

KLINIČNI PRIMER – IZZIVI FARMAKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA MULTIPLE SKLEROZE

CLINICAL CASE – CHALLENGES OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTORICA / AUTHOR:

Danila Hriberšek, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova 5, 3000 Celje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: danila.hribersek@sb-celje.si

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je napredujoča avtoimuna vnetna nevrodegenerativna, demielinizacijska bolezen centralnega živčnega sistema, ki prizadene najpogosteje mlajše odrasle

POVZETEK

Multipla skleroza je napredujoča avtoimuna vnetna nevrodegenerativna, demielinizacijska bolezen centralnega živčnega sistema. Prizadene mielinske ovojnice živčnih vlaken, ki so pomembne pri prevajanju živčnih impulzov. Pri vsakem posamezniku poteka drugače. Še vedno ni ozdravljiva. Z njo se najpogosteje soočijo mlajši odrasli med 20. in 40. letom starosti. Pri večini bolnikov gre za recidivno remitenten potek bolezni. Recidivno remitentna oblika multiple skleroze poteka v zagonih. Med zagoni bolezen ne napreduje. Sčasoma preide v sekundarno napredujočo obliko. Nekateri zbolijo za primarno napredujočo obliko multiple skleroze, pri kateri se znaki bolezni postopoma, vendar nepretrgoma, slabšajo. Še ne tako daleč nazaj je multipla skleroza povzročala pri večini obolelih hitro napredovanje bolezni. Danes zgodnje odkrivanje bolezni, pravočasno postavljena diagnoza, predvsem pa razvoj novih zdravil in sodobni načini zdravljenja, nudijo obolelim upanje za ustavitev ali vsaj dolgoročno upočasnitev napredovanja bolezni. Danes imamo na voljo več kot 12 različnih zdravilnih učinkovin za zdravljenje multiple skleroze in prognoza je vedno boljša. Med zdravljenjem je včasih potrebna tudi menjava zdravila, ki terapevta postavi pred izziv.

KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, sodobno zdravljenje, menjava zdravila

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a progressive autoimmune inflammatory neurodegenerative disease of the central nervous system. Its progress varies among individuals. It is still incurable. The prevalence is highest among individuals between the ages of 20 and 40. The most common disease course is relapsing-remitting multiple sclerosis, which is characterized by a pattern of relapses. The disease does not progress between relapses. Over time, it changes into secondary progressive multiple sclerosis. Some suffer from the primary progressive form of multiple sclerosis, in which the symptoms of the disease gradually but continuously worsen. Not long ago, multiple sclerosis caused rapid progression of the disease in most patients. Today, early detection of



the disease, timely diagnosis, and above all the development of new medication and modern treatment methods, offer patients hope to stop or at least slow down the progression of the disease in the long term. We now know of more than 12 medicines for the treatment of multiple sclerosis and the prognosis is improving. During treatment, therapeutic substitution is sometimes necessary, which has proved challenging for therapists.

KEY WORDS:

multiple sclerosis, modern treatment, therapeutic substitution

med 20. in 40. letom starosti. Prognoza bolezni je danes boljša, saj imamo na voljo več kot 12 različnih zdravilnih učinkovin za zdravljenje (2). Sodobni načini zdravljenja MS so usmerjeni v čim zgodnejši začetek zdravljenja z ustreznim zdravilom, s katerim želimo zaustaviti oziroma dolgoročno upočasniti sicer dokaj nepredvidljivi potek te bolezni (3). Zdravljenje MS je v fazi hitrega napredka z več novimi zdravili, ki so dosegla trg ali bodo dana na trg v bližnji prihodnosti. To zagotavlja nove priložnosti za individualizirano zdravljenje in ustvarja nove izzive v zvezi s spremljanjem aktivnosti bolezni ter dolgoročnimi vprašanji o varnosti in učinkovitosti novih zdravil pri bolnikih z napredujočo boleznijo.

2 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 1

2.1 PRVIČ PRI NEVROLOGU

Pri starosti 22 let je bila pacientka prvič v nevrološki ambulanti Splošne bolnišnice Celje. V ambulanto jo je napotil okulist zaradi dvojnega vida, ki se je pojavil pred nekaj dnevi. Tožila je tudi zaradi občasnih glavobolov in vrtoglavice. Nevrolog je posumil na nevrodegenerativno obolenje in predlagal diagnostiko za izključitev ali potrditev MS. Zaradi depresivnega razpoloženja ji je predpisal antidepresiv escitalopram v dnevnem odmerku 10 mg. Opravila je magnetno resonanco, na kateri so bila vidna posamezna hiperintenzivna žarišča. Radiolog je potrdil, da gre pri pacientki za demielinizacijski proces. Prva hospitalizacija na Nevrološkem oddelku je bila namenjena diagnostiki obo-

