

Eskalace léčby pacienta s familiární roztroušenou sklerózou fingolimodem

MUDr. Jiří Piřha

MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.

Článek dokumentuje způsob vedení léčby pacienta s relaps remitující formou roztroušené sklerózy v denní klinické praxi. Léčba první volby interferonem beta 1a se jevila zpočátku jako úspěšná, z důvodu stoupající hladiny neutralizačních protilátek a negativního indukčního testu s myxovirus rezistentním proteinem A byla provedena výměna za glatirameracetát. U pacienta se objevila již od počátku lokální intolerance léčby. Došlo k manifestaci 2 těžkých relapsů se zvýšením EDSS (Expanded Disability Status Scale) o 2 stupně. Na magnetické rezonanci mozku bylo postkontrastní syčení 2 ložisek. Předpokládáme, že ke zvýšené aktivitě onemocnění došlo s latencí, v důsledku neúčinnosti interferonu beta vlivem neutralizačních protilátek. Vzhledem k pozitivitě JC viru a předchozí imunosupresivní léčbě byla zvolena terapie fingolimodem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, eskalace léčby, fingolimod, interferon beta 1a, glatiramer acetát.

Escalation therapy with fingolimod in a patient with familial multiple sclerosis. A case report

The article reports on the management of a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis in daily clinical practice. The first-choice treatment with interferon beta 1a had initially appeared successful; due to a rising level of neutralizing antibodies and a negative induction test with myxovirus resistance protein A, the patient was switched to glatiramer acetate. He developed local intolerance to treatment at its initiation. Two severe relapses with an increase in EDSS (Expanded Disability Status Scale) of 2 points occurred. Magnetic resonance imaging of the brain revealed two enhancing foci on postcontrast images. We suppose that increased disease activity occurred with latency as a result of inefficacy of interferon beta due to neutralizing antibodies. Given the JC virus positivity and previous immunosuppressive therapy, treatment with fingolimod was chosen.

Key words: sclerosis multiplex, escalation of therapy, fingolimod, interferone beta 1 a, glatiramer acetate.

Neurol. praxi 2014; 15(5): 274–277

Úvod

Očekávání u léků první volby (DMD – disease modifying drugs) u nemocných s roztroušenou sklerózou (RS), které se dostaly do rukou neurologů počátkem 90. let minulého století, odpovídalo úrovni poznání nemoci. Včasné stanovení diagnózy nebylo běžné, protože chyběla odpovídající diagnostická kritéria. Arzenál léků byl omezený, byla vžitá představa o ovlivnění nemoci i v pokročilejším stadiu. Kombinace DMD s imunosupresivy a kortikosteroidy dokládala vyšší účinnost a snížení invalidity (Havrdova et al., 2009). Monitorace léčby pomocí MR (magnetické rezonance) se prováděla sporadicky, a to velmi povrchním způsobem.

Dlouhodobé zkušenosti s léky první volby, registrace nových léčiv a očekávané zavedení dalších medikamentů do léčebné praxe významným způsobem mění léčebné algoritmy u dlouhodobé terapie relaps remitentní formy roztroušené sklerózy (RR RS). Léčba musí být včasná, efektivní a bezpečná. Při průběžném sledování MR je možné sledovat počet a velikost lézí a nově i rozvoj mozkové atrofie. Zavedení léčby a její strategii, klinickou monitoraci a farmakovigilanci dokládá následující kazuistika.

Kazuistika

Muž, 52 let, prodělal ve svých 19 letech infekční mononukleózu. Nebyl nikdy vážněji nemocen. Kouřil 10 cigaret denně, pracoval jako podnikatel. Otec zemřel v 71 letech na následky cévní mozkové příhody. U 2 dcer, které jsou jednovaječnými dvojčaty, byla diagnostikována rovněž RS. U jedné z nich se manifestovaly první příznaky ve 23 letech. Je dosud léčena interferonem beta (IFN β) 1a jednou týdně i.m. s velmi dobrým efektem. U druhé dcery se nemoc projevila o 3 roky dříve, léčbou první volby byl IFN β 1b a z důvodu agresivního průběhu (2 těžké ataky za rok) byla léčba eskalována po 3 letech na fingolimod.

První neurologické obtíže měl pacient v roce 1986 (ve svých 24 letech). Stěžoval si na parestezie s lehkým oslabením levé dolní končetiny, což do tří týdnů odeznělo. Lékaře nenavštívil. V roce 2000 měl mírné parestezie pravé horní končetiny, což bylo hodnoceno jako cervikobrachiální syndrom. Obtíže opět do několika týdnů vymizely, ale od té doby měl občas kolísající poruchy citlivosti, převážně na levostranných končetinách.

