
Efektyvumas ir saugumas, gydant dimetilfumaratu ligonius, sergančius recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze: gydymo patirtis Vilniaus išsėtinės sklerozės centre

N. Giedraitienė
R. Kizlaitienė
G. Kaubrys

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, Neurologijos centras

Santrauka. Dimetilfumaratas – tai trečiasis peroralinis vaistas, skiriamas gydyti recidyvuojančią remituojančią išsėtinę sklerozę. Dimetilfumaratas ir fumaro rūgšties esteriai žinomi jau daugelį metų – nuo senų laikų skiriami gydyti psoriazę. Tačiau tik prieš keletą metų dviejų III fazės klinikinių tyrimų rezultatai įrodė, kad dimetilfumaratas yra efektyvus ir saugus gydant ir recidyvuojančią remituojančią išsėtinę sklerozę sergančius ligonius. Lietuvoje gydymas dimetilfumaratu IS ligoniams kompensuojamas ir pradėtas skirti nuo 2016 m. spalio mėn. Vaistas skiriamas ligoniams, kuriems gydymas pirmo pasirinkimo IS vaistais yra neveiksmingas, kontraindikuotinas arba, gydant šiais vaistais, pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į pirmo pasirinkimo IS vaistus. Straipsnyje pristatomas dimetilfumarato veikimo mechanizmas, efektyvumas ir saugumas klinikiniuose tyrimuose bei jo vieta išsėtinės sklerozės gydymo algoritme. Apžvelgiami Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose dimetilfumaratu gydomi ligoniai, gydymo paskyrimo indikacijos, vertinamas vaisto efektyvumas ir saugumas bei nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių vaistas šiems ligoniams buvo nutrauktas.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, imunomoduliuojantis gydymas, dimetilfumaratas, peroraliniai vaistai, efektyvumas, saugumas.

Neurologijos seminarai 2017; 21(74): 220–227

IVADAS

Naujų vaistų ir ypač vaistų išsėtinei sklerozei (IS) gydyti registravimo ir atėjimo į klinikinę praktiką tempas yra ypač spartus. IS – lėtinė neurologinė liga, kuriai gydyti iki XX amžiaus dešimto dešimtmečio pradžios nebuvo jokių vaistų. Dešimto dešimtmečio pradžioje beta interferono (IFN) atradimas ir pritaikymas klinikinėje praktikoje reikšmingai pagerino IS ligonių būklę – ligoniams sumažėjo recidyvų dažnis ir negalios progresavimas. Nuo IFN atradimo, beveik du dešimtmečius IS gydyti buvo skiriami tik injekciniai ir infuziniai preparatai [1]. Ir tik nuo 2010 m. buvo patvirtintos pirmosios peroralinės vaisto formos: 2010 m. – fingolimodas, 2012 m. – teriflunomidas. 2013 m. kovo mėn. JAV Maisto ir vaistų valdyba (*Food and Drug Administration, FDA*) patvirtino trečią peroralinį preparatą – dimetilfumaratą (DMF) recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei (RR IS) gydyti. Europos medicinos agentūra (*European Medicines Agency, EMA*) DMF, kaip pirmos eilės peroralinį preparatą RR IS gydyti, patvirtino 2014 m. vasario mėn.

Adresas:

Nataša Giedraitienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas natasa.giedraitiene@santa.lt

DMF – tai paprasta molekulė, gaunama iš fumaro rūgšties, kuri ir jos esteriai žinomi jau daugelį metų. Kaip ir dauguma kitų vaistų, DMF nebuvo sukurtas naujai IS gydyti. Ilgą laiką fumaro rūgštimi ir jos esteriais buvo gydomos odos ligos. Dar 1950 m. mokslininkai rėmėsi klaidinga prielaida, kad galima psoriazės priežastis – tai Krebso ciklo, kuriame dalyvauja ir fumaro rūgštis, sutrikimas. Tačiau atsitiktinis egzogeninis fumaro rūgšties skyrimas ligoniams, sergantiems psoriaze, padėjo efektyviai suvaldyti ligą [2]. Fumaro rūgštis blogai absorbuojama virškinimo trakte, tačiau jos pirmtakai – monometilfumaratas (MMF) ir DMF yra efektyvūs vartojant juos tiek vietiškai, tiek peroraliai [3]. Pirmieji preparatai psoriazei gydyti Europoje įregistruoti 1990 m. Dar ir šiomis dienomis trijų fumaratų kombinacija, kurioje DMF sudaro apie 60 %, yra gana efektyviai naudojama vidutinio sunkumo ir sunkioms psoriazės formoms gydyti. Vėliau, išanalizavus ligos patogenezę, tapo akivaizdu, kad psoriazė yra autoimuninė liga, o DMF veikusiai pasižymi imunomoduliuojančiu veikimu. Dešimtmečius buvo bandyta fumaro rūgšties esteriais ir DMF gydyti vieną ar kitą autoimuninį susirgimą, kitokių nei psoriazė, tačiau iki 2006 m. buvo aprašomi tik pavieniai nesėkmingo gydymo atvejai. Ir tik 2006 m. buvo paskelbtas pirmasis žvalgomasis atviras perspektyvinis tyrimas, parodęs, kad fumaro rūgšties esteriai galėtų būti naudingi gydant IS [4–6].

