

LÉČBA PROGRESIVNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

MUDr. Ivana Kovářová

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Pro progresivní stadium RS je typické zhoršování neurologického deficitu a malá nebo žádná odpověď na léčbu. Zánět je kompartmentalizován za hematoencefalickou bariérou v CNS a je obtížně ovlivnitelný dostupnou terapií. Převažují neurodegenerativní změny. Rychlost a tíže progresu je individuální, a i přes závažnou prognózu tohoto stadia je třeba využít dostupné léčebné postupy, k nimž patří imunomodulační a imunosupresivní léčba, cytostatické režimy a pulzní podávání metylprednisolonu. Nedílnou součástí léčby v tomto stadiu RS je také symptomatická terapie.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, progresivní stadium, zánět, neurodegenerace.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(4): 223–225

Seznam zkratk

CNS – centrální nervový systém
CPA – cyklofosamid
HEB – hematoencefalická bariéra
IMP – metylprednisol
NO – oxid dusnatý
RS – roztroušená skleróza
TPMT – thiopurinmetyltransferáza

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS s tvorbou demyelinizačních plak v bílé hmotě mozku a míchy. Efektorové buňky zánětu destrukují myelinové pochvy i nervová vlákna (14) přímo nebo za pomoci protilátek proti komponentám CNS, eventuálně pomocí dalších toxických produktů zánětlivých buněk. Nová zánětlivá ložiska v bílé hmotě (plaky) jsou hlavní příčinou neurologického deficitu u pacientů během relaps-remitentní fáze onemocnění. Tento akutní zánětlivý proces je spojený s poruchou HEB, kterou můžeme detekovat pomocí gadolinia na MRI. Axonální ztráta, pokud překročí práh funkční kapacity mozku, je asociovaná s trvalým neurologickým deficitem. Frekvence a tíže nových relapsů a počet destruovaných axonů v plakách determinuje, kdy pacient dosáhne progresivního stadia onemocnění (8). Ve stadiu progresu se nové akutní léze – plaky, detekovatelné MRI, téměř neobjevují a gadoliniový enhancement není přítomný, nebo jen vzácně. V kontrastu s tím narůstá mozková atrofie na podkladě difúzní axonální a neuronální ztráty v bílé i šedé hmotě, v důsledku pozvolné progresu preexistujících plak v bílé hmotě, kortikální demyelinizace a difúzního poškození normálně vypadající bílé hmoty. Zánět je v období chronické progresu modulován buňkami, které zůstaly v mozku, v míše a v meningách po uzavření bariéry a představují ektopickou lymfatickou tkáň v CNS, která není pod periferní imunitní kontrolou. Dochází k formování imunologicky aktivní tkáně, strukturou podobné periferním lymfatickým

uzlinám (lymf-follicle like structures) (9). To, že se zánět odehrává už za neporušenou bariérou, v kompartmentu CNS, vysvětluje ztrátu účinnosti imunomodulační a imunosupresivní medikace. Rozeznáváme 2 základní typy progresivní RS:

1. sekundární chronická progresu – následuje po remitentním stadiu a až 50% pacientů s remitentní RS dosáhne stadia chronické progresu do 10 let trvání nemoci,
2. primární progresu postrádá relaps-remitentní začátek, rychlost progresu a tíže neurologického deficitu je porovnatelná s obdobím sekundární progresu. Stejně jako v sekundární chronické progresi jsou nové léze na MRI a gadoliniový enhancement vzácností (8). Primární progresi pozorujeme asi u 10–15% pacientů.

Léčba sekundárně-progresivní RS

Zatím nemáme k dispozici jasný marker, který by definoval přesně pokročilost choroby a predikoval úspěšnost použité léčby. Přesto jsou používána terapeutická schémata, která mají efekt jak na zpomalení progresu neurologického deficitu, tak na zpomalení nárůstu atrofie na MRI.

Největší benefit mají uvedené postupy na začátku přechodu relaps-remitentní fáze do fáze progresivní. Terapie vyžaduje individuální přístup, pečlivé monitorování efektu a nežádoucích účinků. Pro většinu terapeutických postupů neexistují rozsáhlé dvojité slepé placebem kontrolované randomizované studie (vyjma interferonu beta 1b a mitoxantronu), orientujeme se tedy podle aktuálního stavu pacienta, kontraindikací a menších publikovaných studií. I když odpověď na terapii je malá, nesmíme propadat terapeutickému nihilismu.

