

Dimethyl-fumarát v léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy

MUDr. Eva Meluzínová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), k neurodegeneraci dochází již od začátku onemocnění. Při časném použití léčby je možné celý imunopatologický proces zpomalit. Proto je terapie zahajována nejlépe hned po prvním příznaku onemocnění nebo ve stadiu relabující-remitující RS (RR-RS). V takovém případě jsou používány léky první volby (Disease Modifying Drugs – DMD). U pacientů s nedostatečným efektem této terapie je nutná eskalace. K tomuto účelu je k dispozici buď intravenózně podávaný natalizumab nebo perorálně podávaný fingolimod. Zatím žádný z výše uvedených léků nesplňuje optimální kombinaci účinnosti s dobrou tolerancí, bezpečností a ovlivněním jak zánětu, tak procesu neurodegenerace. Zdá se, že nejbližší těmto požadavkům by mohl být dimethyl-fumarát (Tecfidera®), který byl 3. 2. 2014 registrován pro léčbu RR-RS v EU. Výsledky právě probíhajících poregistračních klinických studií potvrdí, zda má dimethyl-fumarát předpokládaný potenciál být zařazen mezi léky první volby RR-RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, neurodegenerace, neuroprotektce, dimethyl-fumarát, BG-12, léky první volby, DMD.

Dimethyl-fumarate in treating relapsing-remitting multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS), with neurodegeneration occurring from the very onset of the disease. With timely treatment, it is possible to slow down the whole immunopathological process. Therefore, treatment is best initiated at the first sign of disease or in the stage of relapsing-remitting MS (RRMS). In such a case, first-choice drugs are used (disease-modifying drugs – DMD). Escalation is required in patients with an insufficient effect of this treatment. For this purpose, either intravenous natalizumab or oral fingolimod are available. So far, none of the above-mentioned drugs has been shown to provide the optimal combination of efficacy with good tolerance and safety while targeting both the inflammation and the process of neurodegeneration. Dimethyl-fumarate (Tecfidera®), which was registered for the treatment of RRMS in the EU on 3rd February 2014, seems to meet these requirements most closely. The results of the ongoing postregistered clinical trials confirm if the dimethyl fumarate is anticipated to have the potential to be classified as the drug of first choice in patients with RRMS.

Key words: multiple sclerosis, neurodegeneration, neuroprotection, dimethyl fumarate, BG-12, first-choice drugs, DMD.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 192–196

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění CNS postihující dvakrát častěji ženy než muže. Začíná klinicky izolovaným syndromem nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku. Zpočátku je nemoc charakterizována atakami, které jsou následovány různě dlouhým obdobím remise (RR-RS). Po 10–25 letech přechází do sekundární progresie s dominujícím nárůstem invalidity (Weinshenker et al., 1989).

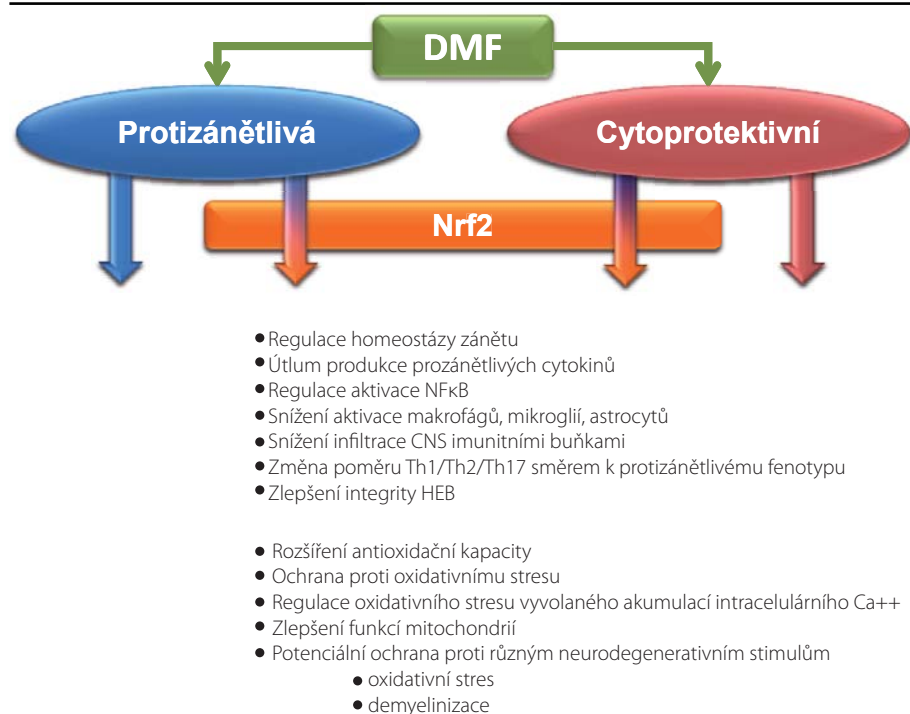
Na začátku onemocnění přestupují autoagresivní lymfocyty aktivované v lymfatických uzlinách porušenou hematoencefalickou bariérou do tkáně CNS a vytvářejí perivaskulární infiltráty. V nich dochází k uvolňování prozánětlivých cytokinů, zejména IFN γ , TNF- α a IL-17. Zároveň dochází k infiltraci CNS makrofágy a k aktivaci mikrogliie. Výsledkem jejich působení je uvolnění velkého množství reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species – ROS). Výsledkem působení prozánětlivých cytokinů a ROS je rozpad myelinu, glióza a současná ztráta axonů. Tím dochází zároveň k nastartování procesu neurodegenerace již v samotném začátku

