

# NOVOSTI V ZDRAVLJENJU MULTIPLE SKLEROZE

## NEW TREATMENTS OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Alenka Horvat Ledinek,  
dr. med., spec. nevrologije

*Klinični center Ljubljana,  
Nevrološka klinika*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.horvat@kclj.si

## 1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in degenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽS). Za MS najpogosteje zbolijo osebe med 20. in 40. letom starosti in ženske pogosteje kot moški. Med mladimi odraslimi je MS eden od najpogostejših razlogov za invalidnost (1,2).

Zanjo je značilna prostorska in časovna razpršenost lezij v belini OŽS. Klinični simptomi in znaki bolezni so zelo raznoliki in številni in odvisni od mesta lezije v OŽS. Najpogostejši simptomi bolezni so vnetje vidnega živca, motnje občutenja, šibkost udov, težave s koordinacijo, dvojne slike, utrudljivost in motnje mokrenja (1).

### POVZETEK

Multipla skleroza je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in degenerativna bolezen osrednjega živčevja. Z imuomodulatornimi in/ali imunosupresivnimi zdravili lahko vplivamo na potek recidivno remitentne, sekundarno napredujoče multiple skleroze s prisotnimi zagoni ter klinično izoliranega sindroma. V kratkem pričakujemo tudi prvo zdravilo, ki pomembno upočasnjuje napredovanje progresivne multiple skleroze. Velik napredek v zdravljenju multiple skleroze je pomenil prihod monoklonskih protiteles, ki delujejo tarčno, na specifično mesto v imunskem procesu in so tako bolj učinkovita a z več neželenih učinkov. Več zdravil omogoča individualen pristop k zdravljenju.

### KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, daklizumab, kladribin, okrelizumab

### ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune, inflammatory, demyelinating, and degenerative disease of the central nervous system. Immuomodulatory and / or immunosuppressive treatment can influence the course of relapsing remitting, secondary progressive multiple sclerosis with relapses and clinical isolated syndrome. We also expect the first monoclonal antibody for the treatment progressive form of multiple sclerosis. New era in treatment of multiple sclerosis comes with the monoclonal antibodies.

### KEY WORDS:

multiple sclerosis, daclizumab, cladribine, ocrelizumab

Diagnoza bolezni je klinična, si pa pri postavitvi diagnoze pomagamo s parakliničnimi preiskavami, magnetno resonančnim slikanjem (MR) glave in/ali hrbtenjače, vidnimi izvajljenimi potenciali in lumbalno punkcijo (določitev oligoklonalnih trakov v likvorju). Prve kriterije za postavitev diagnoze MS smo dobili leta 1985, Schumacherjevi kriteriji (3). V naslednjih letih so se kriteriji za postavitev diagnoze MS zelo spreminjali in danes so v veljavi sodobni McDonaldovi kriteriji iz leta 2010 (4).

Potek bolezni je lahko različen. Pri veliki večini je potek bolezni recidivno remitenten, kar pomeni, da poteka bo-

lezen z zagoni in izboljšani. Zagon bolezní je opredeljen kot pojav novih simptomov bolezní ali ponovitev prejšnjih, ki trajajo več kot 24 ur in za katere ne najdemo drugih vzrokov. Za prvi zagon bolezní, ki ga objektiviziramo z nevrološkimi znaki, se je uveljavil izraz klinično izoliran sindrom (1,2). Potek bolezní je lahko tudi progresiven in sicer bodisi od samega začetka ali pa sekundarno progresiven, kar v veliki meri pomeni napredovanje recidivno remitentne MS (1,5).

## 2 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

Zdravljenje MS je kompleksno in zajema zdravljenje zagonov in simptomov bolezní, kot tudi zdravljenje z imunomodulatornimi in/ali imunosupresivni zdravili, ki upočasnijo bolezenski proces. Multipla skleroza je še vedno neozdravljiva bolezen. Boljše razumevanje imunopatogeneze bolezní je leta 1994 pripeljalo do razvoja prvega zdravila, interferona beta 1b, ki je pomembno upočasnil bolezenski proces. Temu so sledila številna nova, v zadnjih letih tarčna zdravila, ki še učinkoviteje upočasnijo bolezenski proces (1,2).

