

Nová perspektívna liečba sclerosis multiplex

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc., MUDr. Silvia Laurincová

II. neurologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Prehľad možností perspektívy nových stratégií liečby SM so zameraním na orálne preparáty, na monoklonálne protilátky aj DNA vakcíny. Nová generácia imunomodulačných liekov sa ukazuje efektívnejšia pre RR formy SM porovnaním so zavedenou prvoliniovou DMT, stále však nie je prospešná pre liečbu progresívnej fázy ochorenia. Cieľom nových stratégií v liečbe SM je zavedenie individuálnej terapie, ktorá sa orientuje na individuálnu aktivitu, agresivitu ochorenia ako aj špecifickú imunológiu u jednotlivých pacientov. V prehľade sa uvádzajú výsledky predklinických a skorých klinických štúdií, bezpečnosť aj znášanlivosť jednotlivých prípravkov.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, imunomodulačná liečba, monoklonálne protilátky, T-lymfocyty, B-lymfocyty.

New perspective treatment of multiple sclerosis

The paper reviews the possible perspectives of new treatment strategies for multiple sclerosis (MS) with a focus on oral agents, monoclonal antibodies as well as DNA vaccines. A new generation of immunomodulatory drugs has been shown to be more effective for RR forms of MS in comparison with the established first-line DMT; however, it is still not beneficial in treating the progressive stage of the disease. The goal of new treatment strategies for MS is the introduction of individual therapy aimed at individual activity, disease aggressiveness, and specific immunology in particular patients. The review presents the results of preclinical and early clinical trials as well as the safety and tolerability of individual agents.

Key words: multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, monoclonal antibodies, T lymphocytes, B lymphocytes.

Neurol. praxi 2014; 15(2): 65–67

Zoznam skratiek

SM – sclerosis multiplex

CNS – centrálny nervový systém

DMT – disease modifying therapy – chorobu modifikujúca liečba

CIS – klinicky izolovaný syndróm

RR – relaps remitujúca

ARR – ročný pomer počtu relapsov

Gd+ – gadolínium enhansujúca

HEB – hematoencefalická bariéra

PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia

RA – reumatická artritída

NHL – non-Hodgkinov lymfóm

EMA – European Medical Agency

FDA – Food and Drug Administration

Úvod

V liečbe SM sa v súčasnosti akceptujú dve hlavné stratégie liečby. Ide o imunomoduláciu, ktorej cieľom je prevencia poškodenia CNS. Druhým prístupom je snaha o reštitúciu poškodeného CNS podporou remyelinizácie.

V súčasnosti schválené choroby modifikujúce lieky (DMT) dokumentovali istý stupeň účinnosti hlavne v prípadoch CIS aj RR foriem. Od novej generácie DMT sa očakáva vyššia efektívnosť pre RR formy SM, avšak zatiaľ nie sú dokázané údaje ich prospešnosti pre progresívnu fázu ochorenia. Cieľom nových stratégií v liečbe je zavedenie terapie aj neurodegeneratívnej zložky SM a individuálnej terapie, ktorá

sa orientuje na individuálnu aktivitu a agresivitu ochorenia ako aj špecifickú imunológiu u jednotlivých pacientov.

Za ostatné obdobie sa objavilo množstvo štúdií, ktoré preverujú účinnosť a bezpečnosť nových liekov, ktoré by mohli byť účinnejšie v liečbe SM v štádiu relapsov ako aj v štádiu progresie. V krátkom prehľade uvedieme výber perspektívnych možností liečby SM.