DIMETILFUMARATO METABOLIZMAS IR VEIKIMO MECHANIZMAS

DMF klinikinį efektą užtikrina fumaro rūgšties esteriai. Studijos *in vitro* parodė, kad DMF virškinamajame trakte greitai metabolizuoja didelis kiekis esterazių ir paverčia pirminiu jo aktyviu metabolitu – monometilfumaratu (MMF) [7]. Išgėrus vaistą, kraujo plazmoje nustatomi tik pėdsakai DMF, kai jo metabolitas MMF pasiekia piką (T_{max}) vidutiniškai po 2–2,5 val., o plotas po kreive (AUC) yra proporcingas vaisto dozei [5]. T_{max} gali dar padidėti keletą valandų, jei DMF yra suvartojamas su riebiu, kaloringu maistu, tačiau tai neturi įtakos AUC. Priešingai, sumažėja nepageidaujamų reakcijų, susijusių su vaisto metabolizmu. Mažiau nei 0,1 % nepakitusio DMF galima aptikti šlapime [8].

Siekiant, kad vaistas aplenktų skrandį ir atsipalaiduotų žarnyne, DMF buvo supakuotas į peroralines uždelsto atsipalaidavimo kapsules, žinomas kaip BG-12. Dėl išskirtinai greito DMF metabolizmo ir nežinomos tikslios efektyvios dozės, klinikinės studijos tyrė įvairias DMF dozes – nuo 120 iki 720 mg per parą.

Iki šiol nėra žinomas tikslus DMF veikimo mechanizmas, kuriuo pasiekiamas klinikinis efektas, gydant IS. Manoma, kad DMF, kaip ir IFN γ , greičiausiai pasižymi ne vieninteliu veikimo mechanizmu, o turi daugybę biologinių efektų. Studijos *in vitro* parodė, kad DMF pasižymi priešūdeginėmis savybėmis – aktyvina inhibitorines Th2 imuninio atsako ląsteles, kurios nuslopina ūminio uždegimo reiškinius. MMF, prisijungęs prie aktyvių mononuklearinių ląstelių, skatina interleukino-4 (IL) ir IL-5, produkuojamų Th2 imuninių ląstelių, sekreciją [9]. Nustatytas ir DMF poveikis Th1 imuninėms ląstelėms – panašiai kaip ir IFN γ , DMF nukreipia proudegininius Th1 į priešūdegininius Th2, slopinančius uždeginį atsaką [10, 11]. Greičiausiai DMF veikia ne tik limfocitus, bet ir makrofagus, mikrogliją, astrocitus ir pačius neuronus [2].

Naujausių studijų duomenimis, DMF farmakodinaminis poveikis pirmiausia pasireiškia aktyvinant branduolio faktorius (eritroidinės kilmės 2)-tipo 2 (Nrf2) transkripcijos mechanizmą. Nrf2 yra pagrindinis transkripcijos faktorius genams, dalyvaujantiems antioksidaciniuose procesuose. Veikdamas Nrf2 transkripcijos mechanizmus, DMF pasižymi ne tik imunomoduliuojančiu, bet ir citoprotekcinu poveikiu [12].

