

## Manažment liečby pacientov so sekundárnou progresívnou sklerózou multiplex

*MUDr. Hana Mojžišová*

*MUDr. Martin Elišák, Ph. D.*

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

1

Sekundárne progresívna skleróza multiplex (SP SM) je druhou najčastejšou formou SM s prevalenciou 33 – 58/100-tisíc.<sup>7</sup> Zatiaľ čo väčšina pacientov so SM má počas relaps-remitujúcej (RR) fázy len mierne postihnutie,<sup>12</sup> SP fáza je charakterizovaná postupne sa zhoršujúcim ireverzibilným postihnutím. Čas prechodu z RR do SP formy SM je variabilný a neexistuje zhoda o jeho prediktoroch. Variabilný interindividuálny fenotyp SM sa vysvetľuje najmä vplyvmi počas RR fázy, keďže progresia ochorenia je v progresívnej fáze už relatívne homogénna<sup>21</sup> a vo väčšej miere nezávislá od faktorov, ktoré jej rozvoju predchádzali.<sup>4</sup> Zatiaľ čo v posledných desaťročiach boli vďaka lepšiemu pochopeniu mechanizmov rozvoja SM objavené rôzne choroby modifikujúce lieky (DMT), ktoré znižujú závažnosť a frekvenciu nových relapsov a oddiaľujú invaliditu rôznymi imunosupresívnymi/ imunomodulačnými účinkami, terapeutické možnosti dostupné pre progresívnu SM sú obmedzenejšie. Zabrániť alebo aspoň oddialiť prechod do SM je dôležité, ale pri nových možnostiach liečby účinných najmä v skorých štádiách SM je potrebné zväžiť možnosť ovplyvnenia ochorenia aj v skupine pacientov s už rozvinutou SM.

Po 16 rokoch od diagnostikovania RR RS prejde do SP formy 11,3 % pacientov liečených DMT a 36 – 50 % neliečených pacientov.<sup>22</sup> Prechod do SP formy definujeme ako postupné

**Tab. 1:** Diagnostické kritériá sekundárne progresívnej formy sklerózy multiplex (upravené podľa 13)

EDSS $\geq$ 4, postihnutie pyramídového systému $\geq$ 2
Progresia <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDSS + 1 b u pacienta s EDSS <math>\leq</math> 5,5</li> <li>• EDSS + 0,5 b u pacienta s EDSS <math>\geq</math> 6,0</li> </ul>
Potvrdenie trvalej progresie – zvýšenia EDSS trvajúceho najmenej tri mesiace

zhoršovanie neurologického stavu nezávislé od nových lézií na magnetickej rezonancii (MRI) alebo klinických záchvatov. Prechod z RR do SP formy sa nedá presne vymedziť a je postupný. Dokonca aj u pacientov s už definovaným SP (*diagnostické kritériá pozri v tabuľke 1*) sa môžeme stretnúť s klinickou (ataky = relapsy) a/alebo MR aktivitou (nové T2 alebo T1 gadolínium enhancujúce lézie). Aj v skorej fáze SP s aktivitou je stále možné oddialiť invaliditu. Vhodnosť liečby vo včasnom štádiu SP naznačovali už štúdie interferónu- $\beta$  pri SP SM. Európska štúdia preukázala zníženie vzniku nových lézií a relapsov a trojmesačné oddialenie progresie,<sup>1</sup> zatiaľ čo severoamerická štúdia toto pozorovanie nepotvrdila.<sup>18</sup> Porovnanie týchto štúdií odhalilo významné rozdiely v charakteristikách pacientov medzi oboma skupinami – kohorta pacientov v európskej štúdií mala skoršie a aktívnejšie ochorenie ako populácia v severoamerickej štúdií. Aj miera progresie počtu relapsov za rok bola v európskej skupine výrazne vyššia ako v severoamerickej skupine. Všetky tieto faktory naznačujú, že rýchla progresia postihnutia a pretrvávajúca aktivita relapsov môže pomôcť identifikovať pacientov v SP, u ktorých je väčšia pravdepodobnosť, že budú mať z liečby prospech.<sup>8</sup> Z ostatných DMT bol čiastočný účinok popísaný pri ocrelizumabe – v *post hoc* analýze štúdie OPERA sa ukázalo, že významne znižuje kumuláciu postihnutia a trvalú progresiu v porovnaní s IFN- $\beta$ -1a v podskupine pacientov s vyšším rizikom SPMS (východiskové EDSS  $\geq$  4,0 a pyramídové skóre Kurtzkeho funkčných systémov  $\geq$  2).<sup>10</sup> V štúdiách sledujúcich pacientov so SP SM sa ukázalo, že mitoxantrón oddiaľuje invaliditu, ale hlavným obmedzením v klinickej praxi je jeho kardiotoxicita a riziko rozvoja hemoblastózy. V súčasnosti prebieha štúdia účinnosti kladribínu, ktorý je schválený americkou FDA k liečbe aktívnej SP SM. V prípade ostatných liekov podľa odporúčaní Americkej neurologickej asociácie nie je dostatok dôkazov na vydanie špecifických odporúčaní pre a) schopnosť znížiť progresiu (azatioprin,

kortikosteroidy, cyklofosfamid, imunoglobulíny, metotrexát) b) či prejavit' vyššiu účinnosť než placebo (glatirameracetát).<sup>20</sup>

