

Ponesimod jako vhodný preparát vyšší účinnosti pro léčbu roztroušené sklerózy

MUDr. Mgr. Matouš Rous

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Tato kazuistika popisuje léčbu pacienta s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RR-RS), který zároveň trpí Crohnovou nemocí. Po počáteční terapii glatiramer-acetátem a interferonem beta-1a došlo u pacienta k pokračující aktivitě onemocnění, která si vyžádala změnu léčby. S ohledem na potřebu vysoce účinné terapie a pacientovu preferenci méně častých návštěv zdravotnického zařízení byla v dubnu 2022 zahájena léčba ponesimodem. Po více než dvouleté léčbě pacient zůstává klinicky stabilní, bez nových atak či progresse nemoci, a Crohnova nemoc je v remisi. Pacient dobře toleruje léčbu a vede plnohodnotný život, což potvrzuje účinnost a bezpečnost ponesimodu jako vhodné volby pro pacienty s aktivní RS a komorbiditami.

Klíčová slova: ponesimod, roztroušená skleróza, účinnost, bezpečnost, Crohnova nemoc.

Ponesimod as a suitable high-efficacy treatment for multiple sclerosis

This case report describes the treatment of a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-RS) who also suffers from Crohn's disease. After initial therapy with glatiramer acetate and interferon beta-1a, the patient had ongoing disease activity that required a change in treatment. Considering the need for highly effective therapy and the patient's preference for less frequent visits to the medical facility, treatment with ponesimod was started in April 2022. After more than two years of treatment, the patient remains clinically stable, without new relapses or disease progression, and Crohn's disease is in remission. The patient tolerates the treatment well and leads a full life, which confirms the efficacy and safety of ponesimod as a suitable choice for patients with active MS and comorbidities.

Key words: ponesimod, multiple sclerosis, efficacy, safety, Crohn's disease.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je nejčastější neurologické onemocnění způsobující invaliditu u mladých dospělých (Walton et al., 2020). Její průběh a vznik jsou ovlivněny kombinací zánětu, demyelinizace a neurodegenerace, přičemž jejich vliv se mění v závislosti na stadiu onemocnění a věku pacienta (Compston et al., 2008). Diagnóza RS je založena na McDonaldových kritériích, která zahrnují hodnocení klinických příznaků, magnetické rezonance zaměřené na léze v bílé hmotě mozku

a míchy a vyšetření mozkomíšního moku za účelem detekce oligoklonálních pásoů imunoglobulinů. RS se obvykle objevuje ve věku mezi 20 a 40 lety, přičemž ženy jsou postiženy 2 až 4krát častěji než muži (Walton et al., 2020). Toto onemocnění výrazně ovlivňuje osobní i pracovní život pacientů, přičemž jeho prognóza je často nejistá. Pacienti se potýkají s nepředvídatelným průběhem, který může zahrnovat různé stupně fyzického postižení, kognitivních obtíží, únavy a psychických problémů (Goris et al., 2022)

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):492-495

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.074>

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2024

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2024

MUDr. Mgr. Matouš Rous

matous.rous@fnol.cz

INZERCE

Popis případu

Pacient, narozený v roce 1985, zaznamenal první příznaky roztroušené sklerózy (RS) v březnu 2014. Projevy zahrnovaly bolesti hlavy a oboustranné zhoršení zraku, přičemž pravé oko bylo postiženo více. V dubnu 2014 byl hospitalizován na spádovém neurologickém oddělení. V době přijetí byl neurologický náleznegativní, oční vyšetření bez abnormalit a vizuální evokované potenciály (VEP) byly v normě. Magnetická rezonance (MR) mozku a krční míchy odhalila četná ložiska v periventrikulární a juxtakortikální bílé hmotě, některá vykazovala známky postkontrastního syčení. Ložiska nebyla přítomna infratentoriálně ani v krční míše zobrazené do úrovně Th5. Analýza mozkomíšního moku prokázala přítomnost intratékální oligoklonální syntézy všech tříd imunoglobulinů, které neměly korelát v séru. Na základě klinických projevů a nálezů byla stanovena diagnóza klinicky izolovaného syndromu (CIS) a pacient byl přeléčen 5 g intravenózního metylprednisolonu. Následně byl odeslán do našeho RS centra. V době prvních příznaků RS byl pacient již téměř dva roky léčen na Crohnovu nemoc a užíval mesalazin, azathioprin (50 mg 3× denně) a prednisolon (5 mg obden). Pacient neměl další závažné onemocnění a v rodinné anamnéze se nevyskytla žádná neurologická onemocnění.

