

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza: terapeutický nihilismus nebo aktivní přístup?

MUDr. Jiří Piřha

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

U sekundárně progresivní roztroušené sklerózy (SPRS) nelze dosáhnout tak přesvědčivých léčebných úspěchů jako u relabující formy onemocnění. Rychlé zahájení účinné léčby v časných fázích onemocnění však nepochybně zpomaluje rozvoj sekundární progresy. U aktivní SPRS je možné využít imunosupresivní potenciál mitoxantronu, cyklofosfamidu event. vysokých dávek methylprednisolonu a intravenózního imunoglobulinu. Prvním schváleným lékem, v indikaci SPRS, u kterého bylo prokázáno zpomalení klinicky potvrzené progresy, je siponimod. Ve stadiu klinických zkoušek jsou další léky s převážně neuroprotektivním efektem.

Klíčová slova: sekundárně progresivní roztroušená skleróza, terapie, siponimod, neuroprotektce.

Secondary progressive multiple sclerosis: therapeutic nihilism or active approach?

In secondary progressive multiple sclerosis (SPRS), such convincing therapeutic successes cannot be achieved as in relapsing disease. However, rapid initiation of effective treatment in the early stages of the disease slows the development of secondary progression. In active SPRS we use the immunosuppressive potential of mitoxantrone, cyclophosphamide eventually high doses of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. Siponimod is the first approved drug in the SPRS indication, which has been shown to slow clinically confirmed progression. At the stage of clinical trials, other drugs are predominantly neuroprotective.

Key words: secondary progressive multiple sclerosis, therapy, siponimod, neuroprotection.

Úvod

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (SPRS) se rozvíjí po 15–20 letech u 80 % případů relabující remitující RS (RRRS). SPRS je charakterizována postupně narůstající disabilitou bez tendence k úpravě. U některých pacientů lze pozorovat sporadické relapsy. Podle Lublina lze fenotypy progresivní RS dělit na aktivní s progresí, aktivní bez progresy, neaktivní s progresí a neaktivní bez progresy (Lublin et al., 2014). Původní představy o převaze autoimunitního zánětu v časných fázích onemocnění a neurodegenerace ve fázích pokročilejších byly překonány. Zánětlivé a degenerativní pochody probíhají paralelně. Důsledkem těchto dějů je demyelinizace a atrofie, která je patrná velmi záhy. Autoimunitní zánět je sice částečně

kompartmentalizovaný uzavřením hematoencefalické bariéry, ale prokazatelný i v sekundární fázi onemocnění. Část demyelinizačních ložisek zachovává zánětlivý lem, obsahující aktivovanou mikroglii, která se podílí prostřednictvím toxinů na ničení okolní tkáně. Na meningách a ve Virchowových-Robinových prostorech se nacházejí shluky zánětlivých buněk, připomínajících sekundární lymfatické folikuly. Na imunopatogenezi SPRS se podílí celá řada dalších mechanismů, např. poškození mitochondrií s energetickým selháváním a delecí mitochondriální DNA, oxidační stres, glutamátová cytotoxicita, akumulace železa v tkáni CNS, porucha axonálního transportu s redistribucí Na^+ kanálů podél demyelinizovaného axonu a intraaxonální influx Ca^{2+} (Mahad et al., 2015).

Prevence rozvoje sekundární progresy

Ukazuje se, že nejdůležitějším terapeutickým opatřením k prevenci či oddálení rozvoje SPRS je včasné nasazení léků ovlivňujících průběh onemocnění (disease modifying drugs – DMD). Analýza dat 1 555 pacientů z MSBase registru léčených glatiramer acetátem (GA), interferonem beta (IFN β), fingolimodem, alemtuzumabem nebo natalizumabem prokázala, že pacienti, kteří byli nejprve léčeni GA nebo IFN β , měli nižší riziko konverze do SPRS než neléčení nemocní. Počáteční léčba fingolimodem, alemtuzumabem nebo natalizumabem byla spojena s nižším rizikem přechodu do SPRS než počáteční léčba GA nebo IFN β . Pravděpodobnost rozvoje progresy se snížila,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z.
Duchcovská 53, 415 28 Teplice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(6): 439–442
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2019

pokud byla terapie GA nebo IFN β zahájena během pěti let od nástupu onemocnění oproti pozdějšímu, stejně tak pokud byl GA nebo IFN β eskalován na fingolimod, alemtuzumab nebo natalizumab během pěti let oproti odložené eskalaci (Brown et al., 2019).

