

Biologická léčba roztroušené sklerózy

MUDr. Jiří Piřha

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

Roztroušená skleróza je nejčastějším chronickým neurologickým onemocněním postihujícím mladé lidi. Na mechanismu onemocnění se podílí autoimunitní zánět a neuroaxonální degenerace. Léčbu je nutné zahájit v časných fázích onemocnění. Léky první volby jsou interferon beta nebo glatirameracetát. U části nemocných dochází k projevům intolerance nebo neúčinnosti těchto léků s nutností změny léčebné strategie. Natalizumab je první monoklonální protilátkou, která byla u roztroušené sklerózy zavedena do léčebné praxe. Dalšími biologickými léky, které mají perspektivu v léčbě roztroušené sklerózy, jsou alemtuzumab, daclizumab a antagonisté molekuly CD20.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, monoklonální protilátky, natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab.

Biological treatment of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is the most common chronic neurological disease affecting young people. The mechanism of autoimmune disease involving inflammation and degeneration neuroaxonal. Treatment should be initiated in the early stages of disease. Drugs of first choice are beta interferon or glatirameracetat. In some patients there are signs of intolerance or ineffectiveness of these drugs with the need for change in therapeutic strategy. Natalizumab is the first monoclonal antibody, which was introduced in multiple sclerosis in medical practice. Other biological drugs that have a perspective in the treatment of multiple sclerosis, is alemtuzumab, daclizumab and CD20 molecule antagonists.

Key words: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab.

Med. praxi 2012; 9(4): 189–193

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurologické onemocnění, které postihuje nejčastěji mladé lidi v produktivním věku. Choroba má heterogenní imunopatogenezi a mnohotvárný klinický průběh. Klinicky se RS projevuje poruchami zraku, hybnosti (centrální parézy), citlivosti, rovnováhy, koordinace a sfinkterů, v pozdějších stádiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy. Nezastupitelnou úlohu v diagnostice RS má praktický lékař, který může včas indikovat odborné neurologické vyšetření.

V patogenezi RS se vedle chronického autoimunitního zánětu hned od počátku uplatňují mechanismy neuroaxonální degenerace. Na základě velkého množství dat získaných z epidemiologických studií lze předpokládat, jaký může být pravděpodobný vývoj onemocnění. Ke stanovení stupně klinického postižení je používána EDSS škála (Expanded Disability Status Scale). U většiny pacientů probíhá onemocnění pod obrazem relaps remitující formy (RRMS), aby zhruba po 10 letech přešlo onemocnění do formy sekundárně progredující s trvalým nárůstem invalidity. U 10% nemocných choroba od počátku plyne progreduje (1).

Počátky biologické léčby

Během posledních let jsme svědky významného pokroku v léčbě RS. Před necelými 20 lety byl uveden první prokazatelně účinný lék (inter-

feron beta 1b) do léčebné praxe. Do té doby byly po ruce pouze kortikosteroidy a některá imunosupresiva s celou řadou nežádoucích účinků, což byla voda na mlýn těm, kteří žili v přesvědčení, že nemá žádný význam léčit nemocné dlouhodobě. U pacientů s malignějším průběhem nezbývalo nic jiného, než pasivně přihlížet narůstající disabilitě a fyzické i psychické utrpení mírnit symptomatickými léky.

S érou interferonů beta 1b (INFb-1b) a 1a (INFb-1a), a téměř současně s nástupem glatirameracetátu (GA), se situace dramaticky změnila. Neurologové dostali do rukou mocný nástroj k potlačení aktivity onemocnění, který se museli naučit správně používat. Počáteční entuziazmus, pramenící z představy, že pro pacienta s vyšším stupněm invalidity po 10letém průběhu choroby je zahájení léčby poslední šancí, byl nahrazen reálnou klinickou praxí. Brzy bylo zřejmé, že rozhodující pro úspěch léčby je čas. „Time is axon“ je rozhodující imperativ, bez něhož nelze dosáhnout patřičného efektu. Onemocnění je nutno zastihnout ve fázi aktivního zánětu, ještě před uzavřením hematoencefalické bariéry, kdy je choroba již léčebně neovlivnitelná. Došlo k několikerému přehodnocení diagnostických kritérií se zavedením pojmu klinicky izolovaný syndrom (CIS, clinically isolated syndrom). Jde o první klinickou epizodu s vysokou pravděpodobností vývoje do klinicky definitivní RS. Důležitou oporou při stanovení diagnózy je magnetická rezonance (MR) a vyšetření mozkomíšního moku. Na MR