DIMETILFUMARATO EFEKTYVUMAS KLINIKINIUOSE TYRIMUOSE

Pirmieji bandymai

Pirmieji IS ligoniai fumaro rūgšties esteriais („Fumaderm“) buvo bandomi gydyti 2006 m. „Fumaderm“ preparatas buvo skiriamas psoriazei gydyti [13]. 10 RR IS ligonių, kurių negalia pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) buvo nuo 2,0 iki

6,0 balų, ir kurie turėjo mažiausiai vieną kontrastą kaupiantį židinių galvos smegenų MRT, buvo įtraukti į atviros fazės pilotinį tyrimą. Tyrimą sudarė keturios fazės: 1) 6 sav. trukęs dozės įvedimo laikotarpis; 2) 18 sav. laikotarpis, kai dozė pamažu buvo padidinta iki 720 mg per dieną; 3) 4 sav. trukęs dozės mažinimo laikotarpis; 4) 48 sav. laikotarpis, kai DMF tikslinė dozė buvo 360 mg per dieną. Trys ligoniai buvo pašalinti iš tyrimo dar pirmuoju, dozės įvedimo, laikotarpiu. Jau po antros fazės buvo nustatytas reikšmingas kontrastą kaupiančių židinių skaičiaus ($p < 0,05$) ir tūrio ($p < 0,001$) sumažėjimas, lyginant su pirmuoju MRT, ir šis efektas išliko po trečios bei ketvirtos fazių. Klinikiniai parametrai – negalios laipsnis pagal EDSS, 25 pėdų, 9 skylių testai, išliko nepakitę. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos, vartojant DMF, buvo virškinimo trakto sutrikimai ir odos paraudimai. Nukrypimų laboratoriniuose tyrimuose nenustatyta [14].

Didelės apimties klinikiniai tyrimai

Daugiacentriuose tarptautiniuose placebo kontroliuojamuose dvigubai akluose klinikinuose tyrimuose – viename II fazės ir dviejuose III fazės, DMF buvo efektyvesnis, nei placebo ar glatiramero acetatas (GA). Bendrai visos studijos įtraukė ir ištyrė beveik 2 900 IS sergančių ligočių.

Į II fazės klinikinį tyrimą, vertinantį skirtingų DMF dozių saugumą ir efektyvumą, buvo įtraukti 257 RR IS ligoniai. Ligoniams 24 sav. buvo skirta DMF 120 mg per parą, 120 mg tris kartus per parą, 240 mg tris kartus per parą arba placebo. Ligoniams, vartojusiems DMF 240 mg tris kartus per parą 24 sav., lyginant su 12 sav. vaisto vartojimo, 69 % sumažėjo bendras kontrastą kaupiančių židinių kiekis MRT ($p < 0,0001$), o bendras naujų arba padidėjusių T2 hiperintensinių židinių skaičius reikšmingai sumažėjo, lyginant su placebo. Taip pat pastebėta, kad ligoniams, vartojusiems DMF, 32 % sumažėjo metinis paūmėjimų dažnis, lyginant su placebo ($p < 0,05$). Didelis preparato efektyvumas (pakitimai MRT) ir saugumas (nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo tik virškinimo sutrikimai ir odos paraudimai) paskatino preparatą tirti išsamiau [15, 16].

III fazės DEFINE (*Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) klinikinio tyrimo tikslas buvo įvertinti klinikiniai parametrai, vartojant DMF. Vertintas paūmėjimų skaičius IS ligoniams, vartojusiems DMF 240 mg du kartus per dieną, DMF 240 mg tris kartus per dieną arba placebo. 27 % ligonių, vartojusių DMF 240 mg du kartus per dieną, 26 % – 240 mg tris kartus per dieną, ir 46 % vartojusių placebo, per dvejus metus patyrė bent vieną ligos paūmėjimą ($p < 0,001$). Santykinis metinio paūmėjimų dažnio sumažėjimas mažesnės ir didesnės DMF dozių grupėse, lyginant su placebo, buvo 53 ir 48 % atitinkamai ($p < 0,001$). Nustatytas teigiamas vaisto poveikis ir radiologiniams bei kitiems klinikiniais parametrams. Ypatingo susidomėjimo sulaukė negalios progresavimas: per dvejus metus negalios progresavimo rizika 38 % sumažėjo vartojusiems DMT du kartus per dieną ir 34 % – tris kartus per dieną [17].

Kito III fazės CONFIRM (*Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) klinikinio tyrimo rezultatai buvo paskelbti panašiu metu, kaip ir DEFINE tyrimo. Į tyrimą buvo įtraukta 1 417 ligonių. Ligoniams dvejus metus buvo skirtas DMF 240 mg du kartus per dieną, DMF 240 mg tris kartus per dieną, placebo arba GA 20 mg kasdien po oda. Metinis paūmėjimų dažnis mažesnės DMF dozės grupėje sumažėjo 44 %, didesnės – 51 %, lyginant su placebo ($p < 0,001$), o GA – 29 %, lyginant su placebo. Negalios progresavimas patikimai nesišyrė visose grupėse ($p > 0,05$). 48 % ligonių po dvejų metų buvo atliktas galvos smegenų MRT. Didesnės ir mažesnės DMF ir GA grupėje nustatyta mažiau naujų arba padidėjusių T2 hiperintensinių, kontrastinę medžiagą kaupiančių židinių – atitinkamai 71, 73 ir 54 %, nei placebo grupėje ($p < 0,001$) [18].

