

Praktické aspekty selektivní rekonstituce imunitního systému v léčbě roztroušené sklerózy

V rámci 33. českého a slovenského neurologického sjezdu, který proběhl na konci listopadu 2019 v Praze, měli účastníci možnost poslechnout si přednášku zaměřenou na mechanismus účinku perorálního kladribinu (Mavenclad®, Merck KGaA) v léčbě roztroušené sklerózy (RS). Prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D., z Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně se věnoval vlivu choroby modifikujících léků na buňky imunitního systému. Ukázal, že podání pulzů perorálního kladribinu vede k selektivnímu přechodnému mírnému až střednímu poklesu počtu B a T lymfocytů, aniž by výrazně ovlivnil počty buněk zodpovědných za vrozenou imunitu. To může být vysvětlením absence zvýšeného rizika bakteriálních infekcí při jeho podávání. Po iniciálním poklesu lymfocytů nastává jejich postupná obnova a dochází k tzv. imunorekonstituci. Z pohledu dynamiky populace lymfocytů jde o stav obdobný autologní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT). Při klinickém rozhodování o očkování pacientů s RS léčených kladribinem proto navrhuje vycházet z doporučení právě pro pacienty po HSCT.

Roztroušená skleróza, její léčba a imunitní systém

Roztroušená skleróza je chronické závažné autoimunitní onemocnění. Na jejím rozvoji se podílí imunitní systém. Přirozená a adaptivní imunita zajišťuje u každého jedince odpověď na bakteriální i houbové patogeny, destrukci buněk napadených viry a nádorových buněk a také odpověď na očkování. Vzhledem k existenci hematoencefalické bariéry (HEB) se odlišují složky imunitního systému na periférii a v centrálním nervovém systému (CNS). Zánět CNS a odbourávání myelinu při RS mají na svědomí lymfocyty a jimi vyplavované cytokiny, které přestupují přes HEB. Všechny složky imunitního systému ale tvoří komplexní provázanou síť se vzájemnou regulací mezi buňkami.

Přípravky používané v léčbě RS snižují počet paměťových B lymfocytů v krvi a jejich dostupnost pro vstup do CNS. Některé vedou také k poklesu paměťových T lymfocytů. Navozují tedy sekundární imunodeficienci. Švédská studie publikovaná v roce 2019 ukázala, že léčba RS je obecně spojena se zvýšeným rizikem infekcí. Nejvyšší výskyt závažných infekcí byl zjištěn při off-label podávání rituximabu (Luna et al., 2019).

Přechodný selektivní vliv kladribinu na buňky imunitního systému

Studie věnovaná účinkům kladribinu na jednotlivé subtypy lymfocytů u pacientů s RS potvrdila, že kladribin vede během prvních měsíců léčby k poklesu T i B lymfocytů s následnou obnovou aktivity imunitního systému. Počet lymfocytů při léčbě kladribinem neklesá pod kritickou hladinu ($1 \times 10^9/l$) (Stuve et al., 2019). Pomocí průtokové cytometrie byl při zahájení léčby kladribinem prokázán především pokles B lymfocytů (CD19+), pomocných T lymfocytů (CD4+), cytotoxických T lymfocytů (CD8+), paměťových Th lymfocytů (CD4+/CD45RO+) a regulačních T lymfocytů (CD4+) (Stuve et al., 2019). Účinek kladribinu je cílený především na populaci CD4+ a CD8+ T lymfocytů a téměř nepostihuje buňky jiných orgánů (Baker et al., 2019). Po iniciálním poklesu nastává postupná obnova těchto buněk. Počet B lymfocytů se normalizuje a dochází rovněž k postupné repopulaci CD4+ a CD8+ T lymfocytů (obrázek 1) (Comi et al., 2019). Tím je dosaženo imunorekonstituce s možností snížení počtu autoreaktivních buněk. Ostatní krevní buňky včetně buněk zajišťujících přirozenou imunitu (erytrocyty, trombocyty,

monocyty, neutrofilní leukocyty) jsou ovlivněny minimálně (obrázek 2) (Sørensen, 2017; Giovannoni et al., 2010).