Schválenie siponimodu Európskou liekovou agentúrou znamenalo zmenu v možnostiach liečby pacientov so SP SM. Siponimod je modulátor sfingozín-1-fosfátového (S1P) receptora, ktorý sa selektívne viaže na dva z piatich receptorov, a to S1P<sub>1</sub> a S1P<sub>5</sub>. Keďže siponimod pôsobí ako funkčný antagonist S1P receptora na lymfocytoch, blokuje schopnosť lymfocytov opustiť lymfatické uzliny, čím znižuje recirkuláciu T-buniek cez hematoencefalickú bariéru. Okrem tohto periférneho účinku znížením počtu cirkulujúcich lymfocytov sa preukázal aj účinok na CNS vďaka lokalizácii S1P<sub>1</sub> a S1P<sub>5</sub> na oligodendrocytoch, mikroglíách a neurónoch. Na rozdiel od fingolimodu, ďalšieho S1P modulátoru, ktorý musí byť fosforylovaný, aby sa stal aktívnym, siponimod je aktívny už bez fosforylácie – to môže vysvetľovať, prečo má siponimod väčšiu aktivitu na receptore S1P<sub>5</sub> v CNS a vysvetľuje jeho väčšie účinky na CNS – pacienti so SP SM majú menšiu stratu objemu mozgu, sivej hmoty, talamu a bielej hmoty a tieto účinky korelujú s lepším zachovaním kognitívnych funkcií.<sup>9</sup>

3

Siponimod bol schválený na základe výsledkov štúdie fázy 3 EXPAND, ktorá randomizovala pacientov s EDSS 3 – 6,5 na liečbu siponimodom alebo placebom. Išlo o pacientov s dlhším trvaním SM (priemer 16 rokov, SP forma 6,8 roka), s vyšším vekom (priemer 49 rokov) a ťažším postihnutím (56 % vyžadovalo pomocku pri chôdzi, medián EDSS 6) než je obvyklé v štúdiách skúmajúcich iné DMT. Zahrnutí boli pacienti s aktívnou aj neaktívnou formou SP SM . Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do trojmesačnej potvrdenej progresie postihnutia (definovaný ako zhoršenie EDSS o 1 bod u pacientov s EDSS menej ako 5,5 alebo o 0,5 bodu u pacientov nad 5,5), kde siponimod preukázal 21 % zníženie rizika trojmesačnej potvrdenej progresie postihnutia v porovnaní s placebom vo všeobecnej populácii SP SM a 31 % v populácii aktívnej SP SM. V porovnaní s placebom došlo k 55 % a 46 % zníženiu jednoročnej miery relapsov v celkovej populácii a v populácii aktívnych pacientov so SP SM. U liečených pacientov došlo aj k 85 % zníženiu počtu T1 gadolínium sa sýtiacich lézií a k 80 % zníženiu priemerného počtu T2 nových alebo zväčšujúcich sa lézií.<sup>9</sup>

V praxi sa môžeme stretnúť s pacientmi v incipientnej fáze SP ešte liečenými iným DMT schváleným na RR RS alebo s pacientmi s už diagnostikovanou SP RS bez DMT. Ak predtým neliečený pacient spĺňa indikačné kritériá, pred začatím liečby je potrebné vysadiť všetky imunosupresíva a cytostatiká. Dávka siponimodu sa určuje podľa farmakogenetiky CYP2C9 a pred začatím liečby je tiež potrebné vyhodnotiť krvný obraz s diferenciálom, funkčné testy pečene a sérológiu varicella zoster. U rizikových pacientov s anamnézou uveitídy, diabetom mellitus alebo ochorením sietnice sa pred nasadením odporúča oftalmologické vyšetrenie na vylúčenie makulárneho edému a u pacientov s bradykardiou < 55/min, AV blokádou prvého a druhého stupňa, infarktomyokardu alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze je potrebné kardiologické vyšetrenie a monitorovanie EKG pred a 6 hodín po podaní siponimodu. Opatrnosť a konzultácia s kardiológom je potrebná pri liečbe betablokátormi pre možný aditívny účinok na zníženie srdcovej frekvencie, ale aj s inými antiarytmikami. Siponimod sa metabolizuje cestou CYP2CD a CYP3A4, preto je pri používaní ich inhibítorov alebo induktorov potrebná zvýšená opatrnosť.

