

Monoklonální protilátky v neurologii – léčba roztroušené sklerózy a migrén

Olga Bartošová

Farmakologický ústav VFN a 1. LF UK, Praha

Monoklonální protilátky se staly základem v léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou. Jejich mechanismus účinku cílí na odlišné imunitní mechanismy patofyziologie roztroušené sklerózy. Natalizumab působí prostřednictvím vazby na buněčné povrchové receptory, a tím zabraňuje migraci leukocytů přes hematoencefalickou bariéru. Alemtuzumab, rituximab, okrelizumab, ofatumumab a ublituximab eliminují vybranou populaci patogenních buněk. Opicinumab působí jako antagonist transmembránového signálního proteinu (LINGO-1). Tato léčiva jsou významným pilířem v léčbě roztroušené sklerózy. Potenciální nežádoucí účinky však mohou být závažné a mohou vyžadovat přerušování léčby. Především jde o riziko oportunních infekcí, ale také sekundárních autoimunitních onemocnění nebo malignit. K léčbě a prevenci migrén se využívají monoklonální protilátky, které se vážou na receptor calcitonin gene-related peptide (CGRP) a inhibují jej. CGRP monoklonální protilátky jsou první specifickou profylaxí založenou na znalostech patofyziologie migrény. Celá řada klinických studií naznačuje novou možnost v léčbě a profylaxi migrén, která by měla snížit rizika plynoucí z nadužívání jiných skupin léků, především pak nesteroidních protizánětlivých analgetik.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, migréna, protilátka CD20, protilátka CGRP, profylaktická terapie.

Monoclonal antibodies in neurology – treatment of multiple sclerosis and migraines

Monoclonal antibodies have become a mainstay in the treatment of patients with multiple sclerosis. Their mechanism of action targets distinct immune mechanisms of multiple sclerosis pathophysiology. Natalizumab acts by binding to cell surface receptors and thus prevents the migration of leukocytes across the blood-brain barrier. Alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab and ublituximab eliminate a selected population of pathogenic cells. Opicinumab acts as a transmembrane signaling protein (LINGO-1) antagonist. These drugs are an important pillar in the treatment of scattered. However, potential side effects can be serious and may require discontinuation of treatment. Above all, it is a risk of opportunistic infections, but also of secondary autoimmune diseases or malignancies. Monoclonal antibodies that bind to and inhibit the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor are used to treat and prevent migraines. CGRP monoclonal antibodies are the first specific prophylaxis based on knowledge of the pathophysiology of migraine. A whole series of clinical studies indicate a new possibility in the treatment and prophylaxis of migraines, which should reduce the risks resulting from the overuse of other groups of drugs, especially non-steroidal anti-inflammatory analgesics.

Key words: multiple sclerosis, migraine, CD20 antibody, CGRP antibody, prophylactic therapy.

Monoklonální protilátky v léčbě roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) (1). Vzhledem k tomu, že průběh onemocnění vykazuje značné stupně

inter- i intraindividuální variace, závisí výběr léčby na posouzení stadia onemocnění a posouzení aktuální úrovně aktivity onemocnění. Vysoce aktivní RS vyžaduje vysoce efektivní farmakoterapii, které se téměř výhradně dosahuje aplikací monoklonálních protilátek.

Příchod monoklonálních protilátek způsobil revoluci v léčbě RS díky jejich cílenému mechanismu a silné účinnosti. Původně byly vyvinuty z myší, nicméně alergické reakce proti myším monoklonálním protilátkám vedly k vývoji chimérické monoklonální protilátky

(kombinace lidských a myších protilátek) nebo humanizované (variabilní oblast obsahující relativně více lidských bílkovin) monoklonální protilátky. Během vývoje posledních desetiletí došlo k vývoji plně lidských monoklonálních protilátek a to je činí méně imunogenními s nižším rizikem vzniku protilátek (2). Cílem tohoto článku je přehled monoklonálních protilátek pro léčbu RS (Tab. 1).

Natalizumab

Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která je antagonistou $\alpha 4$ -integrinu. Natalizumab se podává intravenózně jednou měsíčně. Lék snižuje schopnost zánětlivých imunitních buněk pojit se s hematoencefalickou bariérou. Ukázal se jako účinný při léčbě symptomů, to se týká především předcházení relapsů, ztráty zraku, kognitivního poklesu a rovněž významně zlepšil kvalitu života pacientů s roztroušenou sklerózou, kde prodlužuje remisi. Podávání natalizumabu je spojeno s výskytem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), oportunní infekce vyvolané virem Johna Cunninghama (JC), která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Během léčby natalizumabem je pacient pravidelně vyšetřován na přítomnost protilátek proti viru JC. Pacienti s pozitivními protilátkami proti viru JC jsou vystaveni vyš-

šímu riziku vzniku PML ve srovnání s pacienty s negativním nálezem protilátek proti viru JC. U pacientů, kteří splňují tři rizikové faktory pro vznik PML (tj. jsou pozitivní na protilátky proti viru JC, léčba natalizumabem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivy), je riziko vzniku PML významně vyšší. Po dodržení všech pravidel týkajících se prevence výskytu PML, např. prodloužení intervalu mezi infuzemi nebo měření hodnot protilátek proti JC, je PML v dnešní době již jen ojedinělou komplikací (3).