Perorálna liečba SM

Teriflunomid je aktívny metabolit leflunomidu. Inhibuje syntézu pyrimidínu. Týmto spôsobom brzdí aktiváciu a proliferáciu T-lymfocytov (O'Connor et al., 2011). Redukuje demyelinizáciu a stratu axónov, ale neprekračuje HEB a na CNS má asi len nepriame účinky (Rozman, 2002). V randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebo kontrolovanej štúdii porovnaním s placebo pri vyšetrení bol počet Gd+ lézií redukovaný o 61% a zaznamenala sa redukcia T1 a T2 lézií. Vyššie dávky potlačili progresiu dizability (O'Connor et al., 2006). V ďalšej dvojročnej štúdii TEMSO sa zaznamenala redukcia ARR o 31% (O'Connor et al., 2010). Užívanie teriflunomidu sa spája s nežiaducimi účinkami ako hnačky, nauzea, dyspepsia, zvýšenie hepatálnych enzýmov, alopecia, kožný raš, infekcie, neuropénia. Ženám vo fertilnom veku sa pri užívaní teriflunomidu odporúča spoľahlivá antikoncepcia, keďže v predklinických štúdiách sa dokázala jeho teratogenita. Pokiaľ sa muž plánuje stať

otcom, odporúča sa mu túto liečbu prerušiť. V USA je teriflunomid od roku 2012 zaregistrovaný na perorálnu liečbu dospelých s relaps remitujúcou formou SM. Európska lieková agentúra ho zaregistrovala v auguste 2013.

Laquinimod je derivát linomidu, ktorý efektívne zabraňuje progresii experimentálnej autoimunitnej encefalitidy. Laquinimod je imunomodulátor s protizápalovými a neuroprotektívnymi vlastnosťami. Mechanizmus jeho účinku nie je presne známy. Presúva rovnováhu od Th1 k Th2/Th3 profilu, redukuje infiltráciu lymfocytov do CNS, indukuje zachovanie myelínu a axónov a potláča antigénovú prezentáciu. Laquinimod by mohol mať neuroprotektívny efekt (Killestein et al., 2011). Výsledky dvoch štúdií fázy II ukázali, že laquinimod u pacientov so SM – RR formou redukuje počet gadolínium enhansujúcich T1 lézií a tiež počet nových T2 lézií (Comi et al., 2008). Laquinimod bol v štúdiách bezpečný a dobre tolerovaný. Ako najčastejšie nežiaduce účinky sa zaznamenali gastrointestinálne ťažkosti, artralgie a reaktivácie herpes zooster. Oproti placebo skupine sa zaregistroval vzostup hepatálnych enzýmov, ktorý však bol asymptomatický a reverzibilný.

Dimethyl fumarát (BG-12) je ester kyseliny fumarovej. Obdobný liek sa využíva na liečbu psoriázy. Dimethylfumarát bol vo februári 2014 schválený v Európskej únii pre prvoliniovú perorálnu liečbu SM. Mechanizmus jeho účinku nie je presne známy. Predpokladá sa duálny mechanizmus imunomodulácie a aktivácia antioxida-

tívných mechanizmov. BG-12 redukuje expresiu génov zodpovedných za zápal vrátane génov pre prozápalové cytokíny a chemokíny. Aktivuje nukleárny faktor NrF2, ktorý štartuje tvorbu látok na ochranu pred oxidatívnym poškodením nervového tkaniva. Oslabením oxidatívneho stresu CNS BG-12 dosahuje neuroprotektívny účinok (Johnson et al., 2008). V klinickej štúdii fázy IIb u pacientov s RR formou SM porovnaním s placebom pri dávke 240 mg 3-krát denne sa MRI vyšetrením dokázalo zníženie aktivity ochorenia. Počet gadolínium enhancujúcich lézií porovnaním s placebom bol redukovaný o 69%. Nižšie dávky oproti placebo nedokázali signifikantný rozdiel na MRI. Dve rozsiahle placebo kontrolované štúdie fázy III (DEFINE) dokázali v priebehu 2 rokov redukcii počtu relapsov ochorenia o 53 %, redukcii počtu gadolínium enhancujúcich lézií o 90 % a redukcii počtu alebo veľkosti T2 lézií o 85 %. Predpokladané zhoršenie v klinickom obraze za 3 mesiace potvrdené EDSS škálou sa znížilo o 38 %. Druhá štúdia (CONFIRM) dokumentovala redukcii počtu relapsov v skupine liečenej BG-12 o 44 % porovnaním s 29 % v skupine liečenej GA (Krieger, 2011; Saidha et al., 2012). Na poslednom kongrese ACTRIMS v Orlande v júni 2013 sa referovalo, že po dvojročnej liečbe BG-12 sa riziko relapsu podľa dávky znížilo o 43 % a 47 % verzus placebo, ARR bolo 49 % pre obe dávky, redukcia Gd+ lézií porovnaním s placebom podľa dávky dosiahla 73 až 90 % (Kappos et al., 2013).