mozku lze pozorovat demyelinizační léze v bílé hmotě supratentoriálně v celkem typických lokalizacích – periventrikulárně a juxtakortikálně, případně v oblasti zadní jámy lebny a míchy. Enhancement po aplikaci kontrastní látky svědčí o aktuálně probíhající zánětu (obrázek 1). Podle poslední aktualizace původních McDonaldových diagnostických kritérií z r. 2011 lze již podle jednoho MR vyšetření mozku a míchy, zejména při nálezů oligoklonálních imunoglobulinů v likvoru, které se nevyskytují v séru, stanovit diagnózu CIS a zahájit terapii léky první volby (INFb, GA), které patří mezi tzv. DMD (léky modifikující průběh onemocnění) 1. volby (2). Kromě pacientů s CIS je hrazena léčba v ČR i u nemocných s RRRS (relaps remitující RS), pokud jsou dokumentovány 2 relapsy za rok nebo 3 relapsy během 2 let.

Vzhledem k tomu, že léčba DMD spočívá v soustavné samoaplikaci intramuskulárně 1x týdně, nebo subkutánně denně nebo obden, vyvstal problém s tolerancí a adherencí k léčbě. Tolerance je dána mírou nežádoucích účinků (chřipce podobné příznaky, erytémy v místě vpichu, event. progresse laboratorních parametřů), úzce souvisí s adherencí, spočívající v dodržování režimu léčby (3). Navíc se ukázalo, že u části pacientů léčených INFb, se účinnost léčby snižuje tvorbou neutralizačních protilátek, které lze detekovat v séru. U této skupiny nemocných je nutné zvážit změnu léčby, spočívající ve výměně preparátu ze skupiny DMD první linie (např. z INFb na GA).

V poslední dekádě byly věnovány obrovské finanční prostředky nejen do základního výzkumu, ale i do lékových studií, ověřujících efekt většinou již známých léčiv u RS. Jeden směr se ubírá cestou vývoje nových perorálních léků, druhá cesta směřuje k zavedení monoklonálních protilátek do léčebné praxe.

