinjekční reakce, anafylaxe, infekce, hepatotoxicita, PML
Alemtuzumab	RR RS 2. nebo 3. volba	12 mg/d i.v. 5 dnů, po 1 roce 12 mg/d i.v. 3 dny	49–55% redukce ARR během 2 let ve srovnání s s.c. IFN-beta 1a. 42% redukce rizika disability let ve srovnání s s.c. IFN-beta 1a	Postinjekční reakce, lymfopenie, autoimunitní thyroditis, trombocytopenická purpura, glomerulonefritida
Mitoxantron	RR RS; SP RS; PR RS 2. nebo 3. volba	12 mg/m ² i.v. každé 3 měsíce, nebo 8 mg/m ² i.v. každý měsíc	65% redukce rizika relapsu během 2 let (většinou u RR RS). 66% redukce rizika disability během 2 let (většinou u RR RS)	Myelotoxicita; infekce, kardiotoxicita, akutní leukemie

ARR – annualised relaps rate; CIS – klinicky izolovaný syndrom; IFN – interferon; GA – glatiramer acetát; KD RS – klinicky definitivní roztroušená skleróza; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie; RR RS – relaps remitující roztroušená skleróza; SP RS – sekundárně progredující roztroušená skleróza; PP RS – primárně progredující roztroušená skleróza; VZV – virus varicella zoster

Tab. 3. Riziko progresivní multifokální encefalopatie u pacientů léčených natalizumabem podle protilátkového JCV indexu u pacientů bez předchozí imunosupresivní léčby (podle Plavina et al., 2014)

Protilátkový index	Odhad rizika PML na 1 000 JCV pozitivních pacientů		
	1–24 měsíců (99% CI)	25–48 měsíců (99% CI)	49–72 měsíců (99% CI)
≤0,9	0,1 (0–0,15)	0,3 (0–1,28)	0,4 (0–1,25)
≤1,1	0,1 (0–0,23)	0,7 (0–1,85)	0,7 (0–1,98)
≤1,3	0,1 (0–0,28)	1,0 (0–2,38)	1,2 (0–2,56)
≤1,5	0,1 (0–0,30)	1,2 (0,20–2,61)	1,3 (0,34–2,78)
>1,5	1,0 (0,84–1,07)	8,1 (7,06–8,98)	8,5 (7,71–9,46)

CI – konfidence interval (interval spolehlivosti); JCV – JC virus; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie

otázka nasazení léčby u RS s nízkou klinickou i radiologickou aktivitou. V ČR restriktivní opatření plátců zdravotního pojištění neumožňuje zahájení léčby u nemocných s méně než dvěma relapsy za rok. Léčba není účinná u progresivních forem RS bez známek MR aktivity. Individuálně je nutné posoudit případy mladých žen s důkazy nízké aktivity onemocnění, které bezprostředně plánují těhotenství, a u pacientů s velmi nízkou adhezí k léčbě (Confavreux et Vukusic, 2014).

Kdy léčbu zahájit a jakou léčbu zvolit?

Atrofie mozku v důsledku axonální ztráty je zřejmá již v počátečních fázích onemocnění. Zpoždění diagnózy a zahájení léčby vede k ireverzibilní disabilitě (Goodin et Bates, 2009). V otevřené multicentrické pětileté studii vykazovali pacienti léčení GA signifikantně menší mozkovou atrofii proti těm, kteří zahájili léčbu později (–1,20 % vs. –99 %, $p = 0,029$) (Filippi et al., 2010). Ve studii u pacientů s CIS, kteří měli vysoké riziko vývoje definitivní RS (více než 2 léze na MR mozku, které nekorespondovaly s klinickou symptomatologií), mělo 29 % subjektů kognitivní dysfunkci, po 5 letech byla přítomna již u 54 % (Reuter et al., 2011). Odložení léčby u pacientů s již diagnostikovanou RS má nesmírný dopad na jejich další prognózu. Každý další relaps je spojen s více či méně výrazným ireverzibilním neurologickým deficitem. Ve studii s pacienty s vyšším ARR v prvních 2 letech onemocnění byla zřejmá rychlejší konverze do SP RS ($p=0,003$) a signifikantně vyšší kumulovaná disability ($p<0,002$) (Scalfari et al., 2010).

Zahájení léčby je doporučeno u CIS a u definitivní RS s požadavkem diseminace v čase a prostoru, zpravidla s alespoň jedním relapsem během posledního roku s nižší reziduální disabilitou. Na MR nemusí být známky aktivity. U CIS jsou indikovány IFN-beta, GA

a teriflunomid jako léky 1. volby, u definitivní RS navíc dimethyl fumarát a fingolimod jako léky 1. volby. Léky 1. volby mají nižší až střední účinnost a přijatelný bezpečnostní profil. Který lék zvolit závisí na individuálním zvážení. Např. u mladé ženy, plánující v dohledné době graviditu, je vhodné zvolit GA (Amato et al., 2015), stejně jako u nemocných s jiným autoimunitním onemocněním nebo depresí. GA se též osvědčil u pediatrických pacientů (Narula et al., 2015).