Optimální interval ke zhodnocení progresu, a tím efektu léčby, je 6 měsíců. Pokud po této době nedojde ke stabilizaci stavu, není na místě pokračovat ve zvolené terapii pro rizika převažujících nežádoucích účinků.

Imunomodulační léčba

Byl popsán efekt *interferonu beta* (IFNβ) (3), ovšem zdaleka ne tak velký jako u RR-RS a především na počátku přechodu do progresivního stadia RS, ještě v přítomnosti relapsů.

V ČR je v této indikaci registrovaný přípravek IFNβ – 1b (Betaferon®).

Výskyt a léčba nežádoucích účinků se neliší od léčby IFN-β z RR-RS.

Intravenózní imunoglobuliny

Imunoglobuliny prokázaly efekt u řady autoimunitních zánětlivých onemocnění (12). V této fázi RS je volíme v případě kontraindikace (nežádoucí účinky, dosažení kumulativní dávky) nebo neúčinnosti imunosuprese. Podáváme je v dávce 0,2 g/kg–0,4 g/kg, jedenkrát měsíčně (11, 13).

Cytostatické režimy

Mitoxantron je jediné cytostatikum schválené americkou FDA k terapii sekundárně progresivní RS a u rychle se zhoršujících pacientů s relaps-remitentní RS.

V imunosupresivní léčbě se využívá redukční vliv na počet T i B lymfocytů a inhibice proliferační odpovědi T lymfocytů na autoantigeny.

Podání je vázáno na předchozí screening latentních infekcí a vzhledem ke známé kardiotoxicitě požadujeme i transtorakální echokardiografii s hodnocením ejekční frakce levé komory. Echokardiograficky vyšetřujeme před prvním podáním mitoxantronu a v měsíci 6, 12 a 24 od začátku terapie. Mitoxantron ve stadiu chronické progresu obvykle aplikujeme v dávce 20 mg intravenózně, jednou za 3 měsíce po dobu dvou let (6). Pokud nám nežádoucí účinky (pokles buněk bílé krevní řady) nedovolí toto dávkovací schéma, lze podávat poloviční dávku ve stejném schématu či zkusit použít schéma podle Edana (2). Doporučená kumulativní dávka mitoxantronu je 100–140 mg/m². Léčba musí být pečlivě monitorována pro častý výskyt poruch krvetvorby,

nauzeu, zvracení a amenoreu. Byl popsán i výskyt promyelocytární leukemie, proto pacienty pro tuto léčbu pečlivě vybíráme se zřetelem na osobní i rodinnou nádorovou anamnézu.

Cyklofosfamid (CPA) je používán v terapii RS už více než 40 let. Patří do skupiny alkylačních cytostatik. V rámci imunosupresivní léčby se využívá jeho cytotoxické působení na proliferující imunitní buňky, zejména lymfocyty. Cyklofosfamid podáváme dle harvardského schématu (15), parentálně 800 mg/m² společně s 1 g metylprednisolonu intravenózně. V prvním roce 1x měsíčně, ve druhém roce každých 6 týdnů, ve třetím roce každých 8 týdnů. Na počátku přechodu RS do sekundární progresy často vystačíme jen s podáním 6měsíčních pulzů, které vedou někdy až k roční stabilizaci pacienta.

Kumulativní dávka nebyla u CPA přesně stanovena, za relativně bezpečnou považujeme dávku do 55 gramů. Z nežádoucích účinků pozorujeme obligátně hematologickou toxicitu (očekávané snížení počtu buněk bílé krevní řady s maximem 10. až 12. den po podání), centrální emetické účinky, které jen vzácně zvládneme běžnými antiemetiky, častěji je třeba aplikovat setróny, gastrointestinální toxicitu (projevy mukozitidy, gastritidy nebo kolitidy často komplikované nasedající kandidovou infekcí). Urotoxicita je známým nežádoucím účinkem po podání CPA s projevy hemoragické cystitidy. Je způsobena vylučováním aktivního metabolitu akroleinu močí. Zásadní význam v prevenci urotoxicity má hydratace, kterou provádíme před podáním cytostatika i po něm, pacient by měl vypít cca 3 litry tekutin. Za zmínku stojí též gonadální toxicita způsobená cytotoxickým účinkem na zárodečné buňky (oligospermie, azospermie, amenorea, sterilita). Kumulativní dávka CPA 10 g a více působí větší trvalé poškození. U žen ve fertilním věku, které plánují početí, se snažíme využít jiná terapeutická schémata. U mužů, kteří nemají potomky, provádíme zásadně před první aplikací kryokonzervaci spermatu. U všech cytostatických režimů je třeba pečlivě sledovat hodnoty krevního obrazu, jaterních testů, u žen požadujeme gynekologické vyšetření včetně cytologie čípku 2x ročně a rtg plic 1x za 2 roky, vyloučení asymptomatických infekcí (nejčastěji močových cest). U terapie CPA nesmíme opomenout provádět pravidelné urologické kontroly (pro riziko vzniku uroepiteliálních nádorů), 2x ročně cytologii moči a 1x ročně cystoskopii močového měchýře.