Znášanlivosť lieku je veľmi dobrá, čo sa dokázalo pri dlhodobom užívaní v liečbe psoriázy ako aj v štúdiách u pacientov so SM. Z nežiaducich účinkov sa zaznamenalo začervenanie tváre, abdominálne bolesti, nauzea, hnačky a od dávky závislé zvýšenie hepatálnych enzýmov. V roku 2013 bol BG-12 zaregistrovaný FDA na perorálnu liečbu relaps-remitujúcej forme SM.

Firategrast je perorálny VLA4 antagonist, ktorý inhibuje migráciu lymfocytov cez HEB do CNS a účinkuje podobne ako natalizumab. V IIb dvojito zaslepenej multicentrickej a placebo kontrolovanej štúdii 343 pacientov so SM – RR formou sa na MRI v skupine liečenej vyššou dávkou zaznamenal signifikantný pokles nových T2 lézií a nesignifikantný pokles relapsov pri zvyšujúcej sa dávke. Nežiaduce účinky boli len mierne. Išlo o vomitus, infekcie a začervenanie (Saidha et al., 2012).

BAF312 (Siponimod) je selektívny modulator receptora S1P 1/5. Mechanizmus účinku je podobný ako pri fingolimode. Vázbou na S1P1 receptor na myocytoch predsieň aktiváciou GIRK kanála spôsobuje bradykardiu. V štúdii BOLD u pacientov so SM – RR formou sa zázna-

menala redukcia počtu relapsov o 48 až 66 % oproti placebo a redukcia počtu Gd+ lézií o 80 %. V štúdii sa dokázalo, že postupnou titráciou dávky možno zabrániť bradykardizujúcim účinkom tohto preparátu (Saidha et al., 2012).

Nové monoklonálne protilátky

Daclizumab je humanizovaná IgG1 monoklonálna protilátka proti CD25, ktorý je exprimovaný na povrchu viacerých buniek, ako sú thymocyty, aktivované B- aj T-lymfocyty a regulačné T-lymfocyty. Dôvodom na použitie daclizumabu v liečbe SM je jeho schopnosť inhibovať proliferáciu aktivovaných T-lymfocytov (Martin, 2008). V minulosti sa daclizumab používal v prevencii rejekcie pri transplantácii obličiek. V štúdii CHOICE porovnaním s interferónom daclizumab vo vysokých dávkach dokumentoval 72 % a v nízkych dávkach 23 % redukcii aktívnych lézií porovnaním s placebom. V II. fáze štúdie SELECT počas jedného roka v porovnaní s placebom pri vyššej dávke redukoval ARR o 50 % a v nižšej o 54 %. Z nežiaducich účinkov sa v tejto štúdii zaznamenali vážne infekcie, kožné reakcie a zvýšenie hepatálnych enzýmov. V súčasnosti prebieha III. fáza štúdie DECIDE, v ktorej sa pri RRMS porovnáva daclizumab s interferónom beta 1a.