lenja. Opravili so lumbalno punkcijo, ki je potrdila demielinacijsko obolenje. Pacientka takrat ni imela hujših težav, zato se za kortikosteroidno terapijo niso odločili. Čez mesec dni je bila zaradi poslabšanja ponovno sprejeta na Nevrološki oddelek. Poslabšanje se je kazalo kot mravljinčenje v okončinah in čudnih občutkih v podplatih, zato je prejela tridnevno intravensko terapijo z metilprednizolonom v dnevnem odmerku 1 g, po katerem je prišlo do delnega izboljšanja, saj simptomi niso popolnoma izzveneli. Prejela je recept za inhibitor protonske črpalke in priporočilo za kontrolo v roku treh mesecev. Redno je jemala antidepresiv in peroralno kontracepcijo. Podana je bila vloga za imunomodulatorno zdravljenje.

2.2 ZAČETKI ZDRAVLJENJA

Po letu in treh mesecih je začela zdravljenje z interferonom 1b. Prvi odmerek je prejela v bolnišnici, zatem je z zdravljenjem na 48 ur nadaljevala doma. Pred aplikacijo interferona je jemala še 500 mg paracetamola in 10 mg loratidina za preprečevanje neželenih učinkov zdravila. Zdravljenje je dobro prenašala. Hodila je na redne kontrole, na katerih so spremljali potek bolezni s slikovno diagnostiko. Sedem let po postavitvi diagnoze in rednega zdravljenja z interferonom, je sledilo ponovno poslabšanje in hospitalizacija. Opisovala je mravljinčenje v nogah, težave s hojo in občasen megljen vid. EDSS ocena je znašala 0,5.

Prejela je tridnevno terapijo s kortikosteroidom metilprednizolonom. V dokumentaciji je zabeleženo, da sta s partnerjem v tistem času načrtovala nosečnost.

Leto dni kasneje je bila potrebna prva menjava terapije zaradi odhoda zdravila s tržišča. Interferon so zamenjali z glatiramerijevim acetatom v odmerku 40 mg podkožno, 3-krat tedensko. Prejemala ga je do začetka leta 2018. Zaradi slabšega prenašanja in želje po večji učinkovitosti zdravljenja, so uvedli natalizumab v intravenski aplikaciji na 4 tedne.

ALI VESTE?

- Razširjena lestvica stopnje prizadetosti (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) je eno najstarejših in verjetno najpogosteje uporabljenih ocenjevalnih orodij za multiplo sklerozo (4). Je orodje, s katerim določamo stopnjo okvare, ki je nastala zaradi MS. Lestvico nevrologi uporabljajo za spremljanje sprememb v stopnji invalidnosti pacienta skozi čas. Lestvica EDSS se giblje od 0 do 10 v korakih po 0,5 enote, kar predstavlja višjo stopnjo invalidnosti.

2.3 ZDRAVLJENJE Z NATALIZUMABOM

ALI VESTE?

- Natalizumab je rekombinantno humanizirano protitelo anti- α 4-integrin, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA. Zdravilo je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno (RR) MS. (5) Na tržišču je v dveh farmacevtskih oblikah, intravenski in podkožni. Aplikacije zdravila so navadno na 4 tedne.

Drugo aplikacijo natalizumaba je prejela v mesecu aprilu 2018. EDSS ocena je znašala 1,0.

Dan pred tretjo aplikacijo natalizumaba je opravila laboratorijske preiskave krvi (pregled hemograma, diferencialne krvne slike, določili so vnetne mediatorje, elektrolite, ledvične retente in encime jetrne funkcije ter protitelesa na virus Johna Cunninghama (JCV). Izvidi so bili v mejah normale. Za protitelesa JCV je prejela negativen izvid. Na nevrološkem pregledu oktobra 2018 je prejela oceno EDSS 1,5. Januarja 2019 je sledila enajsta aplikacija natalizumaba. Nov izvid anti-JCV titra je bil pozitiven (0,62). Do leta 2024

ALI VESTE?