onemocnění. V současné době neexistuje léčba, která by dokázala autoimunitní proces zcela zastavit a nemocného vyléčit. Při časném použití moderních terapeutických postupů je možné celý proces velmi zpomalit. V poslední době je nejvíce propagován tzv. „disease freedom concept“ (Havrdova et al., 2010). Znamená to navození stabilizace nejen klinické, ale i subklinické, která je průkazná opakovaným vyšetřením MR. Terapie je zahajována již po prvním příznaku onemocnění, kde je průkazné vysoké riziko dalšího rozvoje RS. V těchto případech jsou používány interferony- β nebo glatirameracetát (Disease Modifying Drugs – DMD), u kterých byl klinickými studiemi prokázán efekt na oddálení vzniku definitivní RS během prvních 5 let léčby. (Siddiqui et Wellington, 2005) Pokud jsou použity v léčbě RR-RS, mohou snížit počet atak nemoci přibližně o 30 % oproti placebo (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. 1995, PRISMS Study Group 1998). Jejich velkou výhodou je prokázaná dlouhodobá bezpečnost a relativně slušná tolerance, přestože

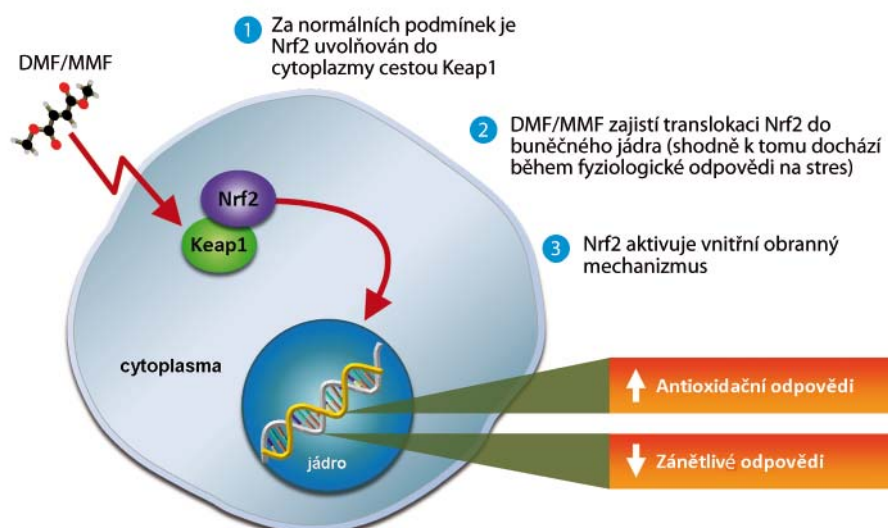
se jedná o léky injekční. U pacientů s nedostatečným efektem léků první volby, který se projevuje neklesajícím počtem atak, progresí invalidity, progresí a/nebo aktivitou na MR, je nutno včas přistoupit k eskalaci léčby. K tomuto účelu je od roku 2007 k dispozici intravenózně podávaná monoklonální protilátka natalizumab (Tysabri®) a od roku 2010 perorálně podávaný fingolimod (Gilenya®). Zatím žádný z výše uvedených léků nesplňuje optimální kombinaci vysoce účinného léku, který by byl dobře snášen, byl by bezpečný a současně měl schopnost ovlivnit jak zánětlivý proces, tak proces neurodegenerace. Zdá se, že nejbližší těmto požadavkům by mohl být dimethyl-fumarát (Tecfidera®), z klinických studií znám jako BG-12. Tento lék byl registrován jako lék první volby pro pacienty s RR-RS v březnu 2013 v USA, v Kanadě a v Austrálii a v únoru 2014 byl registrován ve stejné indikaci v EU.

