proLékaře.cz | 23.8.2025

doi: 10.14735/amcsnn2020364

Současná diagnostika sekundárně progresivní formy roztroušené sklerózy a léčba siponimodem

Current diagnostics of secondary progressive form of multiple sclerosis and its treatment with siponimod

Souhrn

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé onemocnění CNS. Sekundárně progresivní forma RS je celosvětově druhou nejčastější formou RS, dosud pouze se symptomatickou léčbou v ČR. Neurodegenerativní a méně zánětlivé procesy jsou patofyziologickým podkladem přechodu do této fáze onemocnění. Vzhledem k diagnostickým obtížím stanovení progresivní fáze onemocnění je diagnóza často opožděna až o 3 roky. Diagnostická kritéria použitá dle analýzy dat z registru MSBase umožňují toto diagnostické zpoždění eliminovat. Siponimod je první perorální lék pro sekundárně progresivní fázi RS s aktivitou onemocnění významně ovlivňující progresi disability a redukující patologické změny v mozkové tkáni na MR. Účinnost a bezpečnost siponimodu byla testována v klinické studii fáze III EXPAND. Nejvhodnější kritéria pro léčbu siponimodem a jeho bezpečnostní profil vč. možností při selhání léčby jsou v ČR pod dohledem odborné neurologické společnosti.

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of the CNS. Secondary progressive MS is the second most common form of MS worldwide and symptomatic treatment is currently the only available option in the Czech Republic. Neurodegeneration and less inflammatory processes are the main pathophysiological processes underlying the transition to the secondary progressive phase of MS. Because of clinical diagnostic obstacles, the diagnosis of secondary progressive MS is often postponed by 3 years. Diagnostic criteria based on the data from MSBase registry enable the elimination of this diagnostic gap. Siponimod is the first oral drug for the treatment of secondary progressive MS with clinical or MRI activity reducing the disability progression or selected MRI parameters. The efficacy and safety of siponimod were tested in the phase III clinical trial EXPAND. The most suitable criteria for treatment with siponimod and its safety profile including possibilities in the case of treatment failure are under scrutiny of the scientific neurological society in the Czech Republic.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Štourač
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

✉
doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 340/20
625 00 Brno
e-mail: stourac.pavel@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 6. 5. 2020
Přijato do tisku: 1. 7. 2020

Klíčová slova
sekundárně progresivní roztroušená skleróza – diagnóza – léčba – siponimod

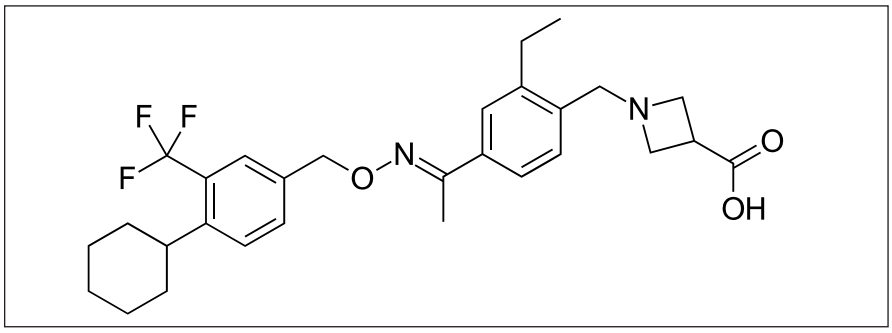
Key words
secondary progressive multiple sclerosis – diagnosis – treatment – siponimod

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé onemocnění CNS. Přirozený průběh onemocnění a individuální klinická manifestace jsou velmi variabilní. Asi 85 % pacientů má v první fázi onemocnění průběh atakovitý neboli relabující remitentní a bez léčby se během 20 let 80 % z nich dostane do fáze sekundárně progresivní roztroušené sklerózy (SPRS) [1]. Průběh SPRS je charakterizován kontinuálním zhoršováním neurologických funkcí s přítomností ojedinělých relapsů nebo bez nich. SPRS je druhou nejčastější formou RS s variabilní prevalencí v různých zemích, např. v Německu 33,3/100 000 obyvatel [2]. První perorální přípravek pro léčbu aktivní SPRS je siponimod (Mayzent® [Novartis, Basilej, Švýcarsko]).