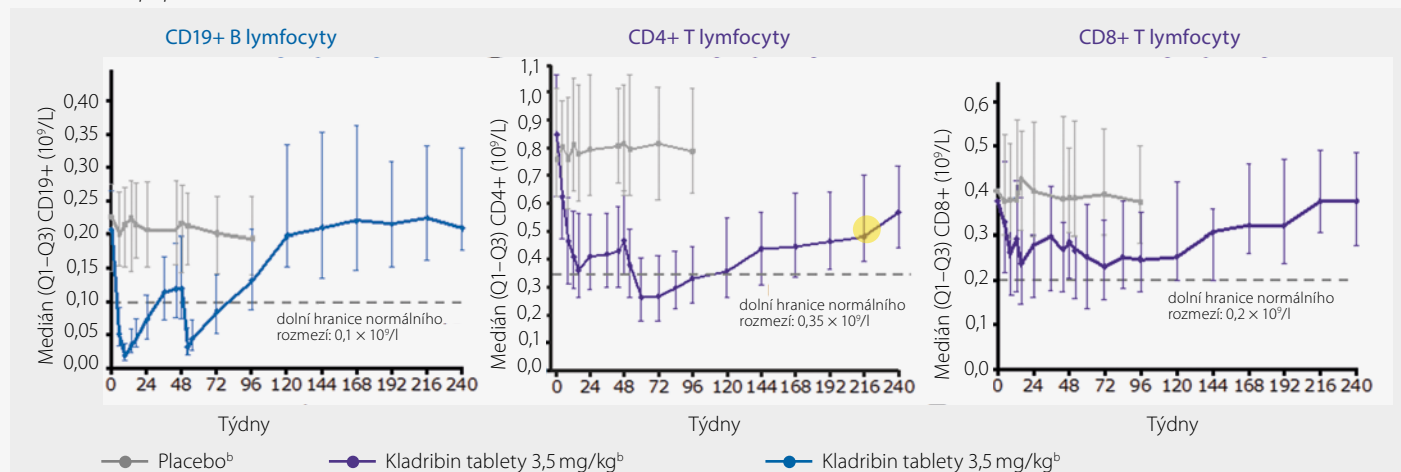
Kladribin ovlivňuje především buňky adaptivní imunity (B a T lymfocyty), které se rozhodujícím způsobem uplatňují v patofyziologii RS, v menší míře i přirozené zabíječe. Žírné buňky, neutrofilní leukocyty a makrofágy zodpovědné za vrozenou imunitu ovlivňuje minimálně. To může vysvětlovat absenci zvýšeného rizika bakteriálních infekcí při léčbě kladribinem. Selektivita kladribinu k B a T lymfocytům je dána vyšším poměrem mezi kinázami a fosfatázami, což vede k aktivaci kladribinu právě v těchto buňkách (Leist et Weissert, 2011).

Lymfopenie dosažená při podávání kladribinu umožňuje u pacientů s RS vývoj lymfocytů *de novo* (Giovannoni et al., 2010). Redukce počtu lymfocytů při léčbě kladribinem je selektivní, přechodná a není provázena lýzou buněk (Baker et al., 2017; Sørensen et al., 2018).