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti CD52 znaku, ktorý je exprimovaný na povrchu lymfocytov, monocytov, eozinofilov a thymocytov (nie na plazmatických bunkách a prekurzoroch hematologických buniek). Fyziologická funkcia CD52 na lymfocytoch nie je stále známa. Vázbou alemtuzumabu na CD52 dochádza ku komplementom a bunkami sprostredkovanej lýze týchto buniek, a teda k významnému poklesu CD4+ a CD8+ T-lymfocytov, B-lymfocytov, monocytov a NK-buniek. Alemtuzumab je registrovaný na liečbu chronickej B-lymfocytárnej leukémie od roku 2001.

Klinická štúdia fázy II CAMMS223 v priebehu dvoch rokov dokázala schopnosť alemtuzumabu znížiť riziko progresie zneschopenia o 71 % a riziko počtu relapsov o 74 % oproti INF-β 1a. Počet relaps-free pacientov bol 80 % oproti 52 % liečených INF-β. V MRI parametroch sa dokázal signifikantný pokles objemu T2 lézií ako aj redukcia atrofie mozgu. Tvorba protilátok proti alemtuzumabu sa zaznamenala len u jedného pacienta.

Klinická štúdia fázy III CARE-MS porovnávala efekt alemtuzumabu v krátkych pulzoch v dávke 12 a 24 mg/deň raz ročne oproti INF-β-1a 44 ug na progresiu zneschopenia a počet relapsov v období 2 rokov. Zistil sa pokles ARR o 55 % v porovnaní s INF-β. Štúdia CARE-MS II nedokázala efekt pri chronickej progresii ochorenia.

U 30 % pacientov so SM sa zaregistrovali nežiaduce účinky liečby alemtuzumabom. Išlo o sekundárne autoimunitné komplikácie, pričom ako najčastejšie sa objavili autoimunitné ochorenia štítnej žľazy a idiopatická trombocytopenická purpura. Zaznamenalo sa jedno úmrtie na krvácanie do mozgu, dva prípady Goodpastorovho syndromu s akútnym renálnym zlyhaním, po jednom prípade autoimunitnej neutropénie a hemolytickej anémie.

Mechanizmus účinku alemtuzumabu sa spája s lýzou buniek, na ktorých povrchu je exprimovaný znak CD52, preto sa jeho aplikácia spája s výraznou reakciou (teplotou, triaškou, kožným výsevom, bolesťou hlavy, nauzeou, vomitom a prechodným zhoršením neurologického deficitu). Alemtuzumab sa zatiaľ považuje za najúčinnjší liek skúšaný u pacientov so SM, na druhej strane má veľký počet nežiaducich účinkov (Buck, 2011; Krieger, 2011). Profylaxia kortikoidmi alebo antihistaminikami môže zmierniť nežiaduce účinky alemtuzumabu. V auguste 2013 EMA zaregistrovala alemtuzumab na liečbu dospelých pacientov s relaps remitujúcou formou SM.

Rituximab je glykozylovaná IgG1 (chimerická myšia/ludská) protilátka proti CD20 antigénu, ktorý je exprimovaný na povrchu B-lymfocytov. Rituximab indukuje dlhodobú depléciu cirkulujúcich CD20+ B-lymfocytov, ktoré sa dopĺňajú prekurzormi B-lymfocytov z kostnej drene počas 4 až 12 mesiacov. Využíva sa aj na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu a na liečbu reumatoidnej artritídy.

V klinickej štúdii HERMES fázy II sa rituximab porovnával s placebom. Vyšetrením MR sa zistilo, že rituximab porovnaním s placebom redukoval počet nových lézií o 91 %. Počet relapsov za 24 týždňov bol v skupine liečenej rituximabom nižší v porovnaní s placebo skupinou (Hauser et al., 2008).

Ako nežiaduce účinky sa zaznamenali reakcie súvisiace s podaním infúzie (horúčka, triaška, zimnica, nauzea, pruritus, angio-edém, slabosť a hypotenzia). Tiež sa zistili prípady PML u pacientov liečených rituximabom pre RA a NHL, ktorí však boli súčasne liečení imunosupresívami.