Při první návštěvě našeho RS centra v květnu 2014 byla zjištěna kvadruhyperreflexie a absence břišních reflexů, ostatní neurologický náleznetytický. EDSS skóre (Expanded Disability Status Scale), které hodnotí závažnost postižení u pacientů s RS, bylo 1,0. Pacient si dodatečně vzpomněl, že na podzim 2013 pociťoval několik týdnů příznak typu „décharge électrique“, který spontánně ustoupil. Na základě uvedených informací byla stanovena diagnóza RR-RS a zahájena diskuse o nejvhodnější DMD terapii. Vzhledem k omezeným léčebným možnostem v roce 2014 a s přihlédnutím k léčbě Crohnovy nemoci byl zvolen glatiramer-acetát, který pacient začal užívat v červnu 2014.

V říjnu 2017 prodělal pacient postinfekční ataku nemoci s lehkou pravostrannou hemiparézou, která byla úspěšně léčena intravenózním metylprednisolonem (5 g). Kontrolní MR odhalila dvě nová ložiska periventrikulárně a dvě juxtakortikálně. Do té doby byla pro pacienta větším problémem

Crohnova nemoc s opakovanými průjmy a hospitalizacemi na interním oddělení.

S ohledem na přítomnost aktivity nemoci a progresi magnetickorezonančního nálezu nemoci byla léčba změněna na vysokodávkovaný interferon beta-1a podávaný 3× týdně subkutánně, který pacient užíval až do léta 2020. V té době si začal stěžovat na chřipkové příznaky po každé aplikaci. Kontrolní MR byla bez progresu a Crohnova nemoc byla stabilizována, přičemž pacient užíval pouze mesalazin (1 000 mg denně). Pacientovi byla změněna léčba na perorální teriflunomid.

V únoru 2022 prodělal pacient další ataku, opět s lehkou pravostrannou hemiparézou, která byla léčena intravenózním metylprednisolonem (5 g). Kontrolní MR mozku odhalila nové periventrikulární ložisko a jedno nové infratentoriální ložisko v pravé mozečkové hemisféře. S ohledem na přítomnost nové demyelinizační léze v prognosticky nepříznivé oblasti byla doporučena léčba DMD preparátem s vyšší účinností. Pacient žil 60 km od centra, proto preferoval terapii, která nevyžaduje časté návštěvy. Na základě těchto skutečností byla zvolena léčba ponesimodem, která byla zahájena v dubnu 2022 při EDSS 1,5.

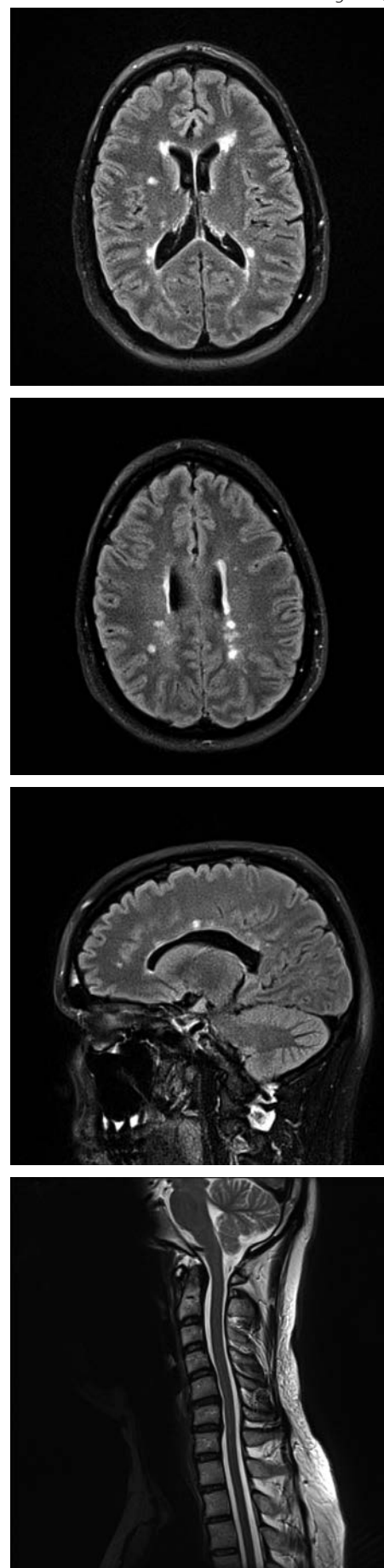
Terapie ponesimodem je pacientem dobře snášena, od zahájení léčby nedošlo k žádné atace ani k progresi onemocnění nebo progresi MR nálezu (Obr. 1). Crohnova nemoc zůstává v remisi. Pacient je s léčbou spokojen a vede plnohodnotný život, přičemž jeho hlavním problémem zůstávají občasné bolesti hlavy.