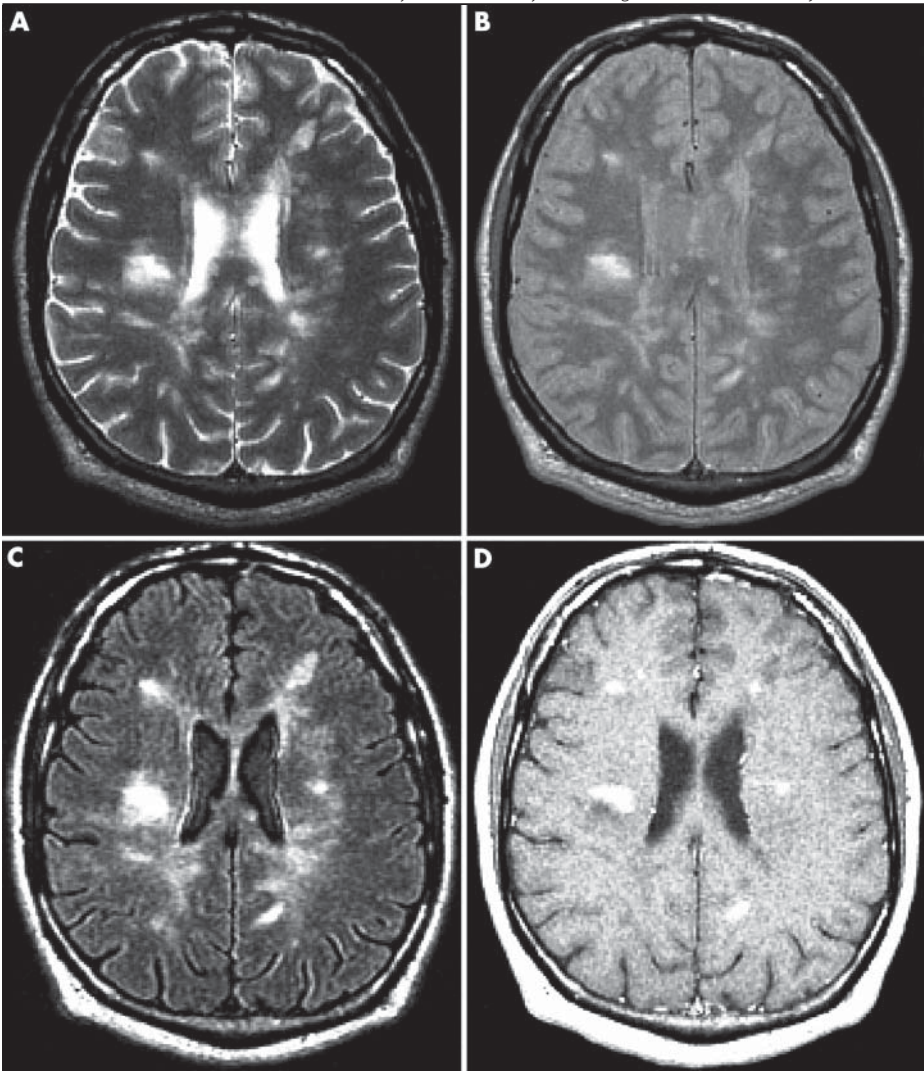
Natalizumab

Natalizumab je první monoklonální protilátkou zavedenou do léčby RS. Je to antagonist α4-integrinu, který se nachází na povrchu T buněk. Jeho bloádou je znemožněna vazba na adhezivní molekuly vaskulárního endotelu (VCAM-1), které jsou důležité pro leukocyto-endoteliální adhezi a migraci leukocytů přes hematoencefalickou bariéru. Tímto mechanismem dochází k inhibici migrace leukocytů do mozku, a tím i redukcii autoimunního zánětu (4).

Léčivo bylo zařazeno do léčby pacientů s RRRS na základě řady klinických studií (AFFIRM, SENTINEL, GLANCE), u kterých prokázal pokles frekvence relapsů až o 68 % (5, 6, 7). Natalizumab je vhodný k léčbě pacientů s RS, kteří dostatečně nereagují na DMD první linie v současnosti dostupné či mají vysokou aktivitu nemoci. Distribuce léku byla přechodně pozastavena v roce 2005 pro vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u 2 pacientů léčených tímto přípravkem v kombinaci s INFβ – 1a. Od roku 2006 je natalizumab znovu povolen v USA i v Evropské unii, protože další případ PML nebyl během roku 2005 zaznamenán. Podává se infuzně v dávce 300 mg jednou za 4 týdny.

Incidence závažných vedlejších účinků léku (elepace jaterních testů, hyperbilirubinémie, herpetická infekce, alergické reakce) je nízká. Nejobávanejší komplikací terapie natalizumabem zůstává PML, jejíž riziko je obecně cca 1/1 000 pacientů. Většina případů PML byla stanovena pomocí nálezu typických subkortikálních lézí na MR a detekcí JC viru. Pacienti, u kterých se projevila PML, byli před začátkem

Obrazek 1. MRI mozku u 28leté ženy, axiální řezy. A: T2 vážený obraz, B: Proton denzitní vážený obraz, C: FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), D: T1 vážený obraz s gadolinium enhancujícími lézemi



podávání natalizumabu častěji léčení imunosupresiv (mitoxantron, cyklofosamid, cladribin, azathioprin, mykofenolát, metotrexát či jejich kombinace), diagnostikované onemocnění PML bylo v rozmezí 1 až 3,5 roku léčby natalizumabem. Předchozí séropozitivita JC viru v krvi a anamnéza imunosupresivní léčby jsou další rizikové faktory pro vznik PML (8). K datu 4. 1. 2012 bylo registrováno 201 případů

PML u 96 582 pacientů léčených natalizumabem. Stratifikace rizika PML a incidence PML u pacientů léčených natalizumabem je patrná ze schématu 1 a grafu 1.