4

Ako sa uvádza vyššie, liečba DMT je najúčinnnejšia u mladších osôb s aktívnym ochorením. U pacientov so SP SM s aktivitou a zachovanou schopnosťou chôdze je liečba siponimodom jednoznačne indikovaná. U pacientov so SP SM bez aktivity je pokračovanie v liečbe DMT určených pre RR formu problematickejšie. Na jednej strane je ukončenie liečby DMT pre pacienta psychicky náročný krok – z dotazníka 377 pacientov so stabilnou SM s priemerným vekom 56 rokov len 12 % odpovedalo, že by pravdepodobne alebo veľmi pravdepodobne liečbu ukončilo, pätina si nebola istá a zvyšok by radšej pokračoval v liečbe.<sup>16</sup> Liečba DMT so sebou na druhej strane prináša riziko vedľajších účinkov a finančné náklady. Metaanalýza účinnosti DMT nepreukázala žiadny rozdiel v účinku liečby v porovnaní s placebom u ľudí vo veku 53 rokov a starších s jasným trendom klesajúceho klinického prínosu liečby s vekom.<sup>23</sup> V menšej retrospektívnej štúdii 100 pacientov so SP SM, ktorí prerušili liečbu, sa po prerušení liečby DMT nepozoroval žiadny vplyv na progresiu postihnutia ani na celkovú mieru relapsov – percento pacientov, u ktorých došlo k významnému zvýšeniu skóre EDSS počas troch rokov po prerušení liečby, nebolo vyššie v porovnaní s tromi rokmi pred prerušením liečby, ale výskyt relapsu

po prerušení liečby vyvolal u piatich pacientov ireverzibilné zvýšenie skóre EDSS potvrdené v priebehu šiestich mesiacov.<sup>2</sup> Je potrebné brať do úvahy rozsah sledovaných parametrov, nielen celkové EDSS. Aj pri SP SM bol popísaný pozitívny účinok na kogníciu preukázaný u siponimodu oproti placebo<sup>14</sup> alebo u mitoxantrónu oproti kortikosteroidom.<sup>11</sup>

Preto sa vysadenie DMT podľa súčasných poznatkov nemôže považovať za úplne bezpečné. Ak je pomer prínosu a rizika z pohľadu ošetrojúceho lekára v prospech ukončenia liečby a pacient je napriek edukácii motivovaný ukončiť liečbu, sú potrebné pravidelné klinické a MR kontroly s intervenciou v prípade dôkazu reaktivity ochorenia.

Cieľom liečby SP SM by malo byť nielen oddialenie alebo zmiernenie progresie, ale aj liečba často zanedbávaných symptómov, ako sú afektívne poruchy a kognícia.<sup>17</sup> Okrem nevyhnutnej multidisciplinárnej starostlivosti (rehabilitačnej, urologickej, psychologickej atď.) o pacientov so SP SM by mali lekári starajúci sa o týchto pacientov aktívne vyhľadávať aj iné možné príčiny zhoršovania postihnutia. Celková dekonícia významne ovplyvňuje postihnutie. U pacientov s progresívnou SM sa aeróbny tréning spája so zlepšením schopnosti chôdze, znížením depresívnych symptómov a únavy a zlepšením viacerých oblastí kognitívnych funkcií<sup>3</sup> a už 30 minút tréningu trikrát týždenne počas 12 týždňov viedlo k významnému zlepšeniu kvality života a zníženiu únavy.<sup>19</sup> Ďalším možným sprievodným zdravotným problémom je podvýživa, najmä nedostatok vitamínu B12, vitamínu E a medi.<sup>24</sup>

Pacienti s progresívnou SM predstavujú zraniteľnú podskupinu, čo sa týka infekčných komplikácií, vzhľadom na ich zvyčajne vyšší vek a z toho vyplývajúce vyššie riziko komorbidity a výraznejšieho stupňa postihnutia. Infekcie, ktoré boli pozorované počas liečby modulátormi S1P, zahŕňajú herpetické infekcie, infekcie dolných dýchacích ciest a veľmi zriedkavo progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML).<sup>6</sup> Pred začatím liečby siponimodom je nevyhnutné testovanie na prítomnosť protilátok proti varicella zoster a v prípade negatívnych IgG preočkovanie. Monitorovanie hodnôt lymfocytov je nevyhnutné v rámci prevencie závažných infekcií. Absolútny počet lymfocytov  $< 0,2 \times 10^9/l$

musí viesť k zníženiu dávky na 1 mg. Absolútny počet lymfocytov  $< 0,2 \times 10^9/l$  u pacienta, ktorý už užíva siponimod 1 mg, musí viesť k prerušeniu liečby siponimodom až do dosiahnutia hladiny  $0,6 \times 10^9/l$ , keď sa môže zväziť opätovné začatie liečby siponimodom.

