proLékaře.cz | 12.7.2025

Aktualita z kongresu AAN 2021

Zabránit migraci lymfocytů může znamenat udržení náskoku před progresí roztroušené sklerózy

Přibližně u 85 % pacientů s roztroušenou sklerózou je od počátku přítomna relabující-remitující forma onemocnění (RRRS). Podle dat z observačních studií až u 36 % pacientů s RRRS – navzdory léčbě modifikující onemocnění – dojde v průměru během 9 let k vývoji v sekundárně progresivní formu onemocnění (SPRS).

✉
Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm, s. r. o.

doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd,
1. LF UK a VFN Praha

Těmito čísly uvedl prof. Robert Zivadinov, Ph.D., z Jacobs School of Biomedical Sciences, State University of New York, USA, svůj příspěvek věnovaný patofyziologii RS a hodnocení progrese disability. Jeho vystoupení bylo v rámci letošního výročního kongresu Americké neurologické akademie (AAN) součástí programu tzv. Industry Therapeutic Update podpořeného společností Novartis, během kterého se v krátkých přednáškách postupně vystřídali neurologové napříč USA od východního po západní pobřeží.

Pohled za horizont relapsů

Prof. Zivadinov dále uvedl, že RRRS se vyznačuje epizodami vzplanutí neurologických symptomů následovanými obdobími částečného nebo úplného zotavení. Jak neurologický deficit pacientů progreduje, aktivita onemocnění se stává méně frekventní, tzn. že nemocní se SPRS mají méně relapsů nebo vykazují klesající aktivitu onemocnění při zobrazení na MR.

„Z toho vychází koncept aktivity onemocnění, který propojuje jak relabující-remitující, tak sekundárně progresivní formu onemocnění," uvedl prof. Zivadinov a pokračoval: „U RRRS hraje výraznější roli zánět. S tím, jak onemocnění progreduje, aktivita zánětu klesá a vedoucí úlohu přebírá neurodegenerace. To znamená, že i při méně frekventní aktivitě onemocnění může docházet k progresivnímu zhoršování v kterékoli z neurologických domén. I nepatrné, sotva pozorovatelné změny – např. pocit dřevěnění končetin a ztráta jejich citlivosti, slabost, problémy s chůzí, potíže s pamětí nebo koncentrací, dysfunkce střev či močového měchýře, obtíže s řečí nebo polykáním – mohou časně detekovat progresi. Pravidelné dotazování pacientů na to, jak se cítí, spolu s využíváním standardizovaných škál a dotazníků umožňují lékaři dohlédnout dál než jen na horizont relapsů," zakončil prof. Zivadinov.

Účinek modulátoru S1P u SPRS

Pro pacienty se SPRS byla donedávna k dispozici pouze symptomatická léčba. Nadějným lékem, který v klinické studii zpomalil progresi disability a současně redukoval patologické změny mozku u aktivní SPRS, je siponimod – perorální selektivní modulátor receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P).

Mechanizmus jeho účinku zdůraznil další přednášející prof. Jerold Chun, Ph.D., ze Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, USA.

Siponimod má selektivní vazbu na dva z pěti receptorů spřažených s G proteinem pro S1P – S1P1 a S1P5. Díky tomu působí jako funkční antagonista receptoru S1P na lymfocytech a blokuje jejich schopnost vystupovat z lymfatických uzlin. Tak se snižuje recirkulace T buněk v periferní krvi, a tím se zmenšuje i množství lymfocytů migrujících do CNS. Prof. Chun zdůraznil, že lymfocyty jsou při léčbě siponimodem v lymfatických uzlinách pouze deponovány, nikoli ničeny. To znamená, že po vysazení léčby se jejich množství cirkulující v periferní krvi vrátí během 10 dnů k normálním hodnotám.

Siponimod je lipofilní molekula, a tím pádem je schopen přejít přes hematoencefalickou bariéru a působit protizánětlivě i přímo v CNS. Receptory S1P1 a S1P5 jsou totiž přítomné i na neuronech, astrocytech, mikrogliích i oligodendrocytech či jejich prekurzorech.

Charakteristika pacientů ze studie EXPAND

Dr. Mitzi Joi Williamsová z Multiple Sclerosis Center of Atlanta, USA, připomněla, že účinnost siponimodu 2 mg 1× denně u pacientů se SPRS byla zkoušena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 EXPAND.

Zahrnula široké spektrum pacientů se SPRS se střední až pokročilou vstupní disabilitou. Celkem 1 651 účastníků bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k siponimodu 2 mg denně (n = 1 105), nebo placebu (n = 546). Všichni byli klinicky hodnoceni při vstupním skríningu, poté každé 3 měsíce, popř. kdykoli došlo k relapsu. Vyšetření MR bylo provedeno na začátku studie a poté opakováno každých 12 měsíců.