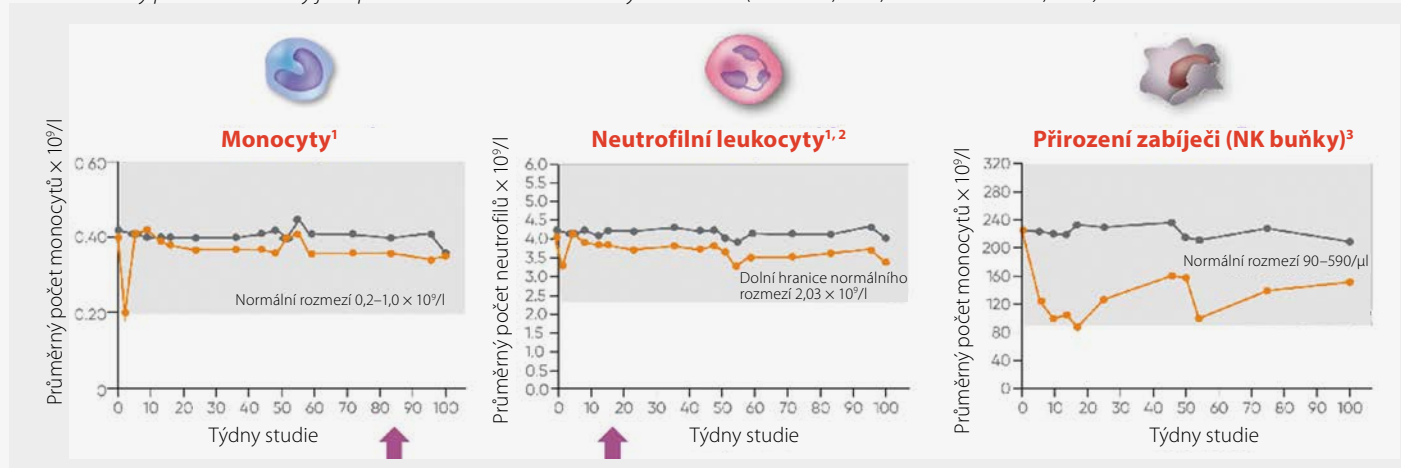
Očkování pacientů s roztroušenou sklerózou léčených kladribinem

Vzhledem k přechodnému snížení kompetencí imunitního systému navozenému přípravky

Obr. 1. Léčba kladribinem vede u většiny pacientů s RS k přechodnému mírnému až střednímu poklesu počtu B lymfocytů a CD4+ a CD8+ T lymfocytů s následnou repopulací (Comi et al., 2019)



Obr. 2. Buňky přirozené imunity jsou při léčbě kladribinem ovlivněny minimálně (Sørensen, 2017; Giovannoni et al., 2010)



na léčbu RS, je otázkou očkování těchto pacientů. Podle doporučení Americké neurologické společnosti z roku 2019 (Farez et al., 2019) by měli lékaři s pacienty probrat riziko infekce spojené s konkrétní imunosupresivní nebo imunomodulační léčbou RS i doporučená očkování a pacienty podle potřeby očkovat nejméně 4–6 týdnů před zahájením terapie. Francouzská společnost pro roztroušenou sklerózu (Lebrun et Vukusic, 2019) doporučuje před zahájením léčby RS chorobu modifikujícími léky (DMD) ověřit stav očkování pacienta. Během imunosupresivní léčby a léčby kortikosteroidy jsou kontraindikovány živé atenuované vakcíny. Ostatní vakcíny lze použít, jejich účinnost ale může být snížena. Obecně je vhodné aplikovat očkovací látku v době stabilizace nemoci a před podáním posoudit míru imunosuprese.

U pacientů léčených kladribinem nebyla hodnocena účinnost žádných vakcín. Je proto vhodné postupovat podle doporučení pro imunizaci imunokompromitovaných pacientů (Rubin et al., 2014).