Najúčinnejšou metódou prevencie infekčných komplikácií je očkovanie, ktoré je však u pacientov s SM kontroverznou témou. Hoci viaceré štúdie nepreukázali zvýšené riziko exacerbácie SM po očkovaní proti hepatitíde B, tetanu, kliešťovej encefalitíde alebo chrípke,<sup>15</sup> niektorí autori sa ďalej obávajú, že očkovanie môže zhoršiť závažnosť relapsu.<sup>5</sup> Pacienti so SP SM predstavujú skupinu, u ktorej by sa očkovanie malo aktívne zväziť – ide zväčša o pacientov s ťažším postihnutím, vyšším vekom, a teda častejšími komorbiditami a zväčša o pacientov bez pretrvávajúcej aktivity SM. Pred prípadnou eskaláciou/nasadením imunosupresívnej liečby treba vziať do úvahy aj riziko oportúnnych infekcií. Pri niektorých typoch imunosupresívnej liečby (vrátane modulátorov S1P receptorov) sú živé oslabené vakcíny plne kontraindikované z dôvodu rizika infekcie prenášanej vakcínou a imunitná odpoveď na vakcínu môže byť nižšia.

### Literatúra

1. Andersen, O. et al. (2004) 'Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(5), pp. 706–710.
2. Bonenfant, J. et al. (2017) 'Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis?', *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 24(2), pp. 237–244.
3. Briken, S. et al. (2014) 'Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial', *Multiple Sclerosis Journal*, pp. 382–390. doi: 10.1177/1352458513507358.
4. Confavreux, C., Vukusic, S. and Adeleine, P. (2003) 'Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process', *Brain: a journal of neurology*, 126(Pt 4), pp. 770–782.
5. Farez, M. F. et al. (2019) 'Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology*, 93(13), pp. 584–594.

6. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Current opinion in neurology*. 2018;31(3):233-243
7. Chataway, J. et al. (2021) 'Secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review of costs and health state utilities', *Current Medical Research and Opinion*, pp. 995–1004. doi: 10.1080/03007995.2021.1904860.
8. Kappos, L. et al. (2004) 'Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials', *Neurology*, pp. 1779–1787. doi: 10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f.
9. Kappos, L. et al. (2018) 'Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study', *The Lancet*, 391(10127), pp. 1263–1273.
10. Kappos, L. (no date) 'Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis'. doi: 10.26226/morressier.59a3eda8d462b8028d8952ea.
11. Kinner M, et al. Immunotherapy Improves Cognitive Function in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2016;22(12):1019-1022.
12. Kremenchutzky, M. et al. (2006) 'The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease', *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 3), pp. 584–594.
13. Lorscheider J, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 2016;139(9):2395-2405.
14. Leavitt, V. M. and Rocca, M. (2021) 'Siponimod for Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis', *Neurology*, pp. 91–92. doi: 10.1212/wnl.00000000000011279.
15. Mailand, M. T. and Frederiksen, J. L. (2017) 'Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review', *Journal of neurology*, 264(6), pp. 1035–1050.
16. McGinley, M. P. et al. (2020) 'Perspectives of individuals with multiple sclerosis on discontinuation of disease-modifying therapies', *Multiple sclerosis*, 26(12), pp. 1581–1589.
17. Members of the MS in the 21st Century Steering Group: et al. Unmet needs, burden of treatment, and patient engagement in multiple sclerosis: A combined perspective from the MS in the 21st Century Steering Group. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;19:153-160.
18. Panitch, H. et al. (2004) 'Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study', *Neurology*, 63(10), pp. 1788–1795.
19. Pilutti, L. A. et al. (2016) 'Exercise Training in Progressive Multiple Sclerosis: A Comparison of Recumbent Stepping and Body Weight-Supported Treadmill Training', *International journal of MS care*, 18(5), pp. 221–229
20. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019:112-112.
21. Tremlett, H. et al. (2009) 'Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities', *Journal of neurology*, 256(3), pp. 374–381.

22. University of California, San Francisco MS-EPIC Team: et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*. 2016;80(4):499-510.
23. Weideman, A. M. et al. (2017) 'Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments', *Frontiers in neurology*, 8, p. 577.
24. Willis MA, Fox RJ. Progressive Multiple Sclerosis. *CONTINUUM:Lifelong Learning in Neurology*. 2016:785-798.