Orální imunosupresivní látky

Azathioprin (Imuran, Azaprine) je imunosupresivum ze skupiny purinových analogů. Působí cytotoxicky na proliferující T a B lymfocyty. Efekt

u RS je odvozen z metaanalýz menších klinických studií a MRI efektu (1, 16). Před zahájením terapie azathioprinem provádíme genetické vyšetření na přítomnost alelických variant enzymu TPMT. Normální aktivita TPMT nevylučuje ostatní nežádoucí účinky – nevolnost, zvracení, hepatopatii. Vždy je proto třeba pravidelně kontrolovat pacienty laboratorně. Kontroly krevního obrazu a jaterních testů jsou nezbytné, poprvé za 3 týdny od nasazení, dále v intervalu 1x za 3 měsíce v prvním roce a 1x za 4 měsíce v dalších letech. Obvyklá dávka je 50–100 mg denně.

Methotrexát je analog kyseliny listové. Obvyklá dávka k dosažení imunosupresivního a protizánětlivého účinku je 5–20 mg týdně, většinou používáme dávku 7,5 mg týdně. Z nežádoucích účinků léčby je třeba jmenovat útlum kostní dřeně, gastrointestinální toxicitu (mukozitidy, kolitidy), vypadávání vlasů. Vysoké dávky mohou vyvolat přímým poškozením hepatocytů a pneumocytů jaterní a plicní fibrózu. Laboratorní kontroly krevního obrazu a jaterních testů jsou nutností, provádíme je 1x za 4 měsíce. Ve dnech, kdy není podáván methotrexát, lze podávat kyselinu listovou.

Při nesnášenlivosti lze zkusit i podání cyklosporinu A či mofetil mykofenolátu.

Pulzní podávání metylprednisolonu (MP)

Zivadinov v roce 2001 popsal příznivý vliv opakovaného podání metylprednisolonu na zpomalení progresy neurologického deficitu a na mozkovou atrofii (18). Podáváme 1 g metylprednisolonu denně po dobu pěti po sobě následujících dnů. Pulzy opakujeme každé 4 měsíce v prvních 3 letech a stejnou dávku po šesti měsících v následujících 2 letech. Po každém pulzu následuje zkrácený taper prednisolonu (5), tj. 2 dny 50 mg, 2 dny 25 mg, 2 dny 10 mg. Samozřejmostí je prevence všech nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně podávání přípravků s obsahem vitamínu D, hořčiku a vápníku.

Je nutné opakovat denzitometrické vyšetření skeletu 1x ročně (18) a při rozvoji osteopenie nebo při progresi do stadia osteoporózy je nutné konzultovat další terapii s osteologem (bisfosfonáty, hormonální substituce, testosteron apod.).

Intratekální léčba

Tato léčba má v ČR dlouhou tradici, ačkoli se nejedná o obecně akceptovaný postup. Dnes zůstává vyhrazen pro situace, v nichž selhává efekt nebo jsou přítomny kontraindikace výše popsaných postupů, a převažující symptomatologie je míšní. U nás je obvyklá kombinace metylprednisolonu acetátu (Depo Medrol) 80 mg a cytosin arabinosidu (Cytosar) 50 mg, v zahraničí se aplikuje

samotný kortikoid především k ovlivnění spasticity. Výkon je prováděn ambulantně atraumatickou jehlou (Sprotte), která významně snižuje riziko postpunkčních obtíží. Pokud trvají post-punkční obtíže více než 3 dny, aplikujeme ve spolupráci s anesteziologem krevní zátku. V SRN je obvyklé aplikovat intratekálně triamcinolon acetonid (Kenalog) 40 mg, 3x během 3 týdnů nebo 6x každý třetí den, dle stupně obtíží pacienta.