Přechod z atakovité formy do sekundárně progresivní je spojen s několika důležitými okolnostmi. U pacientů, kteří nebyli léčeni biologickou léčbou, tzv. disease modifying drugs (DMD), byl u jedné třetiny pacientů zaznamenán přechod do SPRS v průběhu 8 let,

proLékaře.cz | 23.8.2025



Obr. 1. BAF312 (1-(4-{1-[(E)-4-cyclohexyl3 – trifluoromethylbenzyloxyimino]-ethyl}-2-ethylbenzyl)- azetidine-3-carboxylic acid) selektivní modulátor S1P1 a S1P5 receptorů umožňující S1P1 receptorově-závislou modulaci transportu lymfocytů bez mediačního účinku S1P3 receptoru [12].

S1P – sfingosin-1-fosfát

Fig. 1. BAF312 (1-(4-{1-[(E)-4-cyclohexyl-3 – trifluoromethylbenzyloxyimino]-ethyl}-2-ethylbenzyl)- azetidine-3-carboxylic acid) selective modulator of S1P1 a S1P5 receptors enabling S1P1 receptor-dependent lymphocyte transport without the effect of the S1P3 receptor [12].

S1P – sphingosine-1-phosphate

u další třetiny po 15 letech a u poslední třetiny po 30 letech [3]. Údaje o přechodu do SPRS u léčených pacientů jsou výrazně příznivější, např. pouze 11,3 % léčených pacientů po 16 letech přešlo do SPRS oproti očekávaným 36–50 % z období před léčbou DMD [4]. Existují ovšem i analýzy zpochybňující vliv DMD na oddálení progrese do SPRS ve srovnání s přirozeným průběhem onemocnění [5]. Skutečnost, že neurodegenerativní procesy předcházejí klinickou manifestaci chronické progrese RS, je známá a tato časová diskrepance je vysvětlována tzv. mozkovou rezervou, resp. kognitivní rezervou založenou na kompenzačních neurofyziologických mechanizmech, jako jsou neuronální plasticita a aktivace dalších funkčních oblastí mozku. Tyto kompenzační mechanismy zpomalují klinickou manifestaci progresivního charakteru onemocnění. Pacienti si mohou být vědomi přechodných funkčních deficitů v každodenním životě, jako jsou zvýšená spasticita, sfinkterové obtíže, omezení sportovních aktivit a obtížnější řešení kognitivně náročnějších úkolů. Adaptace pacientů na tyto přechodné potíže pak oddaluje diagnostiku progresivní fáze onemocnění. V současnosti lékař nemá k dispozici zobrazovací, imunologická a klinická data, která by jednoznačně definovala počátek sekundárně progresivní fáze onemocnění, a diagnóza SPRS je tak běžně stanovena až 3 roky po období diagnostické nejistoty [6,7]. Z uvedeného můžeme formulovat souhrn, že nemáme k dispozici standardizovanou definici SPRS, obvykle je SPRS diagnostikována se zpožděním až 3 roky a z pohledu lékaře i pacienta je obtížné popsat a hodnotit symptomy z vlastní tranzientní fáze onemocnění způsobené také nízkou senzitivitou na škále EDSS (Expanded Disability Status Scale) pro tento účel.