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě na povrchový znak CD52 cirkulujících B a T lymfocytů, a tím způsobí jejich cytolyzu. Aplikuje se k léčbě vysoce aktivní relabující-remitující RS. Klinické studie potvrdily dlouhodobý účinek této monoklonální protilátky. Alemtuzumab se aplikuje v 5 infuzích během 5 dnů na začátku léčby, dále se aplikují 3 infuze ve 3 po sobě jdoucích dnech 12 měsíců po prvním léčebném cyklu s předpokladem účinnosti tohoto léčebného schématu po následujících 5 let. Významnou komplikací léčby alemtuzumabem je podstatně zvýšené riziko oportunních infekcí, zejména pak reaktivace cytomegalovirů (4).

Rituximab

Rituximab je monoklonální chimérická anti-CD 20 protilátka. Rituximab je účinný u roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica Devic. Rituximab není v současnosti mezi léky schválenými k léčbě roztroušené sklerózy v ČR a jeho použití v odůvodněných případech je v této indikaci schvalováno revizním lékařem (5).

Okrelizumab

Okrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD20. Předpokládá se, že tyto CD20-pozitivní B-lymfocyty jsou namířeny proti axonům a myelinu zdravých neuronů, iniciují kaskádovou sérii imunitních reakcí, které vedou k jejich poškození a v důsledku toho k invaliditě u nemocných RS. Okrelizumab je aplikován k léčbě relaps-remitentní formy RS a také primárně progresivní formy RS (6). Okrelizumab se podává ve formě intravenózní infuze. První 2 infuze se podávají s odstupem 2 týdnů a následující infuze se podávají každých 6 měsíců. Před každou infuzí se pacientovi podávají další léčivé přípravky (kortikosteroid a antihistaminikum), které pomáhají předcházet potenciálně nebezpečným reakcím. Nejdůležitějšími a nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku okrelizumabu jsou reakce související s infuzí (jako je svědění, vyrážka a potíže

Tab. 1. Monoklonální protilátky k léčbě roztroušené sklerózy

Název	Léčivý přípravek	Původ (typ) protilátky	Mechanismus účinku	Způsob aplikace	Registrace v ČR
alemtuzumab	Lemtrada Campath	humanizovaná	anti CD52	5 intravenózních infuzí během 5 dnů na začátku léčby, dále 3 infuze za rok během 3 po sobě jdoucích dnů	ano
natalizumab	Tysabri	humanizovaná	anti $\alpha 4$ -integrin	intravenózní infuze/1 měsíc	ano
okrelizumab	Ocrevus	humanizovaná	anti CD20	první 2 intravenózní infuze se podávají s odstupem 2 týdnů a následující infuze se podávají každých 6 měsíců.	ano
ofatumumab	Kesimpta	humánní	anti CD20	subkutánní aplikace/1 měsíc	ano
opicinumab	—	humánní	antagonista proteinu LINGO-1	ve fázi klinického hodnocení	ne
rituximab	Mabthera Truxima Rixathon a další	chimérická	anti CD20	—	ne pro léčbu RS
ublituximab	Briumvi	humánní	anti CD20	2 intravenózní infuze během 2 týdnů na začátku léčby, dále 1 infuze/6 měsíců	ne

s dýcháním) a infekce. Tyto nežádoucí účinky mohou postihnout více než 1 osobu z 10. Okrelizumab nesmí být používán u pacientů s aktivními infekcemi nebo silně oslabeným imunitním systémem nebo u pacientů s malignitou (7).

Ofatumumab

Ofatumumab je plně humánní monoklonální protilátka proti CD20. Zajišťuje depleci B-buněk. Používá se k léčbě recidivujících forem roztroušené sklerózy u dospělých. K nežádoucím účinkům patří infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy, reakce související s injekcí a místní reakce v místě vpichu a neutropenie. Aplikuje se subkutánně jednou měsíčně (8).