Ocrelizumab je nová humanizovaná anti-CD20 monoklonálna protilátka. Rozpoznáva odlišné epitopy CD20 antigénu, má menej nežiaducich reakcií súvisiacich s podaním infúzie a indukuje nižšiu tvorbu protilátok proti lieku. Pre smrťiace oportúnne infekcie sa v roku 2010 klinické štúdie liečby RA a lupus erythematosus dočasne zastavili. Títo pacienti dostali vysokú dávku ocrelizumabu a zároveň boli liečení metotrexátom.

Klinická štúdia fázy II u pacientov so SM – RR formou počas 24 týždňov porovnávala 2 dávky ocrelizumabu s placebom a IFN- β 1b. U pacientov na liečbe ocrelizumabom došlo k zníženiu Gd+ lézií o 89% (dávka 600 mg) a o 96% (dávka 2000 mg) v porovnaní s placebom. Počet relapsov sa redukoval o 80% a 73% v porovnaní s placebom. V tejto štúdii sa nezaznamenali závažné nežiaduce účinky. Akokoľvek, jedna pacientka s 10-ročným trvaním SM na vysokej dávke ocrelizumabu zomrela na SIRS (systemic inflammatory response syndrom) neznámej príčiny. Jednoznačný vzťah s ocrelizumabom nedokumentoval.

Ofatumumab je humanizovaná anti-CD20 monoklonálna protilátka. Používal sa a testoval pri liečbe reumatoidnej artritídy. Malá klinická štúdia fázy I/II porovnávala účinnosť troch dávok ofatumumabu (100, 200 a 700 mg) s placebom u 26 pacientov so SM – RR formou. Výsledky ukázali významné zníženie počtu relapsov a redukcii Gd+ lézií o 99,8% oproti placebo. Zároveň sa znížil počet a veľkosť T2 lézií v tejto skupine (Buck et al., 2011).

Potenciálne ciele a terapia v skorých klinických a predklinických štúdiách

Cytokíny a ich pôsobenie sa stále skúmajú v možnej liečbe a patogenéze SM. Ide napríklad o IL-23, IL-17 a IL-1. V štúdii s **ustekinumabom**, antagonistom IL-23 receptora, sa zatiaľ nepodarilo zabrániť ceste pôsobenia IL-23.

AIN457 je humanizovaná monoklonálna protilátka proti IL-17 a je v prebiehajúcom výskume. Pripravuje sa štúdia fázy II u pacientov so SM (Katz Sand; Krieger, 2012).

Mastinib je inhibítor tyrozinkinázy, ktorá inhibuje c-KIT (stem cell factor receptor) s množstvom funkcií v imunitnom systéme. Malá štúdia fázy II s mastinibom pri progresívnej SM dokázala štatisticky nevýznamný benefit. Štúdia fázy IIa/III multicentrická, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná pri primárne progresívnej alebo sekundárne progresívnej SM bez relapsov ešte prebieha (Katz Sand; Krieger, 2012).

DNA vakcína pri SM

Väčšina v súčasnosti používaných imuno-modulačných liekov na liečbu SM nie je se-

lektívne zameraná na autoreaktívne T bunky. V ideálnom prípade by liečba pri SM mala byť antigenselektívna, to znamená selektívne obnoviť vlastnú toleranciu na autoantigén, pričom zdravý imunitný systém by ostal neporušený. DNA vakcinácia je stratégia očkovania založená na injekcii génov kódujúcich cieľové proteíny. Existujú dôkazy na zvieracích modeloch pri EAE o účinnosti DNA vakcinácie na potlačenie ochorenia. Klinické štúdie fázy I a II ukázali pozitívne výsledky DNA vakcíny v znížení aktivity ochorenia na MRI u pacientov so SM – RR formou a aj pri indukovaní antigén-špecifickej tolerance na myelín špecifických B- a T-lymfocytov.