Cilj zdravljenja je, da bolnik z MS nima ne kliničnih ne radioloških znakov napredovanja bolezní in da ima dobro kakovost življenja (2,4,5). Ob znakih aktivnosti bolezní, tako klinične kot radiološke, je potrebno narediti natančno oceno zdravljenja in razmisliti o spremembi zdravljenja (4).

Zdravila, ki imajo vpliv na potek bolezní, zaradi boljšega razumevanja, razdelimo na zdravila prvega in zdravila drugega reda (4). Med zdravila prvega reda so razvrščeni različni interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid in dimetil fumarat. Našteta zdravila zmanjšajo letno število zagonov bolezní, upočasnijo napredovanje stopnje funkcionalne prizadetosti in zmanjšajo število vseh sprememb kot tudi s kontrastnim sredstvom vidnih sprememb na MR slikanju glave in/ali hrbtenjače (4, 5).

Kar dve tretjini bolnikov pa ima kljub zdravljenju z zdravili prvega reda znake aktivnosti bolezní in tedaj se odločamo o spremembi zdravljenja in pričetku zdravljenja z zdravili, ki učinkoviteje upočasnijo bolezenski proces, a imajo več resnih neželenih učinkov. Za zdravljenje z zdravili drugega reda se odločimo tudi pri skupini bolnikov, ki imajo zelo aktiven bolezenski proces od samega začetka bolezní, dva ali več zagonov bolezní v enem letu in/ali znake aktivnosti na MR slikanju (4).

Zdravila drugega reda, za zdravljenje aktivne MS, so natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, in fingolimod. Ameriška agencija za hrano in zdravila je dala zeleno luč zdravilu okrelizumabu za zdravljenje tako recidivno remitentne kot tudi progresivne oblike MS. V svetu potekajo raziskave faze III za kladribin, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod in ponesimod (6). Prav tako poteka raziskava faze III avtologne presaditve kostnega mozga.

V nadaljevanju se bom omejila na nova monoklonska protitelesa, s katerimi smo pričeli zdravljenje v kratkem ali pa pričakujemo pričetek zdravljenja v naslednjem letu.

## 3 NOVA ZDRAVILA, KI VPLIVAJO NA POTEK BOLEZNI

### 3.1 DAKLIZUMAB

Mehanizem delovanja daklizumaba je zelo kompleksen. Daklizumab je humizirano monoklonsko protiteleso IgG1, ki se veže na CD25 (IL-2R $\alpha$ ) in prepreči vezavo IL-2 na CD25 in tako modulira sporočanje IL-2 (7).

Učinkovitost zdravljenja z daklizumabom je bila dokazana v dveh kliničnih raziskavah faze III, Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT) in Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis (DECIDE) (7,8). Raziskava SELECT (7) je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana raziskava, v kateri so bolniki prejeli zdravilo daklizumab 150 mg ali 300 mg oziroma placebo vsake 4 tedne. V raziskavo so bili vključeni bolniki z diagnozo recidivno remitentne MS, z vsaj enim zagonom bolezní pred vključitvijo v raziskavo. Primarni cilj raziskave je bil dosežen, saj se je letno število zagonov bolezní ob zdravljenju z daklizumabom 150 mg/4 tedne intramuskularno (im.) v primerjavi s placebom zmanjšalo za 54 %. Prav tako se je po 52 tednih zdravljenja zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezní, ocenjeno po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. Expanded Disability Status Scale, EDSS) za 57 %. Na MR slikanju se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij za 69 %. V raziskavi DECIDE so primerjali učinkovitost zdravljenja daklizumaba 150 mg/4 tedne im. z interferonom beta 1a 30  $\mu$ g /teden im. V raziskavo so bili vključeni bolniki z recidivno remitentno MS in vsaj dvema zagonoma bolezní. Letno število zagonov bolezní se je ob zdravljenju z daklizumabom zmanjšalo za 45 %, za 75 % se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij, ni pa bilo pomembne razlike



med skupinama v napredovanju stopnje funkcionalne prizadetosti (8).

Med najpogostejšimi opisanimi neželenimi učinki zdravljenja z daklizumabom so okužbe (50 %), kožne spremembe (18 %) in porast jetrnih encimov (33 %). Med okužbami so prevladovali okužbe zgornjih dihal. Le 3 % bolnikov je zdravljenje zaradi resne okužbe moralo prekiniti. Najpogostejši kožni reakciji sta bili izpuščaj in ekcem. Večina bolnikov je imela blage do zmerne kožne reakcije. Zaradi zdravljenja z daklizumabom je zdravljenje prekinilo 4 % bolnikov (7,8).