Charakteristika účastníků studie se shodovala s tím, co je pro nemocné se SPRS typické i v běžné klinické praxi, a zastoupení bylo prakticky totožné v aktivně léčeném i placebovém rameni – vč. průměrného věku (48, resp. 48,1 roku), vyššího zastoupení žen oproti mužům (61 vs. 39 %, resp. 59 vs. 41 %), průměrné délky doby od diagnózy (12,9, resp. 12,1 roku) a od prvních symptomů (17,1, resp. 16,2 roku). Předchozí léčbu modifikující chorobu užívalo 78, resp. 79 % pacientů. Alespoň jeden relaps v období 2 let před vstupním skríningem zaznamenalo 36, resp. 37 % pacientů. T1 Gd+ léze byly v obou ramenech na vstupu detekovány u 21 % pacientů, u všech účastníků v obou ramenech bylo v průběhu posledních 2 let před vstupem do studie dokumentováno zhoršení skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS; průměrná vstupní hodnota shodně

Cesk Slov Neurol N 2021; 84/117(3): 300–302

proLékaře.cz | 12.7.2025

5,4). Minimálně 95 % účastníků užívalo medikaci, ke které byli randomizováni, po dobu 1 roku a déle.

Klíčová klinická data ze studie EXPAND

Primárním cílem byla doba do 3měsíční potvrzené progrese disability (confirmed disability progression; CDP), definované jako nárůst hodnoty skóre EDSS alespoň o 1 bod oproti hodnotě před léčbou (resp. o 0,5 bodu u pacientů s výchozím EDSS ≥ 5,5), přetrvávající po dobu 3 měsíců.

Klíčovými sekundárními cíli byly doba do 3měsíčního potvrzeného zhoršení v časovém testu 25krokové chůze (Timed 25-foot Walk; T25W) nejméně o 20 % a změna v objemu T2 lézí oproti vstupním hodnotám. Další sekundární cíle zahrnovaly dobu do 6měsíční CDP, změny v objemu mozku a zmírnění zánětlivé aktivity onemocnění hodnocené roční mírou relapsů a objemem lézí na zobrazení MR. Výzkumným cílem pak byla změna rychlosti kognitivního zpracování podle Symbol Digit Modality Test (SDMT).

Dr. Stephen W. Yeung z Loma Linda University Medical Center, USA, shrnul, že siponimod ve studii EXPAND signifikantně snížil riziko progrese disability o 21 % (HR 0,79; p = 0,013) – po 36 měsících sledování mělo 3měsíční CDP 26 % pacientů z aktivně léčeného ramene vs. 32 % z placebového ramene.

Dr. Yeung připomněl, že podle výsledků post-hoc analýzy z léčby siponimodem nejvíce profitovala subpopulace, která měla SPRS s aktivním onemocněním (definovaným jako relaps během 2 let před zařazením do studie, ale ne 3 měsíce před randomizací, anebo ≥ 1 T1 Gd+ lézí na vstupu) – u té bylo riziko progrese disability statisticky významně sníženo dokonce o 31 %, po 30 měsících sledování mělo 3měsíční CDP 26 vs. 32 % pacientů. Naopak u pacientů se SPRS bez přítomnosti aktivního onemocnění statisticky významný přínos v tomto ukazateli prokázán nebyl.

Dr. Yeung zrekapituloval i výsledky dosažené v sekundárních cílech studie EXPAND – s tím, že jejich hodnota p nebyla adjustována pro účely vícečetného porovnání, nelze z ní tedy vyvozovat závěry ohledně statistické či klinické významnosti.

Poměr pacientů s potvrzeným zhoršením T25W byl v obou ramenech podobný (40 vs. 41 %; p nehodnoceno). Změna v celkovém objemu T2 lézí oproti výchozímu stavu byla nižší v aktivně léčené skupině (184 vs. 879 mm^3; p < 0,01).

Při léčbě siponimodem bylo oproti placebu potvrzeno i:

- 26% relativní snížení rizika 6měsíční CDP (po 36 měsících sledování 20 vs. 26 %)
- 55% relativní snížení roční míry relapsů (0,07 vs. 0,16),
- 86% relativní snížení počtu T1 Gd+ lézí/sken (0,08 vs. 0,6),
- 81% relativní snížení počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí v průběhu celé doby sledování (0,7 vs. 3,6).

Jako doplňkový sekundární cíl byly ve studii EXPAND hodnoceny i změny ve ztrátě objemu mozkové hmoty oproti výchozímu stavu. Se siponimodem bylo oproti placebu dosaženo celkově 23% snížení míry relativního rizika – po 12 měsících o 39 % (–0,28 vs. –0,46 %) a po 24 měsících o 15 % (–0,71 vs. –0,84 %).

Výzkumné cíle a post-hoc analýzy studie EXPAND

Dr. Barry Singer z Missouri Baptist Medical Center v St. Louis, USA, se mimo jiné věnoval výsledkům siponimodu týkajícím se pozitivního ovlivnění kognitivních funkcí.

Medián rozdílu ve výsledcích testu SDMT, jednoho z kognitivních testů užitých ve studii EXPAND, činil po 24 měsících 2,48 bodu ve prospěch siponimodu oproti placebu, což představuje 21% snížení míry relativního rizika setrvalého poklesu.