V současnosti je tendence vytvořit diagnostická kritéria SPRS, která by zvýšila senzitivitu a specificitu a minimalizovala výše uvedené problémy. Na základě zhodnocení rozsáhlé kohorty 576 pacientů v MSBase byla vytvořena kritéria SPRS vhodná i pro budoucí výzkumné využití založená na častém hodnocení EDSS. Tato kritéria SPRS jsou následující: EDSS se zhorší o 1,0 bod při hodnotách EDSS ≤ 5,5 nebo o 0,5 bodu při EDSS ≥ 6,0 při minimálním celkovém skóre EDSS 4,0, a to současně při skóre pyramidového funkčního systému ≥ 2,0 a zhoršení ve funkčním systému vedoucím k progresi musí trvat minimálně 3 měsíce. Tato definice umožnila stanovit diagnózu SPRS o 3 roky dříve, než by byla běžně stanovena lékařem [6]. Poměrně rozsáhlá diskuze probíhala ohledně délky intervalu potvrzené progrese (confirmed disability progression; CDP). Nejčastěji byly hodnoceny intervaly 3, 6, 12 a 24 měsíců. Při vědomí rizika, že krátké intervaly 3 a 6 měsíců potvrzené progrese jsou spojeny s rizikem regrese disability zejména ve vztahu k relapsu, byl z dat MSBase vytvořen výše uvedený kompozitní parametr umožňující spolehlivou detekci progrese již po 3měsíčním intervalu. Pro přesnější testování SPRS jsou navrženy i další testy: Timed 25-Foot Walk Test (T25FW), 9-Hole Peg Test (9-HPT) a kognitivní test – Symbol Digit Modalities Test (SDMT). V kombinaci s EDSS jsou tyto testy široce využívány v klinických hodnoceních. Navíc byl pro časnou detekci změn vytvořen nový komunikační prostředek mezi pacientem a lékařem označený jako MS Progression Discussion Tool, který umožňuje odlišení atakovité a progresivní formy zhodnocením relapsů, změn na MR, charakteru symptomů a jejich dopadu na sociální a pracovní aktivity [8].

Léčba aktivní sekundárně progresivní formy roztroušené sklerózy

V březnu 2019 byl americkým úřadem FDA (Food and Drug Agency) schválen přípravek siponimod pod obchodním názvem Mayzent® k léčbě SPRS s aktivitou onemocnění (obr. 1). Rovněž evropská léková agentura EMA (European Medicines Agency) schválila registraci siponimodu pro pacienty se SPRS se známkami aktivity onemocnění, tj. s přítomností relapsů nebo se zánětlivou aktivitou prokázanou pomocí zobrazovacího vyšetření MR. Siponimod je selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů S1P1 a S1P5. Oba tyto receptory jsou přítomné na neuronech, astrocytech, mikroglii, oligodendrocytech a prekurzorech oligodendrocytů. Funkční antagonizmus siponimodu vůči S1P1 snižuje výstup lymfocytů z lymfatických tkání a omezuje přestup lymfocytů do CNS [9]. Siponimod je lipofilní substance přestupující hematoencefalickou bariéru s možnými neuroprotektivními účinky podporujícími remyelinizaci a omezujícími synaptickou neurodegeneraci [10,11]. Ve fázi II klinického testování u pacientů s relabující remitentní RS v dávce 2 mg/den snižoval siponimod roční počet relapsů (annual relapse rate; ARR) a počet aktivních mozkových lézí v obraze MR o dvě třetiny. Receptor S1P5 se nachází ve slezině a bílé hmotě CNS a potenciálně ovlivňuje myelinizaci, resp. remyelinizaci. Pokud srovnáváme učinek fingolimodu (Gilenya® [Novartis, Basilej, Švýcarsko]) a siponimodu (tab. 1), liší se v indikaci relaps remitentní RS vs. SPRS s aktivitou onemocnění a také v ovlivnění různých S1P receptorů. Siponimod ovlivňuje receptory S1P1, 5 a fingolimod ovlivňuje receptory S1P1,3,4,5. Při zahájení léčby siponimodem je používána titrační dávka z důvodu minimalizace kardiovaskulárních rizik (bradykardie). Před zahájením léčby siponimodem je nutné provést testování polymorfismu enzymu CYP2C9. Podle stanoveného geno-

proLékaře.cz | 23.8.2025

typu bude podávána celková denní dávka siponimodu buď 2 mg nebo 1 mg. Při přítomnosti genotypu 3/3, což představuje asi 1 % naší populace, nelze tento přípravek pacientům podávat.