- Virus JC povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatija (PML), ki je demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja in je najpogostejša klinična manifestacija okužbe centralnega živčnega sistema z virusom JC. Okužba z virusom JC je možna z vdihavanjem ali zaužitjem kontaminirane vode. Pri 85 % odrasle populacije so prisotna protitelesa proti virusu, kar kaže na predhodno asimptomatsko izpostavitve ali možnost latentne okužbe v sečnem traktu, kostnem mozgu, oziroma vranici. Reaktivacija JCV in razsoj po krvi v centralnem živčnem sistemu sta posledica zelo oslABLJENE celične imunosti (6). PML je eden najresnejših z zdravljenjem povezanih zapletov, s katerimi se srečujejo bolniki z MS. PML je resen zaplet pri zdravljenju MS, ki je najpogosteje povezan z natalizumabom. Indeks $> 0,40$ označuje pozitivnost protiteles proti JCV, indeks $< 0,20$ označuje negativnost protiteles proti JCV in indeks $\geq 0,20$, vendar $\leq 0,40$ označuje nedoločen odziv, ki zahteva nadaljnjo oceno v potrditvenem testu.

je prejela skupno 65 odmerkov natalizumaba, v začetku vsake 4 tedne. Zdravilo je bilo v prvih letih njenega zdravljenja še v intravenski obliki, kasneje je na tržišče prišla tudi za odmerjanje prijaznejša, podkožna oblika zdravila. V obdobju pandemije se pacientka ni želela cepiti proti covidu-19. Decembra 2021 je prejela 47. odmerek. Takratno magnetno resonančno slikanje ni pokazalo napredovanja bolezni. Znakov za PML ni bilo. Takratna ocena EDSS je bila celo 0. Maja 2021 je bila odvzeta kri za kontrolni JCV, ki je bil pozitiven v titru 0,76. Režim odmerjanja smo zaradi nevarnosti PML podaljšali na 5 tednov. V letu 2022 je dvakrat prebolela okužbo s covidom-19. Režim odmerjanja smo nekajkrat, zaradi prebolevanja okužb, podaljšali celo na 6 tednov. Vsako podaljšanje režima aplikacije zdravila poveča tveganje za relaps bolezni. Kljub daljšim odmernim intervalom je do leta 2023 zdravljenje z natalizumabom potekalo brez večjih zapletov. Pacientka je na pregledih pred aplikacijo zdravila nekajkrat potožila zaradi ponovnega mravljinčenja okončin.

Oktober 2023 je poročala o manjšem poslabšanju vida. Na slikovni diagnostiki je bila v primerjavi s preiskavo pred tremi meseci vidna nova lezija. Radiolog je opisal blag progres bolezni, vendar brez znakov za PML. Ocena EDSS je bila 1,0.

2.4 PREHOD NA ZDRAVLJENJE Z OKRELIZUMABOM

V novembru 2023 se je zaradi kliničnih znakov zagona senzibilitetne narave ter povišanega tveganja za PML, ob dolgotrajnem zdravljenju z natalizumabom, zdravnik odločil za menjavo natalizumaba z okrelizumabom. Konec novembra je prejela prvi odmerek okrelizumaba, drugi del prvega cikla zdravljenja pa 14 dni kasneje. Zatem naj bi zdravilo prejela na pol leta.

ALI VESTE?

- Nocreilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki selektivno tarčno učinkuje na CD20, celični površinski antigen, prisoten na pre-B in zrelih limfocitih B. Po vezavi na celično površino na limfocite B povzroči od protiteles odvisno celično citolizo in s komplementom posredovano lizo. Po 2 začetnih intravenskih odmerkih, danih v razmiku dveh tednov, se naslednji intravenski odmerki dajejo vsakih 6 mesecev. Zdravilo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze, ki imajo klinično ali s slikovno diagnostiko opredeljeno aktivno bolezen (8).

V decembru se je pojavilo poslabšanje vida, zato smo ponovili pulzno zdravljenje s kortikosteroidom. V januarju 2024 je zaradi vztrajanja motnje vida prejela še humane imunoglobuline v dnevnem odmerku 35 g, 5 dni zapored. Zaradi preprečevanja trombotičnih zapletov je ob terapiji prejela zaščitni odmerek nizkomolekularnega heparina. Sledilo je postopno izboljšanje.

Trenutno je stanje pri pacientki z visoko aktivno obliko RR MS enako. Še vedno se, kljub napredovanju bolezni, oklepa svojih škodljivih razvad. Dnevno pokadi do 10 cigaret in občasno uživa kanabinoidno smolo. Od zdravil redno prejema antidepresiv duloksetin (60 mg/dan), bisoprolol (2,5 mg/dan), pantoprazol (40 mg/dan) in vitamina B1 in B6 (200 mg/dan). Po EDSS je bila nazadnje ocenjena z 2,5.

3 RAZPRAVA

Iz opisanega primera je razvidno, da je kritična točka v poteku zdravljenja ravno menjava farmakoterapije. S farmakološkim zdravljenjem je pacientka začela kmalu po postavljeni diagnozi MS. Zdravila se je ves čas in zdravila je redno prejela. Kljub uspehu zdravljenja z zdravili in skrbnem spremljanju pacientke vidimo, da bolezen ubira svojo pot. Pri izboru novega zdravila smo poskušali upoštevati aktivnost bolezni in seveda pričakujemo, da bo zdravilo bolezen ustavilo. Pacientka ima šele 36 let. Še vedno razmišlja o materinstvu. Pogoj za uspešno nosečnost in materinstvo pa je vsekakor stabilizacija bolezni in skrbno tehtanje med tveganjem in koristijo zdravljenja z zdravilom ter upoštevanje obstoječih smernic zdravljenja (9, 10).