Dalším aspektem vakcinace u pacientů s RS je riziko vyvolané autoimunity po očkování (Segal et Shoenfeld, 2018). Je dáno prozánětlivým působením vakcín a vysvětlováno tzv. molekulárními (antigenními) mimikry, neboli napodobováním lidských antigenů. U pacientů s RS léčených DMD čelíme tedy jak autoimunitě, tak imunosupresi, a v případě podávání kladribinu také stavu podobnému autologní transplantaci hematopoetických buněk (HSCT). Při očkování pacientů léčených kladribinem je proto možné vycházet z doporučení pro pacienty po HSCT (Cardonier et al., 2019). U dospělých pacientů se nejčastěji jedná o očkování proti tetanu, difterii, chřipce, konjugovanou vakcínu proti pneumokokovým infekcím, vakcínu proti planým neštovicím a varicella zoster. Pozor na očkování proti spalničkám, jde o živou virovou vakcínu.

Závěr

Kladribin je v léčbě relabující-remitentní RS dostupný v ČR od listopadu 2018. Je podá-

ván perorálně ve specifickém režimu pulzní léčby v prvních dvou letech (dva pulzy s odstupem roku, kdy jeden pulz představuje dvě 4–5denní užívání s odstupem jednoho měsíce) bez dalšího podávání léčby ve třetím a čtvrtém roce (SPC Kladribin). Mechanismus účinku kladribinu spočívá v iniciálním poklesu B lymfocytů a CD4+ a CD8+ T lymfocytů s následnou postupnou repopulací těchto buněk, jejímž výsledkem je imunorekonstrukce se snížením počtu autoreaktivních buněk. Kladribin významně neovlivňuje počty buněk zodpovědných za vrozenou imunitu, což by mohlo vysvětlovat absenci zvýšeného rizika bakteriálních infekcí při jeho podávání v porovnání s placebem. Při očkování pacientů léčených kladribinem by proto bylo možné vycházet z doporučení pro pacienty po HSCT.

Text tohoto článku nebyl recenzován.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

Soběšínská 1 908, 160 16 Praha

LITERATURA

1. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmieder K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 4(4): e360.
2. Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmieder K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 30: 176–186.
3. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermerch P, Galazka A, Nolting A, Hicking C, Dangond F. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29: 168–174.
4. Cordonnier C, Einarsson S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, de Lavallade H, Gallo G, Lehrnbecher T, Engelhard D, Ljungman P; European Conference on Infections in Leukaemia group. European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(6): e200–e212.
5. Farey MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, Holler-Managan Y, Kachuck NJ, Jeffery D, Beilman M, Gronseth G, Michelson D, Lee E, Cox J, Getchius T, Sejvar J, Narayanaswami P. 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* 2019; 93(13): 584–594.
6. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–426.
7. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 31: 173–188.
8. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 28–35.
9. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2019 Oct 7. [Epub ahead of print].
10. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol.* 2018; 15(6): 586–594.
11. Sørensen PS, Dangond F, Hicking C, Giovannoni G. Long-Term Lymphocyte Counts in Patients with RRMS Treated with Cladribine Tablets 3.5 Mg/Kg: Total Lymphocytes, B-, and T-Cell Subsets. *Mult Scler J.* 2018; 24(Suppl. 1): P084.
12. Sørensen P. Long-Term Lymphocyte Counts in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg: Total Lymphocytes, B and T Cell Subsets ECTRIMS Online Library. 2017; 200310; P655.
13. SPC kladribin. www.sukl.cz.
14. Stuve O, Sørensen PS, Leist T, Giovannoni G, Hyvert Y, Damian D, Dangond F, Boschert U. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1756286419854986.
15. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3): 3090318.

www.neurologiepropraxi.cz

PŘEDPLATITELÉ, využíváte plně výhod předplatného?

Po zaplacení předplatného vám začal časopis chodit do schránky. Abyste si aktuální články mohli číst i on-line, je třeba provést na webu Neurologie pro praxi ověření předplatného pomocí tlačítka

Ověření předplatného 2020

Tím získáte přístup do sekce webu, která je pro nepředplatitele uzavřena.



Aktuální číslo

Archiv

Hledání

Předplatné 2020

Vzdělávací akce

O časopise

Publikační etika

Pokyny autorům

Kontakty

...

Ověření předplatného 2020