Před terapií natalizumabem je doporučován 3–6měsíční interval od podání imunosupresiv, u cyklofosmidu i delší. Před nasazením léčby je nutné vyšetření séra a likvoru k vyloučení latentní virové infekce, vyšetření přítomnosti protilátek

Tabulka 1. Monoklonální protilátky u RR roztroušené sklerózy

Název	Typ	Cílová molekula	Mechanismus účinku	Společnost	Studie/fáze
Natalizumab	IgG4k	Alfa4 integrin	Blokáda migrace lymfocytů do CNS	Biogen Idec Elan	FDA/EMA schváleno k léčbě u RRMS, v EU a ČR jako DMD 2. volby
Daclizumab	IgG1	Alfa řetězec CD25	Blokáda receptoru pro IL-2 Expanze NK CD56 ^{bright} buněk	Biogen Idec Facet Biotech	Probíhá fáze II, probíhá fáze III
Alemtuzumab	IgG1k	CD52	Deplece T a B buněk Nárůst T regulačních buněk	Genzyme Bayer-Schering	Ukončena fáze III
Rituximab	IgG1k	CD20	Deplece B buněk	Genentech	Ukončena fáze II
Ocrelizumab	IgG1k	CD20	Deplece B buněk	Genentech	Probíhá fáze III

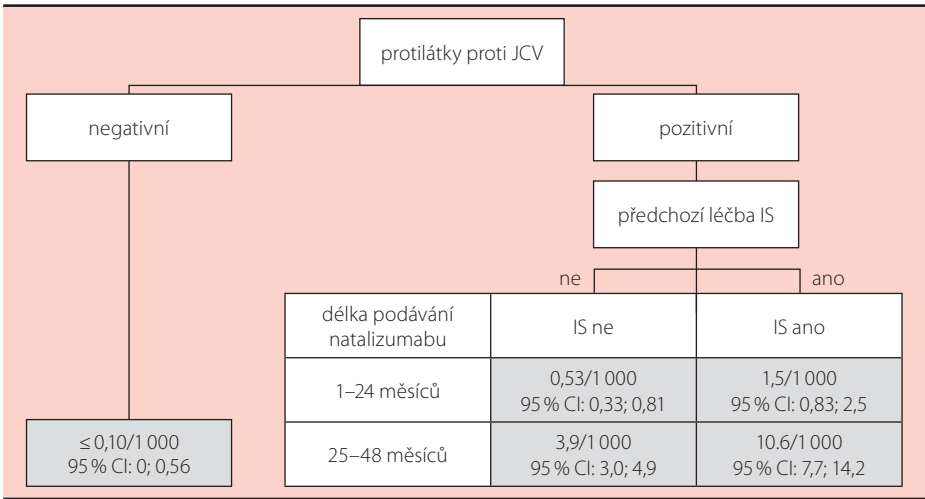
Vysvětlivky: EMA – European Medicines Agency, FDA – United States Food and Drug Administration, IL-2 – interleukin 2, RRRS – relaps remitující roztroušená skleróza, DMD – léky ovlivňující průběh onemocnění

Tabulka 2. Výsledky klinických studií

Název	Klinická studie	Počet pac.	Komparátor	Délka	Benefit/riziko
Natalizumab	AFFIRM	942	Placebo	2 roky	Redukce ARR, „disease-free“ status a MRI aktivita
	SENTINEL	1 171	NAT + IFNb-1a i. m. NAT + placebo	2 roky	Hypersenzitivita, 2 případy PML
Daclizumab	CHOICE	230	DAC + IFNb-1a placebo +	6 měsíců	Redukce MR aktivity
	SELECT	600	IFNb-1a	12 měsíců	Redukce ARR a zpomalení progresu, infekce
	DECIDE	1 500	Placebo IFNb-1a i. m.	2–3 roky	
Alemtuzumab	CAMS 223 (fáze II)	334	IFNb-1a s. c.	5 let (extenze)	Signifikantní redukce ARR a MR aktivity, zpomalení
	CAMS 223 (CARE MS I)	581	IFNb-1a s. c.	2 roky	progrese EDSS, ITP, tyreoidální poruchy, ITP
	CAMS 224 (CARE MS II)	840	IFNb-1a s. c.	2 roky	
Rituximab	HERMES	104	Placebo	48 týdnů	Signifikantní redukce MR aktivity, redukce ARR
Ocrelizumab	fáze II	220	Placebo, IFNb-1a i. m.	24 týdnů	Signifikantní redukce MR aktivity, redukce ARR,
	OPERA I	800	Placebo, IFNb-1a s. c.	4 roky	nižší výskyt nežádoucích účinků než u rituximabu
	OPERA II	800	Placebo, IFNb-1a s. c.	4 roky	

Vysvětlivky: IFN-1a – interferon beta 1a, ARR – annualized relapse rate, EDSS – Expanded Disability Status Scale, ITP – imunní trombocytopenická purpura, NAT – natalizumab, DAC – daclizumab, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, MRI – magnetická rezonance

Schéma 1. Stratifikace rizika PML



ním vysazení natalizumabu. Většina pacientů byla léčena plazmaferézou či imunoabsorpcí k rychlému odstranění přípravku z plazmy. Rekonstituce imunitního systému může být provázena syndromem IRIS (imunní rekonstituční zánětlivý syndrom), projevujícím se silnou imunitní odpovědí s dominancí CD8 lymfocytů, otokem tkáně a poškozením hematoencefalické bariéry (9).