Ublituximab

Ublituximab je chimérická anti-CD20 monoklonální protilátka. Užívá se k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující RS. Aplikují se 2 intravenózní infuze během 2 týdnů na začátku léčby, dále 1 infuze za 6 měsíců. K nežádoucím účinkům patří reakce na infuzi, včetně horečky, zimnice, bolesti hlavy, onemocnění podobné chřipce, zvýšená srdeční frekvence, nevolnost, podráždění krku, zarudnutí kůže a anafylaktická (alergická) reakce; infekce včetně závažných a smrtelných bakteriálních, plísňových a nových nebo reaktivovaných virových infekcí a snížení hladiny imunoglobulinů (9).

Opicinumab

Opicinumab je plně humánní monoklonální protilátka. Po ukončení stále probíhající klinické hodnocení by se měl užívat k léčbě RS, akutního zánětu zrakového nervu a dalších přidružených demyelinizačních onemocnění. Biologický lék je navržen tak, aby fungoval jako antagonistu proteinu LINGO-1. Mechanismus působení opicinumabu zabra-

ňuje rozvoji demyelinizace spojené s neurodegenerativními poruchami, konkrétně RS. Umožňuje mladým buňkám, kterým by protein LINGO-1 normálně bránil ve zrání, dozrát na funkční oligodendrocyty. Oligodendrocyty podporují nervové axony a slouží k udržení myelinové pochvy, která umožňuje efektivní vedení potenciálů axonů, a tak lze zabránit dalšímu rozvoji invalidity způsobené RS. Podporuje remyelinizaci. Zatím není registrován, dávkovací režim není stanoven (10).

Závěr

Monoklonální protilátky se staly základem léčby u pacientů s RS. Jejich hlavním potenciálem je možnost selektivního ovlivnění imunopatologických pochodů, které jsou podstatou autoimunitních onemocnění. Další výzkum a klinická hodnocení budou analyzovat bezpečnost a účinnost dalších monoklonálních protilátek i nových dávkovacích režimů. Zatímco většina monoklonálních protilátek prokázala vysokou účinnost, závažné nežádoucí účinky se mohou vyskytovat s různou frekvencí a vyžadují vhodné monitorování a dodržování preventivních opatření.

Monoklonální protilátky v léčbě migrén

Profylaktická léčba frekventní epizodické (EM) a chronické migrény (CM) je velice často neúčinná. Navíc bývá doprovázená vysokým výskytem nežádoucích účinků a následnou nízkou compliance ze strany pacienta. Klíčovým periferním i centrálním působkem v patofyziologii migrény je CGRP (receptor calcitonin gene-related peptide). Specifická blokáda CGRP nebo jeho receptoru monoklonálními protilátkami byla prokázána jako účinná a bezpečná léčba migrény. Léčba monoklonálními protilátkami musí splňovat přesná indikační kritéria, je nutné dodržet

potřebnou délku jejich aplikace i způsob hodnocení jejich efektu na kvalitu života pacientů (11). Cílem tohoto článku je přehled monoklonálních protilátek pro léčbu migrén (Tab. 2).

CGRP v patofyziologii migrény

CGRP je neuropeptid složený z 37 aminokyselin. Byl potvrzen přímý vztah k aktuálnímu záchvatu migrény. Zvýšení hladin CGRP v séru je zodpovědné za záchvat migrény. Dochází ke stimulaci ganglion trigeminale se vzestupem hladin CGRP. Protrahovaná aktivace trigeminálních drah CGRP pak může způsobovat přechod EM do CM. Trigeminální ganglion a dura mater mohou tak být cílem působení malých anti-CGRP molekul (gepanů) a monoklonálních protilátek (12).

Erenumab

Erenumab je plně humánní monoklonální protilátka. Váže se na receptor CGRP. Aplikuje se k léčbě EM i CM, subkutánně jednou měsíčně. Nedávná observační studie sledovala efekt šesti dávek erenumabu u 89 pacientů v roce 2019. Celkem 69,7 % pacientů bylo zlepšeno o více než 50 % během prvních 3 měsíců, 71,9 % vysadilo nadužívanou akutní medikaci. Průměrné měsíční užití analgetik pokleslo na 20 % původního množství. Efekt terapie trval i po 52 týdnech od počátku studie. Nežádoucí účinky byly zjištěny u 45 % pacientů v aktivních skupinách a nejčastěji to byly bolesti v místě vpichu, respirační infekty a nauzea (13).