Pri bolnikih, zdravljenih z daklizumabom, je prišlo do resnih poškodb jeter, vključno s smrtnimi primeri avtoimunskega hepatitisa in fulminantne odpovedi jeter. Pri 1,7 % bolnikov so opazili resne reakcije, vključno z avtoimunskim hepatitisom, hepatitisom in zlatenico. V klinični študiji se je zgodil smrtni primer avtoimunskega hepatitisa pri bolniku, ki se je ponovno začel zdraviti s 300 mg daklizumaba po načrtovanem 6-mesečnem prekinitvenem obdobju (8). Bolnikove ravni serumskih transaminaz in bilirubina je treba spremljati vsaj enkrat mesečno ves čas zdravljenja in še do 4 mesece po zadnjem odmerku daklizumaba.

Zdravljenje z daklizumabom je bilo s strani JAZMP odobreno decembra 2016.

### 3.2 KLADRIBIN

Kladribin je sintetični analog deoksiadenozina, ki ima pomembno mesto v sintezi purinskih nukleotidov. Aktivira se preko specifične kinaze in ima apoptotični selektivni učinek tako na deleče kot mirujoče T in B celice. Drugi pomemben mehanizem delovanja se kaže v spremenjenem razmerju med provnetnimi in protivnetnimi citokini, v prid protivnetnih citokinov (9). Kladribin prehaja preko krvno možganske pregrade, kjer doseže 25 % serumske koncentracije (4,9). Učinkovitost zdravljenja s kladribinom je bila dokazana v kliničnih raziskavah faze III, A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis (CLARITY) in Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE) (8, 9). Raziskava CLARITY je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana raziskava, v kateri so bolniki prejeli zdravilo kladribin per os in sicer 3,5 mg/kg telesne teže ali pa 5,25 mg/kg telesne teže, dva ciklusa po 5 dni, v dveh mesecih. Opisani ciklus se je v drugem letu zdravljenja ponovil. Letno število zagonov bolezni se je ob zdravljenju z manjšim odmerkom kladribina v primerjavi s placebom zmanjšalo za 57,6 %. Prav tako se je po 24 tednih zdravljenja zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni, ocenjeno po lestvici EDSS, za 33

%. Na MR slikanju se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij za 85,7 %. Bolnike so nato spremljali štiri leta in kar 75-81 % bolnikov zdravljenih s kladribinom od samega začetka ni imelo zagona bolezni in 73 do 90 % bolnikov ni imelo s kontrastnim sredstvom obarvane lezije na MR slikanju (9).

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja s kladribinom sta limfopenija in povečano tveganje za okužbe. Limfopenija je bila prisotna pri 21,6 % bolnikov zdravljenih z odmerkom kladribina 3,25 mg/kg telesne teže. Stopnja limfopenije 3-4 je imelo 25,6 % bolnikov, stopnja 4 pa le 0,8 % bolnikov. V drugem letu zdravljenja se cikel zdravljenja s kladribinom ponovi v primeru, da je stopnja limfopenije manjša od 2. Okužba je bila prisotna pri 47,7 % bolnikov, od tega resnih okužb le pri 0,5% bolnikov. Herpes zoster je bil prisoten pri 1,16 % bolnikov in pri veliki večini omejen na dermatome. V času zdravljenja s kladribinom so bile opisani trije primeri tuberkuloze in zato je potrebno presejalno testiranje pred pričetkom zdravljenja (9). Vseh resnih neželenih učinkov je bilo 8,4 %, največ na račun resnih okužb, herpes zoster in okužbe zgornjih dihal in spodnjih sečil (9).

### 3.3 OKRELIZUMAB

Okrelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD20, ki se nahaja na površini B limfocitov (11). Zdravljenje z okrelizumabom poteka v obliki infuzij, v prvem ciklusu bolnik prejme 300 mg v razmaku 14 dni, nato pa cikle zdravljenja vsakih 24 tednov po 600 mg.