Další monoklonální protilátky ve fázi klinického výzkumu

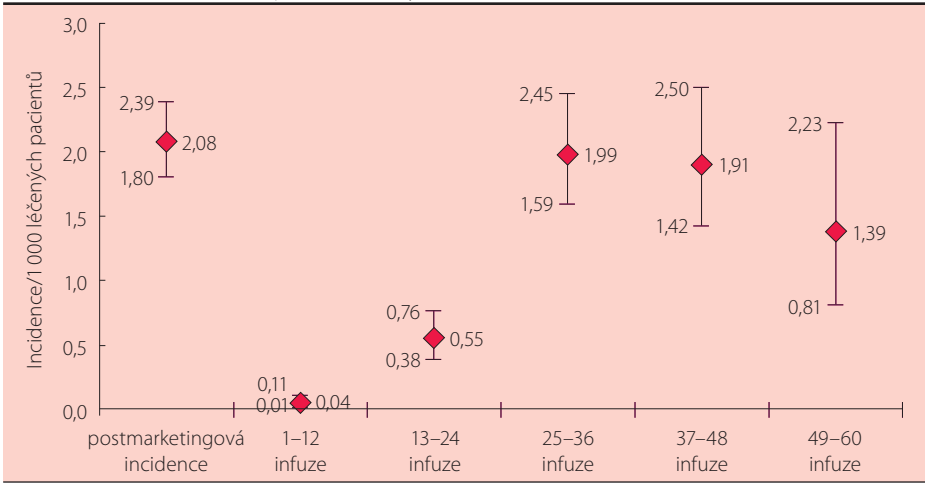
Daclizumab je protilátka proti znaku CD25, který je alfa podjednotkou receptoru pro interleukin-2 a v přenosu signálu hraje nejdůležitější roli. Vyřazení této podjednotky omezuje aktivaci autoagresivních lymfocytů, aniž by docházelo k podstatnému omezení schopnosti imunitního systému ovlivnit běžná infekční agens. Dalším efektem protilátky proti CD25 je aktivace NK buněk (CD56^{bright}), u nichž se předpokládá regulační vliv na zánět v CNS. Daclizumab byl nejprve zkoušen u pacientů léčených interferonem beta, kteří na IFNb neměli ideální odpověď, v současné době probíhá III. fáze klinického zkoušení v monoterapii porovnávací daclizumab s IFNb. II. fáze monoterapie proti placebo pokračuje rozsáhlou extenzí. Bezpečnostní profil je zatím až na vyšší výskyt infektů uspokojivý (10).

Již delší dobu se vkládají naděje do alemtuzumabu (Campath), což je protilátka proti znaku CD52, který je exprimován na T a B lymfocytech, monocytech i NK buňkách.

Alemtuzumab je registrován pro léčbu chronické B lymfocytární leukémie od r. 2001.

Studie CAMMS 223 (CARE MS I) fáze III prokázala u nemocných, léčených alemtuzumabem, snížení relapsů o 55 % oproti IFNb-1a. Pokud

Graf 1. Incidence PML u 201 pacientů léčených natalizumabem k 4. 1. 2012



proti JC viru, vyloučení aktivní infekce, zejména močové a zhotovení MR mozku. Při podávání přípravku jsou nezbytné kontroly krevního obrazu, včetně diferenciálního počtu leukocytů minimálně jednou za 3 měsíce, vyšetření MR by mělo být prováděno v častějších intervalech