Diskuze

Ponesimod, selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1P), představuje významný posun v léčbě pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (Chun et al., 2020). Působí inhibicí migrace T a B lymfocytů z lymfatických uzlin, čímž redukuje imunitní zánět v centrálním nervovém systému, který je charakteristický pro patofyziologii RS (Pérez-Jeldres et al., 2021).

V prezentované kazuistice byl ponesimod zvolen jako lék vyšší účinnosti pro pacienta, u kterého byla přítomna aktivita onemocnění navzdory předchozím DMD preparátům. Při volbě vhodné léčby byly zvažovány různé preparáty, zohledněna byla i přání pacienta. Ponesimod byl vhodný s ohledem na pacientovo vzdálené

Obr. 1. Nálezy na posledním MR vyšetření zobrazující ložiska demyelinizace (hypersignální změny ve FLAIR sekvenci v rovinách transverzální a sagitální)



bydliště od RS centra a tudíž požadavek na nižší frekvenci návštěv centra. Tento lék se ukázal jako vhodná volba díky své účinnosti a pohodlnému perorálnímu dávkování. Úspěch léčby ponesimodem v této kazuistice potvrzuje jeho potenciál u pacientů s RS, kteří vykazují známky progresu nemoci na jiných léčivech. Studie OPTIMUM ukázala, že ponesimod snižuje roční míru relapsů (ARR) o 30,5 % ve srovnání s teriflunomidem (Kappos et al., 2021), což dokazuje jeho vyšší účinnost v kontrole aktivity nemoci. V tomto případě léčba ponesimodem vedla ke stabilizaci RS bez nových atak či progresi neurologického deficitu či progresi MR nálezu, což potvrzuje jeho schopnost zpomalit progresi nemoci (Roy et al., 2021).

Co se týče snášenlivosti, pacient v naší kazuistice toleroval terapii dobře. I když mezi

častější nežádoucí účinky ponesimodu patří infekce horních cest dýchacích a zvýšení jaterních enzymů (Coyle et al., 2024), u tohoto pacienta nedošlo k závažnějším nežádoucím účinkům. Crohnova nemoc, která byla v minulosti problémem, zůstala během léčby v remisi, což ukazuje, že ponesimod může být bezpečně používán u pacientů s kombinovanou diagnózou autoimunitních onemocnění.

Tato kazuistika podporuje účinnost a bezpečnost ponesimodu jako léku vyšší účinnosti pro pacienty s aktivní formou RS, kteří potřebují lepší kontrolu nemoci a preferují méně časté návštěvy zdravotnických zařízení. Vzhledem k tomu, že ponesimod byl schválen pro léčbu RR-RS v roce 2021 (Peterka et Potužník, 2023), jsou potřebná dlouhodobá data ohledně jeho bezpečnosti a účinnosti.

Závěr

Terapie ponesimodem se v této kazuistice ukázala jako účinná a dobře tolerovaná volba pro pacienta s aktivní formou RR-RS. Stabilizace nemoci, absence atak či progresu MR nálezu naznačují, že ponesimod poskytuje efektivní dlouhodobou kontrolu nad průběhem RS. Zároveň jeho perorální podávání a nízká frekvence nutných návštěv RS centra činí z této léčby ideální volbu pro pacienty preferující pohodlnější režim léčby. Tato kazuistika také demonstruje, že ponesimod může být bezpečně používán u pacientů s kombinací RS a Crohnovy nemoci, aniž by došlo ke zhoršení průběhu Crohnovy nemoci. Celkově lze ponesimod považovat za přínosný lék vyšší účinnosti, který významně přispívá ke zlepšení kvality života pacientů s RS.

LITERATURA

1. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor Modulator therapy for Multiple sclerosis: Differential downstream receptor signalling and clinical profile Effects. *Drugs*. 2020;81(2):207-231. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.
3. Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2024;11(4):842-855. <https://doi.org/10.1002/acn3.52017>.
4. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *The Lancet Neurology*. 2022;21(9):830-842. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00255-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00255-1).
5. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM study. *JAMA Neurology*. 2021;78(5):558. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>.
6. Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple sclerosis. *Drugs*. 2021;81(9):985-1002. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01528-8>.
7. Peterka M, Potužník P. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in the treatment of early phase multiple sclerosis. *Neurol. praxi*. 2023;24(5):360-366. <https://doi.org/10.36290/neu.2023.064>.
8. Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(4):385-402. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00798-w>.
9. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
10. Wiendl H, Hauser S, Nicholas J, et al. Longer-term Safety and Efficacy of Ofatumumab in People with Relapsing Multiple Sclerosis for Up to 6 Years (P9-6.010). *Neurology*. 2024;102(17_supplement_1). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000205570>.