DIMETILFUMARATO SAUGUMAS, NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

II ir III fazių DMF klinikiniuose tyrimuose dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo: odos paraudimai ir virškinimo trakto sutrikimai. Rečiau pasitaikė leukopenijos ir limfopenijos atvejai.

Dažniausi **virškinimo trakto sutrikimai** buvo viduriavimas, pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas ir diskomforto jausmas pilve. Šios reakcijos pasireiškė 38 % ligonių, vartojusių DMF, ir 2–6 % ligonių, vartojusių placebo ir GA. Dažniausiai šios reakcijos, buvusios lengvos arba vidutinio sunkumo, praėjo pirmąjį mėnesį. Tik 5 % ligonių šie simptomai išliko vartojant vaistą ilgiau nei 1 mėn. Dėl virškinimo trakto sutrikimų DEFINE ir CONFIRM tyrimuose tik 1–6 % ligonių nutraukė gydymą. Daliai ligonių, kurie vartojo vaistą po valgio arba su maistu, gausiai turinčiu riebalų, virškinimo problemos itin mažėjo [13–18]. Poklinikinis MANAGE (*Gastrointestinal Tolerability Safety of Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States*) tyrimas ištyrė 233 ligonius, vartojusius DMF, ir nustatė, kad virškinimo trakto sutrikimai dažniausiai yra laikini ir praeinantys pirmąjį vaisto vartojimo mėnesį. Šiame tyrime tik mažiau nei 10 % ligonių po 3 mėn. vis dar vartojo simptominių gydymą virškinimo trakto sutrikimams gydyti ir tik 7 % ligonių buvo pašalinti iš tyrimo dėl šių simptomų [19].

Kita klinikiniuose tyrimuose labai dažna nepageidaujama reakcija, susijusi su DMF vartojimu, buvo **odos paraudimai**. Tyrimų duomenimis, odos paraudimai pasireiškė 34 % IS ligonių. Daugumai ligonių jie buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, praeinantys pirmaisiais vaisto vartojimo mėnesiais. DEFINE ir CONFIRM klinikinių tyrimų tęstiniuose etapuose tik 4 % ligonių, kurie buvo pervesti nuo placebo prie DMF, dėl odos paraudimų nutraukė tyrimą [20].

Kadangi DMF neturi įtakos CYP450 sistemai, DMF, MMF ir kitų vaistų, tarp jų ir hormoninės kontracepcijos,

tarpusavio sąveika yra abejotina. Klinikiniuose tyrimuose DMF neturėjo įtakos ir kepenų fermentų aktyvumui, tačiau kai kuriems ligoniams, vartojantiems DMF, nustatytas **leukocitų ir limfocitų skaičiaus sumažėjimas**. Sumažėjimas iki 32 %, lyginant su baziniu lygiu (iki vaisto paskyrimo), klinikiniuose tyrimuose buvo nustatytas 8-ąją vaisto vartojimo savaitę ir išliko visą vaisto vartojimo laikotarpį.

Svarbu, kad DMF, skirtingai nei daugelis kitų imunomoduliuojančių vaistų IS gydyti, nedidino infekcijų (tokių kaip nazofaringitas ir kitos viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos ir pan.), juosmens skausmo, galvos skausmo, nuovargio, onkologinių ligų rizikos, lyginant su placebo grupe [13–18].

Žinoma, sunkiausia nepageidaujama reakcija, susijusi su DMF vartojimu, yra **progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)**. PDL yra reta ir labai sunki smegenų infekcinė liga, kurią sukelia *John Cunningham (JC)* virusas. Didelė populiacijos dalis yra infekuota šiuo virusu, tačiau sveikiems asmenims ši infekcija nepavojinga. Dažniausiai PDL nustatoma imunosupresinės būklės ligoniams. Aprašyti keturi PDL atvejai ligoniams, kurie ilgą laiką buvo gydomi DMF. Visi ligoniai, kuriems išsivystė PDL, buvo vyresni nei 50 metų amžiaus ir jiems daugiau nei 6 mėnesius buvo diagnozuojama sunkaus laipsnio limfopenija ($< 0,5 \times 10^9/l$). Visi ligoniai prieš DMF vartojimą nebuvo gydyti kitu IS preparatu, kuris galėjo turėti įtakos PDL išsivystymui [21–23]. Tačiau, naujausio tyrimo duomenimis, nepaisant padidintos PDL išsivystymo rizikos, gydymas DMF gali būti efektyvus ir saugus (PDL atvejų nenustatyta) ligoniams, kuriems dėl ypač aukštos PDL išsivystymo rizikos buvo nutrauktas natalizumabas [24].