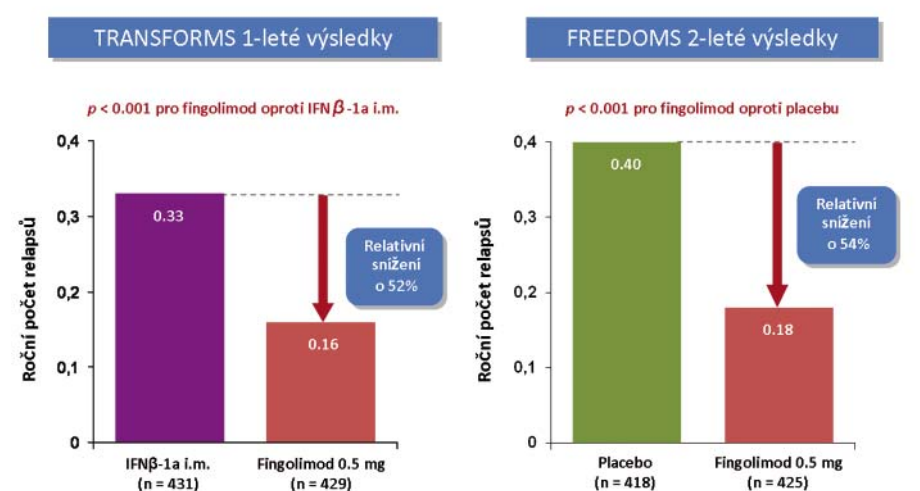
Teprve v lednu 2002 byla zhotovena MR mozku a krční páteře. Bylo identifikováno celkem 14 ložisek gliózy periventrikulárně a juxtakortikálně a další ložisko v krční míše v úrovni obratlové-

ho těla C3. O 3 roky později (v únoru 2005) byl nález na MR identický. V obou případech nebyla aplikována kontrastní látka. Dle pacienta došlo v té době ke zhoršení chůze s poruchou stability. Zdravotnická dokumentace včetně objektivního neurologického nálezu nebyla bohužel dohledána. Hodnocení MR snímků bylo provedeno retrospektivně. Ani v jednom případě nebyl pacient léčen infuzemi kortikoidů, byl však kontinuálně podáván metylprednisolon p. o. v průměrné dávce 8 mg denně a azathioprin 50 mg denně.

Počátkem ledna 2009 měl bolestivé parestezie v obou tříslech, více vlevo, podlamování obou dolních končetin při chůzi. V objektivním nálezu byla popisována lehká spastická triparéza s převahou na dolních končetinách a vlevo a lehký neocerebellární syndrom vlevo. Během hospitalizace na neurologickém oddělení byl léčen 3 gr. metylprednisolonu i. v. Po léčbě došlo k mírnému zlepšení, dosah chůze se zlepšil z původních 800 m až na 1 000 m. V polovině srpna 2009 došlo ke snížené citlivosti levé poloviny těla, zhoršení vizu na pravém oku s retrobulbární bolestí. Během další hospitalizace byl opět podán metylprednisolon i. v. v dávce 3,5 gr.

Koncem srpna 2009 byl pacient prvně vyšetřen v MS Centru. Přetrvávala porucha citlivosti

Obrázek 1. Snížení počtu relapsů u pacientů léčených fingolimodem ve studiích TRANSFORMS a FREEDOMS



na levostranných končetinách, objevily se artralgie. Dosah chůze byl 1 km. Pacient však v té době byl schopen hrát rekreačně tenis. V objektivním nálezů byla hyperreflexie na levé horní končetině a obou dolních, pyramidové jevy iritační na dolních končetinách, lehká ataxie vpravo, drobné výpadky perimetru na pravém oku a levostranná taktilní hemipestezie kromě obličeje. EDSS bylo hodnoceno stupněm 3,0.

Bylo doplněno vyšetření likvoru, kde bylo prokázáno 14 IgG (imunoglobulin G) oligoklonálních páسů bez korelátu v séru. Protilátky proti boreliím nebyly nalezeny. Na kontrolní MR mozku a krční míchy v říjnu 2009 přibyla 3 nová ložiska periventriculárně, po aplikaci kontrastní látky nedošlo k nabarvení žádného z nich.