Otevřená extenze studie EXPAND – až 5letá data ukazují, že „čím dříve, tím lépe“

Do otevřené extenze studie EXPAND se siponimodem přešlo celkem 1 224 pacientů – 72,2 % z těch, kteří byli v původní studii randomizováni k podávání siponimodu, a 71,4 % z původního placebového ramene. Střední doba expozice siponimodu všech pacientů (v původní studii a extenzi dohromady) činí 39,4 měsíce, přičemž 18,5 % účastníků již dosáhlo pěti let nepřetržité léčby siponimodem.

Dr. Stephen M. Newman z Plainview Hospital and North Shore University Hospital, USA, zrekapituloval výsledky některých recentních interim analýz z otevřené extenze studie EXPAND.

Pokud jde o zpomalení progrese disability vyjádřené ukazatelem 6měsíční CDP, v prodlouženém otevřeném sledování přetrvává prospěch z léčby vyjádřený 22% snížením míry relativního rizika ve prospěch skupiny pacientů léčených siponimodem od začátku oproti těm, kteří k jeho užívání přestoupili z původního placebového ramene.

Ve zpomalení zhoršování kognitivních funkcí hodnoceného testem SDMT si udržují náskok ti pacienti, kteří dostávali siponimod od začátku studie EXPAND – 23% snížení míry relativního rizika oproti pacientům původně randomizovaných k placebu.

A do třetice ukazatel aktivity onemocnění – 52% relativní snížení roční míry relapsů (0,051 vs. 0,106) ve prospěch siponimodu. Jak zdůraznil Dr. Newman, pro lepší výsledky siponimodu ve všech třech analyzovaných ukazatelích platí jako společný jmenovatel „čím dříve, tím lépe“.

Bezpečnost léčby siponimodem a jejího zahájení

Dr. Barry A. Hendin z Multiple Sclerosis Center of Arizona, Phoenix, USA, připomněl, že nejčastějšími dokumentovanými nežádoucími účinky siponimodu ve studii EXPAND (incidence 10 % a více) byly bolest hlavy (15 %), arteriální hypertenze (13 %) a elevace transamináz (11 %). Pro nežádoucí účinky ukončilo léčbu 8,5 % pacientů v rameni se siponimodem a 5,1 % v placebovém rameni. Výskyt nežádoucích účinků a jejich zastoupení je v otevřeném pokračování studie EXPAND konzistentní s původní studií.

Dr. Barry nabídl i praktický manuál klinické rozvahy a doporučených vyšetření předcházejících zahájení léčby siponimodem:

- Laboratoř – genotypizace podle *CYP2C9*, krevní obraz, sérologicky protilátky proti viru *Varicella zoster*, jaterní testy (transaminázy a bilirubin).
- Oční vyšetření – zhodnocení fundusu včetně makuly. Pokud se během léčby siponimodem objeví poruchy vizu, je doporučeno další oční vyšetření. Pacientům s uveitidou či diabetem mellitem v anamnéze je během léčby siponimodem doporučeno pravidelné sledování u oftalmologa.
- Kardiologické vyšetření – zahájení léčby siponimodem vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence, většina pacientů nevyžaduje po první titrační dávce další sledování. Doporučuje se však vstupní EKG vyšetření, aby byly odhaleny případné preexistující abnormality.
- Očkování – podávání siponimodu by mělo být přerušeno 4 týdny před očkováním živými vakcínami a 4 týdny po

proLékaře.cz | 12.7.2025

něm. Přerušení podávání siponimodu není zcela nutné v případě očkování neživými vakcínami, nicméně během léčby a až 4 týdny po ní může být vakcinace méně účinná. Doporučuje se proto přerušit léčbu 1 týden před plánovaným očkováním a nezahajovat ji dříve než 4 týdny po vakcinaci.

Úvahy o dávkování siponimodu, jak připomněl Dr. Hendin, vycházejí z již výše zmíněné genotypizace podle *CYP2C9*.

U pacientů s genotypem *CYP2C9*1*1*, **1*2* a **2*2* jsou doporučené titrační dávky 1. den 0,25 mg, 2. den 0,25 mg, 3. den 0,5 mg, 4. den 0,75 mg a 5. den 1,25 mg. Doporučená udržovací dávka od 6. dne je 2 mg/den.

U pacientů s genotypem *CYP2C9*1*3* nebo **2*3* jsou doporučené titrační dávky stejné, jak je uvedeno výše, a doporučená udržovací dávka od 6. dne je 1 mg denně.

U pacientů s genotypem *CYP2C9*3*3* (týká se jen zlomku procenta pacientů) je siponimod kontraindikován.

Poděkování partnerům České neurologické společnosti

Roche NOVARTIS

platinový partner

MERCK

zlatý partner

angels ZANECHTE SVŮJ ODKAZ Biogen

stříbrní partneři

Lundbeck

bronzový partner