Životní styl, dietní opatření

Výše jmenované terapeutické režimy mají za cíl postihnout zbytkovou aktivitu zánětu. Pokud se nepodaří progresi zpomalit, nemá smysl po 6 měsících v jednotlivých postupech pokračovat a zatěžovat pacienta vedlejšími účinky.

Tím významnější se jeví správné nastavení cílené fyzioterapie a symptomatické léčby jako zásadní pro udržení přijatelné kvality života pacienta s RS.

Symptomatickou léčbu včetně fyzioterapie aplikujeme ve všech stádiích nemoci bez ohledu na použití léků ovlivňujících základní patogenetický proces choroby.

Z dalších faktorů, které mohou mít vliv na progresi onemocnění, je třeba zmínit následující:

Kouření

Kouření má prokázaný negativní vliv nejen na rozvoj RS, ale i na progresi neurologického deficitu u všech forem RS. Mechanismus tohoto jevu je nejčastěji vysvětlován zvýšenou propustností malých cév u kuřáků a snadnějším prostupem lymfocytů do CNS a negativním působením NO na oligodendroglie. Podle některých prací (7) je progresy neurologického deficitu u kuřáků až o 40 % rychlejší než u nekuřáků.

Potravinové doplňky

Do megadávek některých vitamínů bylo vkládáno odbornou i laickou veřejností mnoho nadějí. Nicméně vliv vitamínu A, E, C na průběh progresivní RS nebyl prokázán (17). Vhodným doplňkem může být v každém stadiu dostatek vitamínu D pro jeho vliv na metabolismus kostí a zřejmě i pro jeho vliv na imunomodulační.

Strava by měla být radionální, s omezením jednoduchých cukrů a ztužených tuků, s dostatkem především zeleniny a přiměřeným množstvím ovoce.

Infekční onemocnění

Infekční onemocnění znamenají významné riziko zvýšení aktivity choroby a zhoršení neurologického deficitu, jejich klinický obraz je často modifikován současně podávanou imunosupresivní terapií. Důsledná diagnostika infekčních fokusů a léčení infekčních chorob je nezbytná.

Závěr

Chronickoprogresivní stadium RS je stadiem s různou mírou ireverzibilní invalidity. Imunomodulační terapie postihuje u RS pouze zánětlivou složku imunopatogenetického procesu, a proto nelze očekávat stejnou účinnost léčby jako ve stadiu remitentním. Těžiště léčby pak spočívá především v dobře nastavené symptomatické léčbě a fyzioterapii, a tak udržení přijatelné kvality života a soběstačnosti pacienta.

MUDr. Ivana Kovářová

Centrum pro demyelinizační onemocnění
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Fakultní poliklinika
Karlovo náměstí 32, 128 08 Praha 2
email: kovarova.ivana@vfn.cz

Literatura

1. Cavazzuti M, Merelli E, et al. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol*. 1997; 38(4): 284–290.
2. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 112–118.
3. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 7: 352(9139): 1491–1497.
4. Frohman EM, Havrdova E, Levinson B, et al. Azathioprine myelosuppression in multiple sclerosis: characterizing thiopurine methyltransferase polymorphisms. *Mult Scler*. 2006; 12(1): 108–111.
5. Goodkin DE, Kinkel P, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of IV methylprednisolone in secondary–progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 239–245.
6. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002 Dec 21–28; 360(9350): 2018–2025.
7. Kesselring J, Miller DH, MacManus DG, et al. Quantitative Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1461–1465.
8. Lassmann H. New concepts on progressive multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007; 7(3): p. 239–244.
9. Magliozzi R, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology *Brain* 2007; 130(Pt 4): p. 1089–1104.
10. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62: 60–65.
11. Poehlau D, Federlein J, Postert T, Sailer M, Bethke F, Kappos L, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment for patients with primary or secondary progressive multiple sclerosis – outline of a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Multiple Sclerosis* 1997; 3: 149–152.
12. Sorensen PS, et al. The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis. 7th European Charcot Foundation Lecture. *J Neurol Sci* 2003; 206: 123–130.
13. Stangel M, Gold R. Intravenous immunoglobulins in MS. *The International MS Journal* 2005; 12: 4–10.
14. Trapp BD, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): p. 278–285
15. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*. 1993; 43(5): 910–8.
16. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Merten J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 26; 338(8774): 1051–1055.
17. Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, et al. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001; 57: 75–80.
18. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi–Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing–remitting MS. *Neurology* 2001; 57: 1239–1247.