DIMETILFUMARATO VIETA IS ALGORITME LIETUVOJE

IS ligą modifikuojančių vaistų skyrimo tvarką Lietuvoje reglamentuoja LR sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašas“, patvirtintas 2016 m. gruodžio 5 d. Vadovaujantis SAM įsakymu, sprendimą dėl gydymo DMF tikslingumo ir jo tęsimo priima tretinio lygio stacionarines neurologijos paslaugas teikiančios asmens sveikatos priežiūros įstaigos gydytojų neurologų konsiliumas. Gydymas DMF Lietuvoje skiriamas 18 m. ir vyresniems ligoniams, kuriems gydymas pirmos eilės preparatais (IFN, peginterferonu (pegIFN), GA ir teriflunomidu) yra neveiksmingas, kontraindikuotinas arba, gydant šiais vaistais, pasireiškia nepageidaujamos reakcijos. DMF skiriamas geriamosiomis kapsulėmis po 120 mg du kartus per dieną ne trumpiau kaip septynias dienas iš eilės, toliau skiriant po 240 mg du kartus per dieną. Gydymo DMF trukmę lemia klinikinis vaisto efektyvumas ir ilgalaikis gydymo saugumas. Gydymas tęsiamas tol, kol jis yra kliniškai efektyvus. Vaisto efektyvumą nurodo re-

tesni, mažesnio intensyvumo ligos paūmėjimai, sumažėję, stabilizavęsi ar menkai progresuojantys nuolatinės negalios reiškiniai; vaisto saugumą – pavojingų ligonio sveikatai ar gyvybei nepageidaujamų reiškinų nebuvimas. Rekomenduojama nutraukti gydymą DMF, jeigu išlieka dažni ir sunkūs ligos paūmėjimai (trys ir daugiau paūmėjimų per vienerius gydymo metus), nustatomas nuolatinis IS progresavimas (negalios padidėjimas dviem ir daugiau balų pagal EDSS per vienerius metus) be aiškių paūmėjimų, išsivysto pavojingos ligonio sveikatai ar gyvybei nepageidaujamos reakcijos [25].

DIMETILFUMARATO PRANAŠUMAS POKLINIKINIUISE TYRIMUOSE, POTENCIALI NAUDA LIGONIUI

Kiekvienas neurologas gerai žino, kad, pradedant ar keičiant ligoniui imunomoduliuojantį IS gydymą, būtina atsižvelgti į ligos eigą ir sunkumą (paūmėjimų skaičių, negalios sunkumą, židinių kiekį MRT), tačiau ne mažiau svarbu yra įvertinti ir ligonio požiūrį į rekomenduojamą gydymą, ar jis tinkamai sugebės ir norės laikytis gydymo režimo (ypač svarbu naujai diagnozuotiems IS ligoniams). Individualiai kiekvienam ligoniui parinkta ir jam tinkama vaisto forma gali užtikrinti teisingą vaisto vartojimo režimą. Nustatyta, kad gydymo režimo laikymasis, vartojant injekuojamus imunomoduliuojančius preparatus, nėra optimalus – dalis ligonių (iki 10–40 %), kuriems skiriamas gydymas IFN β , nutraukia gydymą dėl gripą panašių simptomų, vietinių odos reakcijų, adatų baimės, depresijos ir kt. [26, 27]. Peroraliniai imunomoduliuojantys preparatai (teriflunomidas, DMF ir fingolimodas) veikiausiai gali reikšmingai pagerinti šių ligonių gydymo režimo laikymąsi, lyginant su injekuojamais preparatais.