U nemocného s obavou z jehel a u žen, které neplánují graviditu bez rizika hepatální léze je výhodnější teriflunomid s vědomím o něco horšího bezpečnostního profilu.

U pacientů s vyšší klinickou a MR aktivitou (RR RS s alespoň 2 těžkými relapsy a známkami aktivity na MR) je vhodné nasadit léky 2. volby. Tak např. u pacientů bez průkazu protilátek proti JC viru (JCV – John Cunningham virus) je možné zvážit nasazení natalizumabu, zatímco u JCV pozitivních, bez poruch srdečního rytmu, je bezpečnější fingolimod. U vysoce aktivní RS je s úspěchem využíván alemtuzumab. Přehled registrovaných léků, jejich benefit a rizika jsou patrné z tabulky 2.

Kdy léčbu změnit?

Ke změně léčby vede buď nedostatečný efekt, špatná tolerance léčby nebo riziko život ohrožujících komplikací. Na ztrátu léčebné odpovědi lze usuzovat v případech, kdy nedojde k poklesu ARR, zhorší se EDSS nebo se objeví nové léze na MR či dokonce jsou přítomny aktivní léze. V řadě případů lze prokázat neutralizační protilátky proti IFN-β nebo natalizumabu (Sørensen et al., 2010; Lycke, 2015).

Někdy i po zavedení preventivních opatření k zamezení nežádoucích účinků léčby, nedojde k jejich potlačení. Jedná se zejména o lokální kožní reakce u IFN-β nebo GA nebo chřipkových příznaků u IFN-β. Komplikací mohou být i nezvladatelný gastrointestinální dyskomfort při léčbě dimethyl

fumarátem. Ve většině případů, pokud nejsou současně známky vysoké aktivity onemocnění, lze léky vzájemně zaměnit v rámci léků stejné linie.

Mezi život ohrožující komplikace patří PML, jejíž riziko narůstá u pacientů s pozitivními protilátkami proti JC viru (John Cunningham virus) předchozí imunosupresivní léčbou a délkou léčby (Prosperini et al., 2015). Tabulka 3 uvádí riziko PML u pacientů léčených natalizumabem podle protilátkového JCV indexu u pacientů bez předchozí imunosupresivní léčby.

Escalační a indukční léčba

K eskalaci vede nedostatečný efekt předchozí léčby. U definitivní RS se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u které došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RR RS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI, lze v ČR nasadit léčbu tzv. 1.5 linie, tedy fingolimod nebo dimethyl fumarát. Při intoleranci nebo nežádoucích účincích této léčby je možné pacienta převést na léčbu jiným preparátem druhé linie, tedy natalizumabem nebo alemtuzumabem. U vysoce aktivní RS je možné využít indukční léčby, jako léčby 1. volby, spočívající v nasazení co neúčinnější léčby a po dožení stabilizace choroby změnu na léčbu méně účinnou, ale daleko bezpečnější (Lazibat et al., 2014). Tato léčebná strategie však může přinášet i určitá úskalí, např. možnost objevení se „rebound“ fenomenu po ukončení léčby natalizumabem.

Závěr

S narůstajícími terapeutickými možnostmi se u RS nabízí více eventualit, jakou zvolit optimální léčebnou strategii při dodržování farmakovigilance. Ta spočívá ve volbě správné terapie u lékové „naivních“ pacientů, ale i změně léčby z důvodu ztráty účinnosti nebo perzistujících nežádoucích účinků. Rozvoj individualizované personalizované medicíny může více optimalizovat léčebné možnosti ve smyslu nalezení správné léčby pro konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015; 29(3): 207–220.
2. Filippi M, Rocca MA, Perego E. Benefit of early treatment with glatiramer acetate: MRI results from the 5-year prospectively planned follow up in patients with clinically isolated syndrome enrolled in the PreCISe study. Presented at: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Gothenburg, Sweden, October 13–16, 2010.
3. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers*. 2013; 35(6): 687–99.
4. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015; 3(7): 545–55.
5. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(4): 329–333.
6. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122: 343–369.
7. Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clin Ther*. 2012; 34: 341–50.
8. Goodin DS, Bates D. Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode. *Mult Scler*. 2009; 15(10): 1175–1182.
9. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122: 15–58.
10. Lazibat I, Nevajda B, Grahovac G, Brinar VV. Should MS be treated by escalation or induction therapy? *Coll Antropol*. 2014; 38(1): 385–393.
11. 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, Inglesse 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, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83: 278–286.
12. Lycke J. Monoclonal antibody therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiating mechanisms and clinical outcomes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8(6): 274–293.
13. Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(3): 336.
14. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren, Richman S, Pace A, Lee S, Schlain B, Campagnolo D, Belachew S, Ticho B. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014; 76(6): 802–812.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292–302.
16. Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M, Capra R, Buttari F, Gasperini C, Galgani S, Solaro C, Centonze D, Bertolotto A, Pozzilli C, Ghezzi A. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. *Mult Scler*. 2015; 21(13): 1713–1722.
17. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiplesclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(10): 1157–1159.
18. Salfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(7): 1914–1929.
19. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C. EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-β antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 817–827.