Z historie vývoje léku

V roce 1960 německý chemik Walter Schweckendiek a praktický lékař Gunther Schafer vyvinuli ester kyseliny fumarové a za-

Obrázek 1. Mechanismus účinku DMF

Nrf2 = nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2; NFkB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; CNS = central nervous system; Th = T-helper cell; BBB = blood-brain barrier; Ca⁺⁺ = calcium

Obrázek 2. Aktivace Nrf2 působením DMF

Nrf2 = nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2; Keap1 = kelch-like ECH-associated protein. Volně upraveno dle: van Horssen J, et al. Biochem Biophys Acta. 2011; 1812: 141–150; Linker RA, et al. Brain. 2011; 134: 679–692; Scannevin R, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 341: 274–284.

čali uvažovat o jeho použití k léčbě psoriázy (Schweckendiek, 1966). Lék se začal užívat v Německu teprve v r. 1994. Složením jde o dimethyl fumarát a Ca²⁺, Mg²⁺ a Zn²⁺ soli monoethyl-fumarátu. V roce 2000 německý neurolog Horst Przuntek pozoroval, že u pacientů s RS, kteří byli léčeni tímto lékem tvořeným směsí esterů kyseliny fumarové pro psoriázu, docházelo zároveň ke stabilizaci RS. V roce 2006 Schilling prokázal pozitivní efekt dimethyl-fumarátu (DMF) a jeho metabolitu monomethylfumarátu (MMF) na roz-

voj experimentální alergické encefalomyelitidy (EAE). V roce 2007 byla zahájena první placebem kontrolovaná studie fáze II u nemocných s RR-RS. Teprve v roce 2011 byl objeven antioxidační, neuroprotektivní a protizánětlivý efekt DMF (Linker et al., 2011).

Mechanismus účinku DMF

Fumarát je přirozeně se vyskytující molekula, která se účastní v aerobní oxidaci sacharidů, lipidů a proteinů v Krebsově cyklu. DMF je po užití v ten-

kém střevě přeměněn na MMF. Tento primární metabolit je zároveň aktivním metabolitem DMF i MMF. Předpokládá se současný protizánětlivý a neuroprotektivní mechanismus daný aktivací nukleárního faktoru Nrf2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2) (Haider et al., 2011) (obrázek 1). Protizánětlivý efekt je dán ovlivněním poměru prozánětlivých Th1/Th2/Th17 lymfocytů směrem k protizánětlivému fenotypu, kde hrají hlavní roli Th2 lymfocyty. Tím dochází k útlumu produkce prozánětlivých cytokinů, ke snížení aktivity makrofágů, mikroglie a astrocytů. Zároveň dochází ke zlepšení integrity hematoencefalické bariéry, a tím ke snížení infiltrace CNS imunitními buňkami (Schulze-Topphoff et al., 2013; Li et al., 2008). Neuroprotektivní účinek DMF je dán ochranou proti oxidačnímu stresu. DMF aktivuje nukleární faktor Nrf2, který hraje významnou roli v buněčné odpovědi na oxidační stres (obrázek 2). Aktivací Nrf2 dochází k transkripci genů, které kódují anti-oxidanty a cytoprotektivní proteiny. Jedním z hlavních antioxidantů kódovaných Nrf2 je buněčný glutathion, který vychytává volné radikály (Scannevin et al., 2012; Linker et al., 2011). Dochází tak k podpoře neuroprotektce během oxidačního stresu, který doprovází zánět a zároveň se podílí na vzniku neurodegenerativních procesů.

DMF je podáván perorálně a k maximální plazmatické koncentraci dochází za 2–2,5 h (T_{max}). Při jeho průchodu gastrointestinálním traktem je hydrolyzován esterázami a přeměněn na aktivní metabolit MMF. Vzhledem k tomu, že je DMF vyráběn ve formě enterosolventních tobolek s mikrotabletami, ke vstřebávání začne docházet až v tenkém střevě. K další metabolizaci dochází v rámci citrátového cyklu. Přípravek je vylučován vydechovaným vzduchem, méně pak ledvinami a stolicí. Do metabolismu není zapojen enzymatický systém cytochromu P 450, což hraje jistě pozitivní roli v absenci případných lékových interakcí.