Současné léčebné možnosti

Žádný z dostupných DMD neovlivní průběh pokročilé SPRS (její neaktivní, progredující formy, např. u pacientů s vyšším stupněm EDSS než 5,5–6,0), i když u počínající konverze z RRRS do SPRS lze zaznamenat potlačení doznívajícího zánětu a zpomalení klinické progresy (Veugelers et al., 2009). Z dosud testovaných léků byla u SPRS ověřena účinnost u siponimodu, částečně u mitoxantronu, cyklofosfamidů, kortikosteroidů a intravenózního imunoglobulinu. Další léky jsou ve fázi klinických zkoušek.

Siponimod

Studie EXPAND zkoumala klinickou účinnost a bezpečnost siponimodu, selektivního modulatoru receptoru sфинgosin1-fosfátu1,5 (S1P) u 1 645 pacientů se SPRS s EDSS (Expanded Disability Status Scale score) 3,0–6,5. Průměrná doba trvání RS při vstupu do studie byla 16,8 let; průměrný čas do konverze SPRS byl 3,8 roku; 64 % subjektů nemělo relaps v předchozích dvou letech a 56 % potřebovalo pomoc při chůzi. Pacienti ve věku 18–60 let byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání perorálního siponimodu jednou denně 2 mg nebo placebo po dobu až tří let nebo do výskytu potvrzené progresy invalidity. Poměr potvrzené progresy onemocnění během tří měsíců byl 26 % u siponimodu oproti 32 % u placebo (poměr rizika 0,79). Nežádoucí účinky se vyskytly u 975 (89 %) z 1 099 pacientů léčených siponimodem oproti 445 (82 %) u 546 pacientů, kteří dostávali placebo. Šlo o lymfopenii, zvýšení jaterních enzymů, bradykardii při první dávce, makulární edém a reaktivaci VZV. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 197 (18 %) pacientů ve skupině se siponimodem proti 83 (15 %) pacientů ve skupině s placebem. Dávka siponimodu byla při zahájení léčby titrována, což zmírňovalo nežádoucí účinky první dávky (Kappos et al., 2018). Siponimod byl schválen k léčbě aktivní SPRS (ale i v indikaci klinicky izolovaného syndromu a relaps remitující RS) regulačními úřady v USA v březnu 2019. V Evropě lze jeho schválení očekávat v nejbližší době.

Mitoxantron

Účinnost mitoxantronu u RS byla sledována ve studii MIMS (Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study), která sledovala 194 pacientů s vysoce aktivní RRRS nebo SPRS. Pacientům byl podáván mitoxantron buď v dávce 5 nebo 12 mg/m² každé tři měsíce po dobu dvou let. Primárním cílem byla změna EDSS, dosah chůze, počet relapsů a čas do prvního léčeného relapsu. Studie prokázala, že u pacientů se SPRS došlo ve sledovaném období k poklesu progresy disability o 84 % ve skupině léčených dávkou 12 mg/m². Kumulativní dávky nesmí překročit 140 mg/m² povrchu těla. Léčba mitoxantronem je spojena s rizikem kardiotoxicity, proto je před, během léčby i po ní nutné sledovat ejekční frakci, která nesmí klesnout pod 65 %. Po ukončení léčby je nutné u pacientů zavést onkologické sledování. Akutní leukemie se vyskytuje v následujících letech u 1 z 333 pacientů léčených mitoxantronem v celkové dávce přesahující 60 mg a je u 25 % pacientů fatální (Hartung et al., 2002).

Cyklofosfamid

Effekt cyklofosfamidů (CPA) byl prokázán v časnějších fázích SPRS v několika studiích, buď oproti placebo, v kombinaci s IFN β nebo ve srovnání s mitoxantronem (Zipoli et al., 2008). Recentní randomizovaná, dvojitě zaslepená studie srovnávala dvě paralelní skupiny. Pacienti SPRS se zdokumentovaným zhoršením skóre EDSS během posledního roku a skórem EDSS mezi 4,0 a 6,5 byli léčeni buď CPA 750 mg/m² nebo methylprednisolonem (MP) v dávce 1 g každé čtyři týdny po dobu jednoho roku a každých osm týdnů pro druhý rok. Primárním cílovým ukazatelem byl čas do zhoršení EDSS, který byl potvrzen o šestnáct týdnů později a analyzován pomocí modelu Cox. Ačkoli primární cíl studie nebyl naplněn, sekundární analýza naznačovala, že CPA snižuje riziko progresy u SPMS. Jeho použití může být omezeno nízkou snášenlivostí (Brochet et al., 2017). CPA se podává off label dle Harvardského schématu v dávce 800 mg/m² intravenózně, většinou v kombinaci s methylprednisolonem ve 4–8týdenních intervalech za kontrol počtu leukocytů (optimální počet je 1 500–2 000/mm³) (Weiner et al., 2002). Jeho aplikace je spojena s rizikem hemoragické cystitidy, alopecie, infertility a indukovaných malignit.