V polovině prosince 2009 byla zahájena léčba IFNβ 1a 22 mikrogramů 3× týdně s. c. Měsíc před tím došlo k vysazení azathioprinu a po půl roce i kortikoidů. Celková doba podávání azathioprinu byla cca 5 let. Zpočátku mírné erytémy v souvislosti s aplikací IFNβ byly příznivě ovlivněny lokální léčbou, pacient neměl flu like syndrom. Byla realizována intenzivní rehabilitace tak, že se zlepšila fyzická kondice a v září 2010 došlo dokonce ke zlepšení EDSS na 2,5. Na rtg kyčlí byla shledána koxartróza I. stupně, více vlevo. V lednu 2012 byla zjištěna hypovitaminóza vitamínu D (40,3 TRU/ml), zavedena substituční léčba colecalciferolem v dávce 5000 IU. Hladina vitamínu D v krvi se normalizovala. Pacientovi se nepodařilo přestat kouřit, ale omezil počet cigaret na 2–3 denně. Kontrolní MR vyšetření v březnu 2012 ukazovalo identický počet lézí, ale ložisko při dorzálním okraji thalamu vpravo se postkontrastně sytlo. Po 1. a 2. roce léčby byly vyšetřeny neutralizační protilátky (NABs), které byly negativní. V lednu 2013 byly opět vyšetřeny NABs a navíc MxA (myxovirus rezistentní protein A). Bylo zjištěno mírné zvýšení NABs na hodnotu 285 TRU/ml, hladina MxA

byla relativně nízká (193). Kontrolní NABs, vyšetřené o půl roku později, se ještě zvýšily na 1017 TRU/ml. Byl doplněn MxA indukční test, který byl negativní.

Ke konci dubna 2013 byla ukončena léčba IFNβ 1a, po 3 týdnech zahájeno podávání glatirameracetátu (GA) denně 20 mg sc. Již od počátku pacient léčbu toleroval hůře, měl silné bolesti v místě vpichu přes realizaci všech obvyklých opatření (nastavení hloubky vpichu, lokální léčba apod.). Navíc byly dokumentovány a léčeny 2 klinické ataky v srpnu a prosinci 2013, jedna s neocerebellární symptomatologií a další s akcentací spastické paraparézy na dolních končetinách. EDSS se zhoršilo na 4,5. Na MR koncem února 2014 došlo k postkontrastnímu nabarvení 2 periventriculárních ložisek. Byly prokázány protilátky proti JCV (John Cunningham virus).

V první polovině února 2014 došlo po předchozím vysazení GA k prvnímu podání fingolimodu p. o. v dávce 0,5 mg jednou denně. Vyšetření optickou koherenční tomografií (OCT) i kardiologické vyšetření bylo normální, byly prokázány IgG protilátky proti VZV (varicella zoster virus). Biochemické vyšetření, kromě lehce zvýšené hladiny cholesterolu nebylo patologické, včetně jaterních testů, absolutní hodnota lymfocytů byla 7000. Šestihodinová monitorace EKG, TK a pulzu neprokázala tendenci k bradykardií.

Pět měsíců po zahájení léčby fingolimodem došlo k mírnému zlepšení a stabilizaci klinického stavu, dosah chůze je sice 500 m, zejména však v důsledku progresu koxartrózy. Kontrolní kardiologické i OCT vyšetření bylo normální.

Diskuze

Výskyt RS u rodinných příslušníků není zcela vzácný. Riziko manifestace RS u jednovaječných dvojčat se odhaduje na 24 %, u dvouvaječných dvojčat na 3 % (Hansen et al., 2005). Přími příbuz-

ní ve vertikální linii (děti rodičů s RS) mají riziko 20–30× větší než příbuzní nepřími. Kanadská studie ukázala, že děti nemocných matek mají 2× vyšší pravděpodobnost manifestace onemocnění, než v případě onemocnění otce (Sadovnick et al., 1996). Jiná recentní studie však žádný významný rozdíl neprokázala (Westerlind et al., 2014). Větší riziko manifestace choroby u dětí je, pokud rodič onemocněl v mladším věku a u dcer. Je rovněž zajímavé, že fenotyp nemoci se může výrazně v rámci jedné rodiny lišit, byly popsány případy, kdy jeden z rodičů měl primárně progresivní RS (PP RS), kdežto jejich potomek trpěl RR RS. I v našem případě u jedné z dcer pacienta jde o relativně benigní průběh, kdežto u její sestry bylo nutné léčbu eskalovat pro výraznou klinickou aktivitu. Genetická analýza u této rodiny provedena nebyla.