Výsledky studií

Fáze I

Směs esterů kyseliny fumarové, doposud použita pro léčbu psoriázy, byla zkoušena během 48 týdnů u 19 pacientů s RS. Došlo k 95% redukci gadolinium- enhancujících (Gd+) lézí (Schimrigk et al., 2006). Postupně došlo ke změně složení preparátu s lepším průnikem do CNS. Lék pod názvem BG-12 byl podáván pacientům během dalších klinických studií fáze I, II a III formou enterosolventních tablet.

Fáze II

Multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná srovnávací studie, ve které byli pacienti rozděleni do 3 skupin s účinným lékem

dle dávky (120 mg 1 × denně, 120 mg 3 × denně a 240 mg 3 × denně). Další skupina dostávala placebo. Doba trvání studie byla 24 týdnů, pak pokračovala dalších 24 týdnů fází extenze. Studie prokázala redukci Gd+ lézí o 69 %, redukci kumulativního počtu T2 nových lézí o 48 % a 53 % redukci T1 nových lézí ve srovnání s placebem ve skupině. V této skupině byla roční četnost relapsů 0,44 ve srovnání s 0,65 ve skupině s placebem. Nejčastějšími nežádoucími vedlejšími účinky bylo zrudnutí v návaznosti na užití léku, gastrointestinální potíže (nauzea, bolesti břicha, průjem). Celkově byla prokázána dobrá tolerance a bezpečnost léku, popisované nežádoucí vedlejší účinky se postupně mírnily v závislosti na době podávání léku. Nebyla prokázána kumulativní toxicita léku (Kappos et al., 2009).

Fáze III

Účinnost a bezpečnost léku prokázaly 2 studie: DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, ClinicalTrials.gov identifier: NCT00420212) a CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00451451). Jednalo se o randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie fáze III, které porovnávaly účinnost a bezpečnost dvou různých režimů dávkování BG-12 v období dvou let v léčbě RR-RS. Ve studii DEFINE (n = 1 234) byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 na léčbu BG-12 v dávce 240 mg p.o. dvakrát denně nebo BG-12 240 mg p.o. třikrát denně nebo na podávání placebo v trvání dvou let. Ve studii CONFIRM (n = 1 430) byli pacienti v poměru 1 : 1 : 1 : 1 randomizováni na dva roky trvající léčbu BG-12 v dávce 240 mg dvakrát denně nebo třikrát denně nebo na léčbu placebem či na léčbu glatiramer acetátem (GA), což bylo pro hodnotitele zaslepené rameno s aktivním komparátorem.

Výsledky studií DEFINE

Riziko relapsu bylo při léčbě BG-12 ve srovnání s placebem sníženo o 49 % při dávkování dvakrát denně a o 50 % při dávkování třikrát denně, dále došlo k relativnímu snížení roční četnosti relapsů při dávkování BG-12 dvakrát denně o 48 %, při dávkování třikrát denně o 53 %. Byl snížen počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí o 74 % při dávkování 3 × denně a o 85 % při dávkování dvakrát denně, lék dále významně snížil počet IGd lézí o 90 % při dávkování dvakrát denně a o 73 % při dávkování třikrát denně, vždy hodnoceno ve srovnání s placebem.

CONFIRM

Roční četnost relapsů byla ve studii CONFIRM při léčbě BG-12 ve srovnání s placebem relativně snižena (o 44 % při podávání BG-12 dvakrát denně a o 51 % při užívání třikrát denně). Léčba GA vedla k tomuto snížení ve srovnání s placebem o 29 %. Riziko progresu disability bylo ve srovnání s placebem u BG-12 dvakrát denně sníženo o 21 %, u BG-12 třikrát denně o 24 % a o 7 % při léčbě GA. Došlo ke snížení počtu Gd+ lézí na MR ve srovnání s placebem o 74 % při užívání BG-12 dvakrát denně, o 65 % při užívání BG-12 třikrát denně a o 61 % při léčbě GA. Zrovna tak došlo ke snížení počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí (71 %, 73 % a 54 %) ve srovnání s placebem.