DNA vakcíny sa skladajú z bakteriálneho plazmidu, ktorý obsahuje gén kódujúci požadovaný antigén. Sú aplikované intramuskulárne alebo intradermálne. Cieľom je vytvorenie ochrannej humorálnej alebo bunkovej imunity proti antigénu (Fissolo et al., 2012).

Záver

Prezentované molekuly v prehľade predstavujú sľubné postupy v štúdiách liečby roztrúsenej sklerózy. Dostupnosť DMD v liečbe SM sa stále rozširuje, pritom v jednotlivých prípadoch starostlivosti o pacienta so SM narastá zložitosť rozhodovania. Jednotlivé lieky sa líšia spôsobom cesty podania, mechanizmom účinku, účinnosti a bezpečnosti. Ak tieto lieky v budúcnosti budú k dispozícii, bude potrebné definovať ich úlohu v liečebnom algoritme SM, pretože našim cieľom by mala byť optimalizácia liečebných postupov. To bude vyžadovať ďalšie porovnávacie štúdie, viac údajov o dlhodobých výsledkoch, lepšie a spoľahlivejšie hodnotenie odpovedí na terapiu a prognózu. Z priestorových dôvodov nebolo možné spomenúť neuroprotektiu, remyelinizáciu a reparáciu v terapii SM ako ani transplantáciu kmeňovými bunkami či iné preparáty ako estriol, mimocyklín, statíny či temsirolimus. To však len dokumentuje rozširujúci sa priestor liečby, ktorý si však etiologicky heterogénne ochorenie roztrúsenej sklerózy určite zasluhuje

Literatúra

1. Buck D, Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol*. 2011;258 (10): 1747–1762.
2. Comi G, Abramsky O, Arbizu T, et al. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9-month

double-blind active extension of the multicenter, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study (abstract P31). *Mult Scler*. 2008;14 (1 Suppl.): S37–8.

3. Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365 (14): 1293–303.
4. Fissolo N, Montalban X, Comabella M. DNA-based vaccines for multiple sclerosis: current status and future directions. *Clin Immunol*. 2012;142 (1): 76–83.
5. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(7): 676–688.
6. Johnson JA, Johnson DA, Kraft AD, Calkins MJ, Jakel RJ, Vargas MR, Chen PC. The Nrf2-ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1147: 61–69.
7. Kappos L, Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Phillips JT, Hotermans C, Zhang A, Vigiotta V, Miller DH. Timecourse of treatment effects of BG-12 (Dimethyl Fumarate) in MS (poster DX40). *Neurology*. 2013;80 (1 meeting abstracts): S41.005.
8. Katz Sand IB, Kreiger S. Emerging strategies for the treatment of multiple sclerosis. *Future Neurol*. 2012; 7(2): 193–207.
9. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 10(11): 1026–1034.
10. Krieger S. Multiple sclerosis therapeutic pipeline: opportunities and challenges. *Mt Sinai J Med*. 2011; 78(2): 192–206.
11. Martin R. Humanized anti-CD25 antibody treatment with daclizumab in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2008; 5(1): 23–26.
12. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006; 66(6): 894–900.
13. O'Connor PW, Wolinsky J, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson T, Benzerdjeb H, Wamil B, Wang L, Miller A, Freedman MS. A placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: clinical efficacy and safety outcomes. Abstract P.79. *Mult Scler*. 2010; 16(10 suppl.): S23. Abstract P.79.
14. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(6): 421–430.
15. Saidha S, Eckstein C, Calabresi PA. New and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2012; 1247: 117–137.

Článok doručen redakci: 31. 8. 2013

Článok prijatý k publikácii: 27. 11. 2013

doc. MUDr. Vladimír Donáth, CSc.

II. neurologická klinika SZU
FNsP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
vdonath@isternet.sk