Řada klinických studií prokázala, že včasná léčba, nejlépe ve fázi klinicky izolovaného syndromu (CIS), oddálí druhou klinickou epizodu a zlepšuje pacientovu prognózu, pokud se ročního počtu relapsů, EDSS a MR paramentů (Krasulová et al. Havrdová, 2008). Náš pacient měl první klinickou epizodu již ve svých 24 letech. Druhý relaps prodělal pravděpodobně až o 16 let později a od té doby byl pod dohledem neurologa. MR mozku prokazovalo četné léze ve třech ze čtyř typických oblastí. Byl tedy naplněn diagnostický požadavek diseminace v prostoru. Diseminace v čase byla možná, ale druhý relaps nebyl kvalitně dokumentován, první ani druhá MR nebyla provedena s aplikací kontrastní látky. Nebylo provedeno vyšetření likvoru, které by napomohlo v diferenciální diagnóze jiných onemocnění diseminovaných v čase. Teprve v roce 2009 byly dokumentovány 2 další relapsy, přeléčené intravenózním metylprednisolonem a na MR byl nárůst počtu ložisek. Pacient v té době naplňoval úhradové podmínky pro zahájení léčby DMD. Je třeba zdůraznit, že v předchozím období nebyla diagnóza RS jednoznačně stanovena, a i kdyby byla, léčba DMD nebyla možná vzhledem ke sporadickým relapsům. Je možné se domnívat, že se dosud jednalo o tzv. benigní formu RS. Tento pojem je však velmi vágní, protože se ukazuje, že i u těchto nemocných dochází ke změnám CNS, např. k progresi atrofie, patologickým nálezům v normálně vypadající hmotě, projevům únavy, kognitivních změn apod. (Correale et al., 2012; Leray et al., 2013). Některé rizikové faktory, např. kouření, hypovitaminóza D apod. prognózu onemocnění zhoršují (Mandia et al., 2004), jak tomu bylo u referovaného pacienta.

Management léčby RS je individuální, ale je vhodné řídit se klinickým doporučením (Havrdová et al. Piňha, 2012). Studie neprokázaly zásadní rozdíl mezi DMD léky první volby (Wingerchuk et al., 2014). Ve shodě s nemocným byla zvolena léčba

IFN β 1a 22 mikrogramů s.c. 3 × týdně. Klinická monitorace neprokázala klinickou aktivitu, přesto po necelých 4 letech léčby byly nalezeny stoupající hladiny NABs, navíc byl negativní MxA indukční test, což predikovalo další neúčinnost IFN β 1a (pacient byl již nonresponder) (Hartung et al., 2007; Meluzínová et al., 2013). Atypické bylo objevení se protilátek až po delší době léčby IFN β , protože se jejich zvýšení objevuje většinou již po prvním nebo druhém roce léčby. Dle konsensu panelu mezinárodních odborníků z roce 2010 je třeba považovat i klinicky stabilní pacienty s nízkou aktivitou onemocnění s opakovaně pozitivními NABs a/nebo nedostatkem MxA proteinu za ty, u nichž je vhodné přejít z terapie IFN β na jinou léčbu (Polman et al., 2010). Vzhledem ke stabilizaci klinického stavu a MR jsme volili změnu léčby v rámci 1. léčebné linie. Kromě intolerance GA se však záhy manifestovaly 2 těžké relapsy a dokonce se objevila i zánětlivá aktivita na MR. Tuto skutečnost si vysvětlujeme tím, že skutečně došlo k projevům ztráty účinku IFN β 1. Reakci na vysazení považujeme za méně pravděpodobnou, efekt GA se nejspíše v té době ještě neprojevil. V této situaci jsme provedli eskalaci léčby.

V rámci eskalace jsme měli na výběr ze dvou možností. Buď volit natalizumab nebo fingolimod. Natalizumab je monoklonální protilátka proti $\alpha 4\beta 1$ $\alpha 4\beta 7$ heterodimérům integrinu. Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem natalizumabu je progresivní multifokální leukoencefalopatie, jejíž riziko u pacientů JCV pozitivních roste s délkou podávání, zejména u nemocných, kteří byli v minulosti léčeni imunosupresivou (Hoepner et al., 2014). Náš nemocný byl JCV pozitivní a byl v minulosti léčen azathioprinem.