Klinické a MR cíle studie DEFINE i CONFIRM byly shodné, zaměřené na hodnocení aktivity RS. Vzhledem k podobnému designu obou studií byla provedena sloučená analýza účinnosti BG-12 proti placebo a účinnosti GA proti placebo. Tím bylo možno lépe odhadnout efekt léčivého přípravku.

Obě studie prokázaly bezpečnost léku. Nejčastějšími nežádoucími příhodami spojenými s užíváním BG-12 bylo zrudnutí do 30 minut po užití dávky a gastrointestinální potíže. Tyto nežádoucí vedlejší účinky většinou kulminovaly měsíc po zahájení terapie a v následujících týdnech zvolna odeznívaly. Interkurentní infekty byly pozorovány s obdobnou frekvencí u BG-12 i u placebo, rovněž závažné vedlejší účinky byly pozorovány se stejnou frekvencí výskytu u účinné látky i u placebo. Nebyl hlášen výskyt oportunních infekcí. V laboratorních hodnotách byl pozorován mírný pokles celkového počtu leukocytů a lymfocytů. Ve studii DEFINE byla pozorována lehká elevace jaterních enzymů. Výše uvedené laboratorní změny nevedly u žádného z pacientů k ukončení podávání studijního léku a po 1 roce léčby došlo k normalizaci hodnot. Výskyt nežádoucích příhod, které vedly k předčasnému ukončení účasti pacientů ve studii, byl obdobný ve skupině s placebem, BG-12 i GA. Ve studii DEFINE došlo k předčasnému ukončení léčby u 13 % pacientů na placebo a u 16 % pacientů ve skupině na BG-12. Ve studii CONFIRM došlo k předčasnému ukončení léčby u 10 % pacientů na placebo a u 12 % pacientů na BG-12 a u 10 % pacientů (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012) léčených GA. Nejčastějšími nežádoucími příhodami vedoucími v obou studiích k předčasnému ukončení léčby byly GIT potíže (4 %), zrudnutí (3 %) a ataka RS (Havrdová et al., 2013). Těhotenství bylo zaznamenáno u 38 žen léčených BG-12, z toho u 9 bylo těhotenství plánované přerušeno, u 3 došlo ke spontánnímu potratu a ve 22 případech došlo k porodu, 20 z nich v termínu, 2 v 35. týdnu.

Nebyly popsány žádné abnormality novorozenců. Frekvence spontánních potratů nebyla vyšší, než je pozorována u běžné zdravé populace.

Pacientům, kteří úspěšně zakončili dvouleté sledování ve studii DEFINE nebo CONFIRM bylo nabídnuto další pokračování v otevřené studii ENDORSE.

Závěr

Lék je v doporučené denní dávce 2 × 240 mg podáván perorálně a zdá se velmi perspektivní terapeutickou možností vzhledem ke kombinaci jeho účinků imunomodulačních a neuroprotektivních. Perorální forma podání může napomoci zvýšení adherence nemocných k léčbě proti přípravkům podávaným parenterálně. Výsledky uvedených studií potvrzují, že podávání DMF (nazvaného ve studiích BG-12 a na trhu Tecfidera®) vede u pacientů s RR-RS k významnému snížení počtu relapsů, ke snížení počtu nových/nebo nově se zvětšujících T2, ke snížení Gd+ a počtu nových hypointenzních T1 MR lézí. Při léčbě DMF dochází ke zpomalení progresu disability ve srovnání s placebem. Nežádoucí vedlejší účinky (GIT potíže a zrudnutí) jsou mírné, ale ve studiích vedly ve 3–4 % k předčasnému ukončení léčby. Zdá se, že prevencí jejich vzniku může být pozvolná titrace léku. Stran teratogenicity je lék zařazen do skupiny C. Údaje o podávání dimethyl-fumarátu těhotným ženám jsou zatím omezené. Jeho užívání se v těhotenství ani v době laktace nedoporučuje. Vzhledem k tomu, že na trhu je užíván svým složením velmi podobný lék k léčbě psoriázy, u kterého byla během více než 20 let bezpečnost prokázána, lze předpokládat, že se můžeme těšit i na lék, který bude pro pacienty s RS lékem nejen účinným, ale i bezpečným.

Výsledky právě probíhajících poregistračních klinických studií potvrdí, zda má dimethyl-fumarát předpokládaný potenciál být zařazen mezi léky první volby RR-RS.

Literatura

1. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.
2. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–1107.
3. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Höftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witztum JL, Lassmann H. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 2011; 134(Pt 7): 1914–1924.
4. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, Gold R. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DE-