Fremanezumab

Fremanezumab je humanizovaná monoklonální protilátka s přímou vazbou na CGRP. Aplikuje se k léčbě EM i CM, subkutánně jednou za 1 nebo 3 měsíce. Došlo k poklesu o 50 % počtu dnů s migrénou v měsíci (MMD) během prvních 3 měsíců. Nejčastější

Tab. 2. Monoklonální protilátky k léčbě migrény

Název	Léčivý přípravek	Původ (typ) protilátky	Mechanismus účinku	Způsob aplikace	Registrace v ČR
eptinezumab	Vyepti	humanizovaná	přímá vazba na CGRP	intravenózní infuze/3 měsíce	ano
erenumab	Aimovig	humánní	vazba na receptor CGRP	subkutánní aplikace/1 měsíc	ano
fremanezumab	Ajovy	humanizovaná	přímá vazba na CGRP	subkutánní aplikace/1 měsíc, 3 měsíce	ano
galkanezumab	Emgality	humanizovaná	přímá vazba na CGRP	subkutánní aplikace/1 měsíc	ano

nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léčby byly erytém nebo otok v místě aplikace, průjem, úzkost, deprese a elevace jaterních enzymů. Bezpečností a tolerabilitou fremanezumabu se zabývala analýza čtyř předchozích studií z roku 2019 ($n = 2\,556$), kdy nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků oproti placebo, kdy opět nejčastější byly nezávažné lokální reakce (14).

Galkanezumab

Galkanezumab je humanizovaná monoklonální protilátka s přímou vazbou na CGRP. Aplikuje se k léčbě EM i CM, subkutánně jednou za 28 dní. Studie EVOLVE-1 ($n = 1\,671$) prokázala významné snížení počtu MMD u pacientů s EM, u 120 mg i u 240 mg o 4,7 dne ($p < 0,001$) v porovnání s placebem (2,8 dne). Tolerabilita byla obdobná jako u placebo, lo-

kální reakce pak byly četnější u galkanezumabu 240 mg ($p < 0,001$) (15).

Eptinezumab

Eptinezumab je humanizovaná monoklonální protilátka s přímou vazbou na CGRP. Aplikuje se k léčbě EM i CM, intravenózně jednou za 3 měsíce. Největší efekt byl zjištěn u dávky 300 mg, kdy bylo více než 50% redukce MMD dosaženo u 61 % pacientů ($p < 0,001$). Již druhý den po podání intravenózní infuze byla pravděpodobnost záchvatu migrény redukována o 45, resp. 50 %. Efekt terapie byl stabilní po celou dobu 3 měsíců od podání infuze. Bezpečnostní profil je obdobný jako u placebo (16).

Závěr

Nasazení protilátek proti CGRP je možné u pacientů starších 18 let s EM nebo CM,

po selhání efektu nebo intolerance více než 2 předchozích preventivních terapií a po 3 měsících užívání alespoň jednoho antiepileptika. K vysazení protilátek CGRP dochází při redukci MMD o méně než 50 % ve srovnání s předchozím stavem po prvních 3 měsících podání nebo při dalších aplikacích při poklesu efektu o méně než 50 % ve 3 po sobě jdoucích měsících. Výhodou aplikace monoklonálních protilátek je frekvence aplikace jednou měsíčně nebo čtvrtletně, což výrazně zvyšuje compliance ze strany pacienta. Nemají interakce s jinými terapeutiky ani nemají aktivní a potenciálně toxické metabolity. K velmi častým a častým nežádoucím účinkům patří reakce v místě vpichu, zácpa, závrať, pruritus a kopřivka. Pro širší využití bude však zapotřebí dalších klinických studií, které budou hodnotit nežádoucí účinky i rizika/benefity dlouhodobého užívání, popř. vysazení (17).

LITERATURA

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
2. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:215-24.
3. Serra Lopez-Matencio JM, Perez Garcia Y, Meca-Lallana V, et al. Evaluation of Natalizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Toward Individualized Doses. *Front Neurol*. 2021;12:716548.
4. Lemtrada. Summary of product characteristics: Sanofi Belgium. 2020: Diegem, Belgium.
5. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395-400.
6. Ginge S, Jacobus TL, Konen FF, et al. Ocrelizumab depletes CD20(+) T cells in multiple sclerosis patients. *Cells*. 2018;8(1).
7. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16):e1546-59.

8. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-57.
9. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(3):420-9.
10. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:845-56. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30137-1.
11. Hepp, Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 35(6): 478-488.
12. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018 May; 58 Suppl 1:33-47.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and

tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 b study. *Lancet*. 2018; 392(10161): 2280-2287.

14. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, et al. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology*. 2018; 91(12): e1152-e1165.
15. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):187-193.
16. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020; 94(13): e1365-e1377.
17. Nežádal T, Marková J, Bártková A et al. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (IChD-3) – oficiální český překlad. *Cesk Slov Neurol N*. 2020; 83/ 116(2): 145-152.