Zvolili jsme proto variantu léčby fingolimodem. Jde o modulator sfingosin-1-fosfát receptoru, který zadržuje lymfocyty v lymfatických uzlinách. Dochází k redukci potenciálně autoagresivních lymfocytů, pronikajících do CNS. Signifikantně snižuje roční počet relapsů, jak se ukázalo ve studiích fáze II a III proti placebo i IFN β 1a, disabilitu, mozkovou atrofii, ale i počet a objem lézí na MR mozku (Kappos et al., 2010; Calabresi et al., 2014). Výsledky klinických studií, týkajících se počtu relapsů jsou zřejmé z obrázku 1. Fingolimod je používán jako léčba 2. volby, pokud je léčba 1. volby neúčinná,

nebo jako léčba 1. volby v případech agresivní RS. Mezi hlavní rizika patří poruchy srdečního rytmu, zejména bradykardie a AV blok, infekce, je riziko makulárního edému, zvýšení jaterních testů a předchozí nebo současná léčba imunosupresivou. Před a po zahájení léčby je nutné provést kardiologické, oční vyšetření, laboratorní stanovení bílého krevního obrazu a jaterních testů, po podání první dávky je třeba provádět 6hodinový EKG monitoring a kontinuální měření krevního tlaku. Při dodržení těchto podmínek je léčba fingolimodem bezpečná (Fazekas et al., 2012).

Závěr

Zavádění nových léků do klinické praxe umožňuje zvolit optimální léčebnou strategii. Vždy je nutné zvážit terapeutický benefit oproti možným rizikům. Změna léčebné taktiky je založena na určení klinické aktivity, vyšetření NABs, vyhodnocení nežádoucích účinků a zvážení další prognózy. Léčba fingolimodem je považována za racionální léčebnou alternativu, v našem případě jako terapie druhé volby s přijatelným bezpečnostním profilem. Velmi výhodné by bylo rozšířit škálu biomarkerů, což by umožňovalo diferencovat skupinu vysoce rizikových pacientů, u kterých by bylo nutné nasadit razantní léčbu co nejdříve.

Literatura

- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T1, Li B, Capiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6): 545–556.
- Correale J, Ysraelit MC, Fiol MP. Benign multiple sclerosis: does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12(5): 601–609.
- Havrdová E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, Ticha V, Dusek L, Houzviczkova E, Cox JL, Bergsland N, Hussein S, Svobodnik A, Seidl Z, Vaneckova M, Horakova D. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15(8): 965–976.
- Havrdová E, Piňha J. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neromyelitis optica 2012, dostupné z url: http://www.imuno.neurologiefnhk.cz/doc/Dx_Tx_RSaNM-standard.pdf.
- Fazekas F, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, Komoly S, Kraus J, Kurča E, Kyriakides T, Lisý L, Milanov I, Panayiotou P, Jazbec SS, Taláb R, Traykov L, Turčáni P, Vass K, Vella N, Havrdová E. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(15–16): 354–366.

- Hansen T, Skyttthe A, Stenager E, Petersen HC, Brønnum-Hansen H, Kyvik KO. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler*. 2005; 11: 504–505.
- Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdová E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killestein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol*. 2007; 254(7): 827–837.
- Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014; 6: 41–49.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4; 362(5): 387–401.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 402–415.
- Krasulová E, Havrdová E. Současná léčba relaps remitující roztroušené sklerózy a perspektivy do budoucna. *Klin Farmakol Farm*. 2008; 22(1): 23–29.
- Leray E, Coustans M, Le Page E, Yaouanq J, Oger J, Edan G. 'Clinically definite benign multiple sclerosis', an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30-year observational study. *Mult Scler*. 2013; 19(4): 458–456.
- Mandia D, Ferraro OE, Nosari G, Montomoli C, Zardini E, Bergamaschi R. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a descriptive study. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(6): 6417–6432.
- Meluzínová E, Libertinová J, Zajac M, Maťoška V. Sledování biologické účinnosti interferonu beta při léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou v České republice. *Neurol. praxi*. 2013; 14(5): 258–226.
- Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7): 740–750.
- Sadovnick AD, Ebers GC, Dymont DA, Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet*. 1996; 347: 1728–1730.
- Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, Lichtenstein P, Hillert J. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014; 137(3): 770–778.
- Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(2): 225–240.

Článek doručen redakci: 8. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2014

MUDr. Jiří Piňha

MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z.
Duchcovská 926/53, 415 01 Teplice
PihaJ@seznam.cz