Siponimod byl testován v klinické studii EXPAND [12]. Jednalo se o randomizovanou dvojitě zaslepenou studii třetí fáze srovnávající účinnost siponimodu vs. placebo. Do studie bylo zařazeno celkem 1 615 pacientů, z toho dvě třetiny pacientů byly na siponimodu a jedna třetina pacientů dostávala placebo. Z demografických údajů lze říci, že populace léčených pacientů byla starší (průměrný věk byl 48 let), čas od prvních příznaků RS byl 17 let, 64 % pacientů nemělo relaps 2 roky před vstupem do studie a medián EDSS byl 6,0. Vstupní kritéria zahrnovala pacienty ve věku 18–60 let s diagnózou SPRS se středně těžkou až pokročilou disabilitou s rozmezím EDSS 3,0–6,5 při skríningu s předcházejícím relaps remitentním průběhem, dokumentovanou progresi v EDSS v předchozích 2 letech a nepřítomností relapsu 3 měsíce před randomizací. Hlavním hodnoceným parametrem ve studii EXPAND bylo snížení rizika progrese disability. Při zhodnocení celé studijní populace bylo prokázáno snížení rizika potvrzené progrese disability o 21 % po 3 měsících (HR: 0,79; 95% CI 0,65–0,95; p = 0,013), po 6 měsících to bylo 26% snížení rizika (HR: 0,74; 95% CI 0,60–0,92; p = 0,0058). V rámci analýzy podskupiny s aktivní SPRS (přibližně polovina hodnocené populace) léčba siponimodem vedla k 31% snížení rizika progrese disability po 3 měsících a k 37% snížení rizika po 6 měsících (v obou případech byl výsledek v porovnání s placebovou skupinou statisticky signifikantní). Protizánětlivý účinek siponimodu se projevil v ARR ve srovnání s placebem (v celkové populaci o 55 %, v subpopulaci s aktivní SPRS 45 %). V rámci studie EXPAND byly dále hodnoceny sekundární cíle v obraze MR; T1, T2 vážené obrazy a atrofie mozku. Kumulativní počet gadolinium enhancujících T1 lézí byl léčbou siponimodem snížen o 86 % ve srovnání s placebem a průměrný počet nových nebo zvětšujících se T2 lézí byl snížen o 81 % a ztráta objemu mozkové tkáně byla při léčbě siponimodem o 23 % nižší ve srovnání s placebovou skupinou. V subpopulaci s aktivní formou SPRS bylo prokázáno snížení počtu T1 lézí o 85 % a T2 lézí o 80 %. Kognitivní funkce byly hodnoceny pomocí testu SDMT (Symbol Digit Modalities Test) a bylo prokázáno signifikantní snížení rizika zhoršení kognitivních funkcí o 25 % [13]. Studie EXPAND zhodnotila siponimod i z hlediska nežádoucích účinků. Léčbu pro nežádoucí účinky ukončilo 7,6 % pacientů ve skupině se siponimodem a 5,1 % v placebové skupině. Nejčastějšími nežádoucími účinky ve skupině se siponimodem vs. placebem byly arteriální hypertenze (12,6 vs. 9,0 %), elevace jaterních enzymů (11,3 vs. 3,1 %), herpes zoster (2,5 vs. 0,7 %), makulární edém (1,8 vs. 0,2 %) a lymfopenie stupně 4 (2,7 vs. 0,2 %). Malignity se vyskytly ve větvi se siponimodem v 1,8 % vs. s placebem ve 2,6 %. V rámci post hoc analýzy studie EXPAND zaměřené na hodnocení doby do progrese EDSS ≥ 7,0, tedy prodloužení doby do nutnosti používat invalidní vozík, bylo zjištěno prodloužení této doby o více než 4 roky ve srovnání s placebem.

Tab. 1. Srovnání parametrů siponimodu a fingolimodu [13,14].

	Siponimod	Fingolimod
schválená indikace	sekundárně progresivní RS s aktivitou onemocnění	relaps-remitentní RS
selektivita pro receptory	S1P1 a S1P5	S1P1, S1P3, S1P4 a S1P5
prolék	ne	ano
poločas (t1/2)	~ 30 h	6–9 dnů
počáteční titrace dávky	ano	ne
CYP2C9 polymorfizmus	ano (dávkování podle genotypu)	ne
penetrace do mozku	ano	ano