Učinkovitost zdravljenja z okrelizumabom je bila dokazana v klinični raziskavi faze III, Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis (OPERA I in II). V raziskavo so bili vključeni bolniki z recidivno remitentno MS (11). Raziskavi OPERA I in II sta bili dvojno slepi, randomizirani raziskavi, v kateri so primerjali tako učinkovitost kot varnost zdravljenja okrelizumaba z interferonom beta 1a 44 µg sc., pri bolnikih z recidivno remitentno MS. Letno število zagonov bolezni se je ob zdravljenju z okrelizumabom v primerjavi z interferonom beta 1a 44 µg sc. zmanjšalo za 47 %. Prav tako se je zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni, ocenjeno po lestvici EDSS za 40%. Na MR slikanju se je zmanjšalo število s kontrastnim sredstvom obarvanih lezij za 94 % (10).

Še bolj so bili spodbudni rezultati zdravljenja progresivne MS. V raziskavo Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis (ORATORIO) so vključili bolnike s primarno progresivno MS. Rezultati raziskave so pokazali, da zdravljenje z okrelizumabom zmanjša tveganje za napredovanje bolezni za 24 % kot tudi 25 % zmanjšano

tveganje za 20 % poslabšanje hoje, ocenjene s testom hoje (12).

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja z okrelizumabom sta infuzijska reakcija in povečano tveganje za okužbe. Infuzijska reakcija je bila prisotna pri 31 %. Okužbo je poročalo 57 % bolnikov. Najpogostejše so bile okužbe zgornjih dihal in spodnjih sečil (11, 12).

V kratkem lahko pričakujemo še več monoklonskih protiteles: ofatumumab, katerega mehanizem delovanja je zelo podoben okrelizumabu, pa sekukinumab, ki ima prijema-lišče na TH17 celicah in opikinumab, ki naj bi preko prekurzorskih oligodendrocitnih celic spodbujal proces remielinizacije (6).

## 4 ZAKLJUČEK

Boljše razumevanje imunopatološkega procesa, ki se odvija pri multipli sklerozi, je pripeljalo do razvoja številnih zdravil, katerih skupni cilj je upočasniti bolezenski proces. Mehanizem delovanja zdravil je zelo različen, v veliki večini pa delujejo na zelo različna mesta imunskega procesa. V zadnjih desetih letih so se razvila zdravila, predvsem z monoklonskimi protitelesi, ki imajo specifično tarčno delovanje in so zato v primerjavi z ostalimi zdravili učinkovitejša. S svojo učinkovitostjo pa prinašajo tudi bolj specifične in resne neželene učinke zdravljenja in tako zahtevajo bolj natančno spremljanje tako učinkovitosti kot neželenih učinkov. Rezultati raziskave ORATORIO so pokazali, da lahko v kratkem pričakujemo tudi prvo zdravilo, ki upočasnjuje progresivno MS, za katero do danes nismo imeli zdravila. Zdravljenje multiple skleroze tako postaja zelo individualno, prilagojeno posameznemu bolniku, s ciljem čim boljšega nadzora nad boleznijo s čim manj neželenimi učinki.

## 5 LITERATURA

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. *McAlpine's Multiple sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2006.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. *Ann Neurol* 2011;69: 292-302.
3. Schumacher GA, Beebe G, Kibler et al. (March 1965). *Problems of experimental trials in the therapy of multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of the experimental trial of therapy in multiple sclerosis*. *Ann N Y Acad Sci* 1965: 122: 552-68.
4. Wolinsky JS. *Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. *American Academy of Neurology. CONTINUUM. Multiple sclerosis* 2004; 10:74-101.
5. Lublin F.D. *New multiple sclerosis phenotypic classification*. *Eur Neurol* 2014; 72:1-5.
6. JL Orthmann-Murphy, PA Calabresi. *Therapeutic Application of Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2017;101:52-64.
7. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. *Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2013; 381:2167-75.
8. Kappos LSK, Arnold DL, Havrdova E, et al. *Primary results of DECIDE: a randomized, double-blind, double-dummy, active controlled trial of daclizumab HYP versus interferon beta-1a in RRMS patients*. Presented at Joint Meet. Am. Comm. Treatment and Research in Multiple Sclerosis and Eur. Comm. Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS-ECTRIMS), Boston, 2014.Sep.
9. Giovannoni G, Comi G, Cook D, et al. *A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med* 2010; 362:416-26.
10. Leist TP, Comi G, Cree AB, et al. *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial*. *Lancet Neurol* 2014; 13:257-67.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med* 2017; 376:221-34.
12. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med* 2017; 376:209-20.