4 SKLEP

Pri nekaterih pacientih zdravila ne učinkujejo, prenehajo učinkovati ali pa jih moramo kljub učinkovitosti ukiniti zaradi neželenih učinkov. Težko naprej napovemo, kako bo potekalo zdravljenje. Pomagati pacientom pri obvladovanju negotovosti v zvezi z zamenjavo ali prekinitvijo zdravljenja ter spremljanje zdravljenja z zdravili so ključne naloge kliničnega farmacevta v timu, ki obravnava pacienta z MS.

Stalno spremljanje zdravljenja z zdravili je ključna sestavina dolgoročne oskrbe osebe z MS (11).

Danes imamo za zdravljenje MS na voljo številna zdravila, ki na sam proces bolezni delujejo prek različnih mehanizmov in imajo različne profile neželenih učinkov. Zdravilom, s katerimi spreminjamo potek bolezni, je skupno, da so usmerjena na sam vnetni proces. Z zdravili zmanjšujemo verjetnost nastanka novega zagona in pojava novih demielinizacijskih lezij. Pričakujemo še razvoj zdravil, ki bi zaščitila živčne celice pred propadanjem ali bi jih celo obnovila. Pri izboru ustreznega zdravila nam pomagajo podatki iz kliničnih raziskav, sodobna diagnostika in dobra dostopnost strokovnjakov, ki so specializirani za zdravljenje MS. Centri za zdravljenje MS združujejo strokovnjake različnih profilov, ki ne spremljajo le zdravljenja. Pacientom pomagajo načrtovati prihodnost ob napredovanju bolezni, skrbijo za izobraževanje svojcev ter nenazadnje ozaveščajo javnost o prisotnosti bolezni in težavah posameznikov, ki se z boleznijo spopadajo.

5 LITERATURA

1. Delo. Iskanje novih načinov zdravljenja multiple skleroze [Internet]. 7.7.2021. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: <https://www.delo.si/dpc-zdravje/iskanje-novih-nacinov-zdravljenja-multiple-skleroze/>.
2. Moja MS. Načela uspešnega zdravljenja multiple skleroze [Internet]. [citirano 2. februar 2024]. Dostopno na: <https://www.mojams.si/clanki/nacela-uspesnega-zdravljenja-multiple-skleroze>.
3. Zdravstveni portal. Nova era zdravljenja bolnikov z multiple sklerozo - podrobneje o tem asist. Lina Savšek in prof. dr. Uroš Rot [Internet]. [citirano 2. februar 2024]. Dostopno na: <https://www.zdravstveniportal.si/zdravje/bolezni/842/multipla-skleroza-uros-rot-lina-savsek>.
4. Mediatelly. O tem orodju. [Internet]. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: <https://mediatelly.co/si/tools/EDSS>.
5. Centralna baza zdravil. Podrobni podatki o zdravilu Tysabry 300 mg koncentrat za infundiranje, informacije o zdravilu [Internet]. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_sl.pdf.
6. eSiNAPSA. Progresivna multifokalna encefalopatija [Internet]. Zabret U, Šurlan Popovič K. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/20148/137/Progresivna_multifokalna_encefalopatija
7. Mansoor S, Mullane G, Adenan MH, Kelly S, Water A, McPartland G, idr. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in multiple sclerosis (MS): "a case report from Ireland with review of literature, clinical pitfalls and future direction". *Egypt J Neurol Psychiatr*

- Neurosurg [Internet]. 2021 [citirano 2. februar 2024];57(1). Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437143/>.
8. Centralna baza zdravil. Podrobni podatki o zdravilu Ocrevus 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, informacije o zdravilu [Internet]. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_sl.pdf.
9. yer P, Dobsoncorresponding R. Multiple Sclerosis in Pregnancy: A Commentary on Disease Modification and Symptomatic Drug Therapies. *Neurol Ther.* [Internet]. 2023 Feb; 12(1): 1–10. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9837363/>.
10. Graham EL, Bove R, Costello K, Crayton H, Jacobs DA idr. Practical Considerations for Managing Pregnancy in Patients With Multiple Sclerosis, Dispelling the Myths. *Neurology: Clinical Practice* [Internet] 2024;14:e200253. Dostopno na: <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/CPJ.000000000200253>.
11. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum. Multiple Sclerosis and other CNS Inflammatory Diseases* p. 715-735 2019 Jun;25(3):715-735.