S1P – sfingosin-1-fosfát

V rámci ČR byl mezi lékaři zabývajícími se léčbou RS diskutován optimální profil pacienta se SPRS vhodného k léčbě siponimodem. Současný návrh indikuje k léčbě dospělé pacienty se SPRS s aktivním onemocněním s prokázaným relapsem nebo zánětlivou aktivitou na MR mozku zahrnující Gd – enhancující T1 léze nebo nová a zvětšující se T2 ložiska v obraze MR. Dále byla navržena možnost při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění s více jak jedním relapsem přehodnotit průběh nemoci a převést pacienta na léčbu jinou látkou eskalační linie léčby RRMS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Tato možnost se zakládá na faktech přítomných v průběhu studie EXPAND, kdy část pacientů bez aktivity onemocnění před zahájením studie dostala v průběhu hodnocení relaps. Léčba by měla být ukončena při dosažení hodnoty EDSS 7,0, tedy při ztrátě schopnosti chůze [12]. Mezi kontraindikace léčby patří hypersenzitivita na léčivou látku, syndrom imunodeficience, progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo kryptokoková meningitida v anamnéze, aktivní maligní onemocnění, těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Dále pacienti, kteří prodělali během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, iktus/tranzitorní ischemickou ataku, dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci) nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association. Pacienti s atrioventrikulární (AV) blokádou druhého stupně Mobitz II, AV blokádou třetího stupně, sino-atriální srdeční blokádou nebo sick-sinus syndromem v anamnéze, pokud nemají kardiostimulátor, a pacienti homozygotní pro genotyp CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3; slabí metabolizéři). Podávání během těhotenství nebo u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci, je taktéž kontraindikováno. Zvláštní pozornost je nutné věnovat zvýšenému riziku infekcí. U pacientů bez protilátek je před zahájením léčby siponimodem doporučena vakcinace varicellovou vakcínou.

Závěr

Siponimod (Mayzent®) představuje první schválené perorální léčivo k léčbě SPRS s klinickou nebo rezonanční aktivitou onemocnění v EU a USA. Jedná se o lék s potvrzenou účinností na klinické projevy a parametry MR onemocnění. Bezpečnostní profil siponimodu je příznivý a umožní jeho široké použití.

proLékaře.cz | 23.8.2025

Grantová podpora

Tato práce byla podpořena MZČR, RVO (FNBr, 65269705).

Konflikt zájmů

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem práce nemá žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) Atlas of MS 2013. [online]. Available from URL: https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014//09/Atlas-of-MS.pdf.

2. Khurana V, Sharma H, Medin J et al. Estimated prevalence of diagnosed secondary progressive multiple sclerosis in the Americas and Europe: results from a systematic literature search. Neurology 2018; 90 (15 Suppl): P2.380.

3. Scalfari A, Neuhaus A, Daumner M et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(1): 67–75. doi: 10.1136/jnnp-2012-304333.

4. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Ann Neurol 2016; 80(4): 499–510. doi: 10.1002/ana.24747.

5. Coret F, Perez-Miralles FC, Gascon F et al. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018; 4(2): 2055217318783347. doi: 10.1177/2055217318783347.

6. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain J Neurol 2016; 139(9): 2395–2405. doi: 10.1093/brain/aww173.

7. Katz Sand I, Krieger S, Faqrrell C et al. Diagnostic uncertainity during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20(12): 1654–1657. doi: 10.1177/1352458514521517.

8. Inojosa H, Proschmann U, Akgun K et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. J Neurol 2019; [ahead of print]. doi: 10.1007/s00415-019-09489-5.

9. Goodman D, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin Investig Drugs 2019; 28(15): 1051–1057. doi: 10.1080/13543784.2019.1676725.

10. Brinkman V. FTY 20 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effect in the immune and the central nervous system. Br J Pharmacol 2009; 158(5): 1173–1182. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00451.x.

11. Gentile A, Musella A, Bullita S et al. Siponimod (BAF 312) prevents synaptic neurodegeneration in experimetal multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2016; 13(1): 207. doi: 10.1186/s12974-016-0686-4.

12. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018; 391(10127): 1263–1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.

13. Mayzent. Souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_cs.pdf.

14. SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Gilenya – Souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z URL: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168462&tab=texts.