Perorální imunosupresiva

U perorálních imunosupresiv jsou k dispozici malé, otevřené studie, které prokazují částečný efekt, zejména na zpomalení disability v časných fázích SPRS (Stankiewicz et al., 2013). S azathioprinem proběhlo několik studií a jedna metaanalýza, která neprokázala významný efekt ve zpomalení klinické progresy. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly mírné gastrointestinální obtíže (Casetta et al., 2009). Bezpečnost a účinnost nízké dávky methotrexátu (7,5 mg/týden) byla sledována u 16 subjektů se SPRS, přičemž u poloviny z nich došlo k mírnému zpomalení progresy EDSS. U dvou pacientů došlo k lehkému zvýšení jaterních testů a u dalších dvou k manifestaci herpes zoster. Lék může být použit v kombinaci s pulzním podáváním kortikosteroidů (Lugaresi et al., 2001). U 64 nemocných byl podáván mykofenolát mofetyl po dobu nejméně jednoho roku v dávce 4 g/den. Byla pozorována redukce ročního počtu relapsů, ale nedošlo k ovlivnění progresy nemoci. Nebyly referovány závažné nežádoucí účinky (Fakih et al., 20018).

Kortikosteroidy

V otevřené studii fáze IIa 15 primárních progresivních a 15 sekundárních progresivních pacientů podstoupilo perorální léčbu pulzy methylprednisolonu v dávce 500 mg jednou měsíčně po dobu 60 týdnů. Primárním cílem byly změny koncentrací osteopontinu v mozkomíšním moku. Z výsledků rozsáhlé metaanalýzy vyplývá, že u pacientů s RS lze prokázat v likvoru i periferní krvi zvýšené hladiny osteopontinu, který se ukazuje jako slibný a validovaný biomarker aktivity onemocnění (Agah et al., 2018). Sekundárními cíly byly další biomarkery zánětu, axonálního poškození a demyelinizace, klinické skóre a změny na magnetické rezonanci mozku (MR). Nebyla nalezena žádná změna v koncentraci osteopontinu v mozkomíšním moku, bylo však zřejmé významné zlepšení klinických skóre včetně zpomalení disability a nálezů na MR mozku (Ratzer et al., 2016).

Intravenózní imunoglobulin

Účinnost IVIG byla zkoušena u 318 pacientů s klinicky aktivní SPRS v dávce 1 g/kg hmotnosti každé čtyři týdny po dobu 26 měsíců. Studie neprokázala zpomalení progresy EDSS (Expanded Disability Status Scale), roční počet relapsů, ani snížení počtu a objemu lézí na MR mozku (Hommes et al., 2004). Jiná studie (Pöhlau

et al., 2007) sledovala efekt IVIG na ovlivnění PPRS a SPRS. 231 pacientů (PPRS, $n=34$, SPRS, $n=197$) bylo náhodně rozděleno do skupiny léčené IVIG v dávce 0,4 g/měsíc nebo placebem po dobu 24 měsíců. Primárními cílovými body byly doba do trvalé progresse onemocnění, definovaná jako zhoršení EDSS, trvající po dobu tří měsíců a zlepšení neurologického nálezu, definovaného jako nejlepší dosažené EDSS. Sekundárními cílovými body byly podíl pacientů s postupnou progresí, četnost relapsů, hodnocení jemných motorických schopností, nález na zrakových evokovaných potenciálech, nové kontrastní léze na magnetické rezonanci mozku, deprese a kvalita života. Analýza všech pacientů léčených IVIG ukázala, že průměrná doba do prodloužení progresse byla 74 týdnů ve srovnání s 62 týdny ve skupině s placebem ($P=0,0406$). U analýzy pacientů se SPRS doba do dosažení trvalé progresse byla také delší u skupiny léčené IVIG, ale rozdíl proti placebo nebyl statisticky významný. U všech léčených nemocných léčba IVIG prodloužila dobu do trvalé progresse o 13 týdnů ($P=0,0396$). Pouze pacienti s PPRS vykazovali mírně příznivý účinek IVIG na nejlepší dosažené EDSS. V celé skupině bylo u léčených pacientů méně pacientů s trvalou progresí než

ve skupině s placebem ($P=0,028$). Rozdíl byl statisticky významný u PPMS ($P=0,016$), ale ne u pacientů s SPMS. Měsíční infuze IVIG mohou oddálit progresi pacientů s PPRS, ale jen částečně se SPRS.