(3–6 měsíců) u rizikových pacientů (pozitivita JC viru, léčba cytostatiky, léčba delší než 2 roky). U těchto pacientů je nutné další léčbu zvážit, pacienta s rizikem komplikací seznámit a léčbu ztvdit novým informovaným souhlasem. Při prvním podezření na PML je klíčovým opatře-

se týká progresse disability, výsledky se u obou skupin výrazně nelišily. Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých trvalo onemocnění méně než 5 let a kteří nebyli předem léčeni. Výsledkem studie CAMMS 224 (CARE MS II) u pacientů s 1 dokumentovanou atakou bylo snížení relapsů o 49 % ve srovnání s IFN β -1a, se snížením rizika zhoršení disability o 42 %. U těchto pacientů trvalo onemocnění minimálně 10 let, nemocní byli již před vstupem do studie léčeni DMD, která selhala (11). Ve fázi II těchto studií se vyskytla sekundární autoimunita (převážně štítné žlázy) u 23 % pacientů. Vyskytl se i Goodpaster syndrom. Ve fázi II došlo k úmrtí na idiopatickou trombocytopenickou purpuru. Tato komplikace byla v extenzi těchto studií ošetřena častějšími kontrolami krevního obrazu. Mechanismem účinku alemtuzumabu je lýza buněk, na nichž se vyskytuje znak CD52, proto je aplikace provázána výraznou celkovou reakcí (teplota, zimnice, kožní projevy), kterou lze tlumit podáváním kortikoidů a antihistaminik.

Rituximab, protilátka proti CD20 znaku, který charakterizuje B lymfocyty, byla zkoušena ve studii fáze II s velmi dobrým efektem na MR parametry (12). Humanizovaná protilátka proti CD20, ocrelizumab, vykazuje v klinických studiích podobný efekt s menším výskytem nežádoucích účinků (13). CD20 znaky se vyskytují na povrchu B lymfocytů a výzkum odráží fakt, že B lymfocyty a protilátky hrají v patogenezi RS větší roli, než se dosud myslelo. Nejde jen o redukci absolutního počtu B lymfocytů, ale uplatňuje se i omezení produkce aberantního

spektra cytokinů B buňkami, a tím nadměrné stimulace T lymfocytů (14). I rituximab může vést k PML, frekvence této komplikace je výrazně nižší, než u natalizumabu.

Přehled monoklonálních protilátek a výsledky klinických studií jsou patrné v tabulce 1 a 2 (15).

Závěr

Výzkum a zavádění nové generace léků ovlivňujících průběh RS mění pohled na současné léčebné možnosti. Monoklonální protilátky v porovnání s DMD 1. volby jsou daleko účinnější, jejich efekt je však modifikován nižším bezpečnostním profilem. Zkušenosti s léčbou natalizumabem však umožnily určit stratifikaci rizika závažných infekčních komplikací s cílem tato rizika snížit. Zavedení dalších monoklonálních protilátek do léčebné praxe bude nejspíše spojeno s trvalým zvažováním prospěchu oproti riziku terapie.

Literatura

1. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Minimonografie. Česk Slov Neurol Neurochir 2008; 71/104(2): 121–132.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010. Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69(2): 292–302.
3. Bruce JM, Lynch SG. Multiple sclerosis: MS treatment adherence-how to keep patients on medication? Nat Rev Neurol. 2011; 7(8): 421–422.
4. Taláb R. Natalizumab. Remedia 2007; 17: 533–541.
5. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354(9): 899–910.
6. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354(9): 911–923.

7. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2009; 72(9): 806–812.

8. Kappos L, Bates D, Edan G. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. Lancet Neurol 2011; 10(8): 745–758.

9. Horáková D, Havrdová E. Protilátky proti JC viru a stratifikace rizika progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů s roztroušenou sklerózou. Doporučení k použití nového testu STRATIFY JCvTM. Neurol. praxi 2011; 12: 364–365.

10. Martin R. Anti-CD25 (daclizumab) monoclonal antibody therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin Immunol. 2012; 142(1): 9–14.

11. Multiple sclerosis trust: Information, education, research and support. Dostupné z url: <http://www.ms-trust.org.uk/research/drugs-in-development/alemtuzumab.jsp>.

12. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 358(7): 676–688.

13. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011; 378(9805): 1779–1787.

14. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al. Abnormal B-cell cytokine responses as a trigger of T-cell-mediated disease in MS? Ann Neurol. 2010; 67(4): 452–461.

15. Fontoura P. Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis: Paradigm shifts and emerging challenges. MAbs. 2010; 2(6): 670–681.

Článek přijat redakcí: 22. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2012

MUDr. Jiří Piňha

MS centrum při Neurologickém oddělení
KZ a. s. – Nemocnice Teplice o. z.
Duchcovská 53, 415 29 Teplice
pithaj@seznam.cz