Symptomatické terapie

Nedílnou součástí managementu SPRS je symptomatická léčba k ovlivnění spasticity, zlepšení dosahu chůze, bolestí, sfinkterových a sexuálních funkcí, deprese apod. Mezi nefarmakologické postupy patří fyzioterapie, ergoterapie a používání některých kompenzačních pomůcek.

Perspektivy

V klinických studiích probíhá ověřování účinnosti různých léčiv, převážně s neuroprotektivním efektem. Jde např. o antioxidanty (idebenon), inhibitory tyrosinkinázy (masitinib), statiny a další možné neuroprotektivní látky (amilorid, riluzol, fluoxetin, oxkarbazepin), lithium, inhibitory fosfodiesterázy (ibudilast), antagonisté NMDA a AMPA/kainátových receptorů a blokátory sodíkových kanálů safinamide a flecainide, hormonální terapie (adrenokortikotropní hormon a erythropoetin), očkovací peptidový receptor pro T-buňky (NeuroVax), autologní imunotera-

pie T-buněk (Tcelna); MIS416 (mikropartikulární modifikátor imunitní odpovědi), antagonisty domperidonu (domperidon) a doplňky výživy, včetně kyseliny lipové, biotinu a dalších (Shirani et al., 2016). Podrobný přehled těchto látek přesahuje rámec tohoto sdělení.

Vzhledem k probíhajícím a plánovaným iniciativám v oblasti klinických hodnocení a aktuálnímu zaměření globálních výzkumných aktivit se zdá, že budoucí vyhlídky na vývoj cílených terapeutik zaměřených na snížení zdravotního postižení u progresivních forem RS mohou být slibné (Shirani et al., 2016).

Závěr

Přesto, že léčebné možnosti u SPRS jsou omezené, u její aktivní formy je možné ovlivnit progresi onemocnění imunomodulační, či immunosupresivní léčbou. Vedle již využívané rehabilitace a symptomatické terapie se do budoucna nabízí kombinace s neuroprotekcí. Terapeutickým imperativem zůstává včasné nasazení léků DMD, co nejdříve po stanovení diagnózy. Za předpokladu, že je iniciální terapie účinná a bezpečná, lze očekávat oddálení nevratného neurologického postižení.

LITERATURA

- Agah E, Zardoui A, Saghaizadeh A, Ahmadi M, Tafakhori A, Rezaei N. Osteopontin (OPN) as a CSF and blood biomarker for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190252.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, Girard M, Duquette P, Trojano M, Lugaresi A, Bergamaschi R, Grammond P, Alroughani R, Hupperts R, McCombe P, Van Pesch V, Sola P, Ferraro D, Grand'Maison F, Terzi M, Lechner-Scott J, Flechter S, Sles M, Shaygannejad V, Pucci E, Granella F, Jokubaitis V, Willis M, Rice C, Scolding N, Wilkins A, Pearson OR, Ziemssen T, Hutchinson M, Harding K, Jones J, McGuigan C, Butzkueven H, Kalincik T, Robertson N; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* 2019; 321(2): 175–187.
- Brochet B, Deloire MS, Perez P, Loock T, Baschet L, Debouverie M, Pittion S, Ouallet JC, Clavelou P, de Sèze J, Collongues N, Vermersch P, Zéphir H, Castelnovo G, Labauge P, Lebrun C, Cohen M, Ruet A; PROMESS study investigators. Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0168834.
- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(2): 131–132.
- Fakih R, Matelli M, Chitnis T, Stankiewicz JM. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2018; 265(11): 2688–2694.
- 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.
- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O, Pozzilli C, O'Connor P. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149–1156.
- 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.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen 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(3): 278–286.
- Lugaresi A, Caporale C, Farina D, Marzoli F, Bonanni L, Muraro PA, De Luca G, Iarlori C, Gambi D. Low-dose oral methotrexate treatment in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001; 22(2): 209–210.
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 183–193.

- Pöhlau D, Przüntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, Heesen C, Späth P, Andresen I. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler*. 2007; 13(9): 1107–1117.
- Ratzler R, Iversen P, Börnsen L, Dyrbjerg TB, Romme Christensen J, Ammitzbøll C, Madsen CG, Garde E, Lyksborg M, Andersen B, Hyldstrup L, Sørensen PS, Siebner HR, Sellebjerg F. Monthly oral methylprednisolone pulse treatment in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 22(7): 926–934.
- Shirani A, Okuda DT, Stüve O. Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2016; 13(1): 58–69.
- Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013; 10(1): 77–88.
- Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG, Stadnyk K, Sketris IS, Murray TJ, Bhan V. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler*. 2009; 15(11): 1286–1294.
- Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler* 2002; 8: 142–154.
- Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci*. 2008; 266(1–2): 25–30.