DMF pasaulyje patvirtintas kaip pirmos eilės preparatas RR IS gydyti. Tyrimų rezultatai parodė, kad palankesnių išiečių galima tikėtis pradedant gydymą DMF ankstyvose ligos stadijose, kai vis dar vyrauja ligos uždegiminiai, o ne atrofijiniai procesai. DEFINE ir CONFIRM tyrimuose geresni rezultatai buvo ligonių, kuriems gydymas DMF buvo paskirtas po pirmo paūmėjimo ir per pirmus metus po ligos diagnozavimo, o ligonių negalios laipsnis buvo žemesnis nei 2,0 balai pagal EDSS [20, 28–30]. Integruotos DEFINE ir CONFIRM tyrimų analizės parodė, kad DMF gali būti efektyvus ir ligoniams, kuriems gydymas IFN β arba GA buvo nepakankamai efektyvus.

II fazės atviras EXPLORE tyrimas įrodė DMF pranašumą, skiriant jį kartu su IFN β ar GA, kurie ligoniams buvo nepakankamai efektyvūs. Į tyrimą įtraukti 108 RR IS ligoniai, kuriems, vartojant IFN β arba GA bent 12 mėn., išliko ligos aktyvumas (įvyko bent vienas ligos paūmėjimas, o galvos MRT buvo nustatytas vienas ar daugiau kontrastinės medžiagą kaupiančių židinių, per 6 sav. iki įtraukimo į studiją). Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti 6 mėn. skirtos kombinuotos terapijos (IFN β arba GA ir DMF 240 mg tris kartus per parą) saugumą ir toleravimą, tačiau, karto-

jant galvos MRT, nustatytas ir reikšmingas aktyvių bei naujų T2 židinių sumažėjimas. Nepaisant gerų rezultatų, šis tyrimas turėjo ir savų apribojimų: trumpa tyrimo trukmė, netaikyta randomizacija, neįtraukta kontrolinė grupė [31].

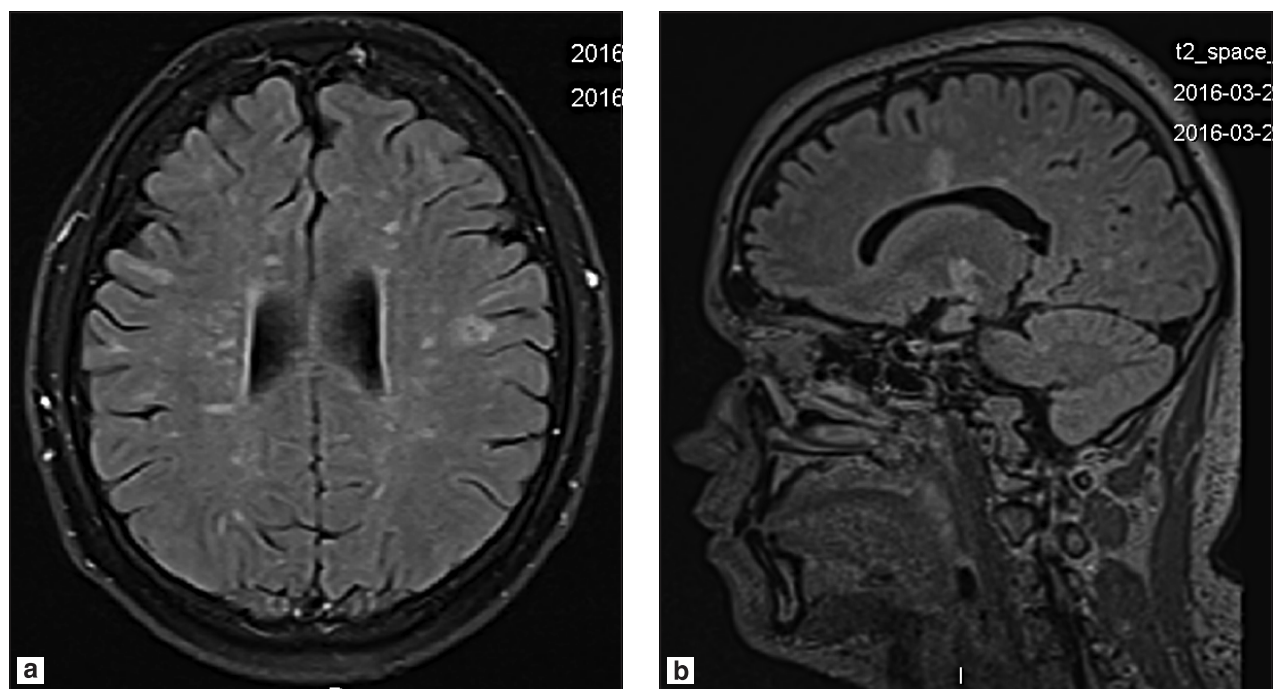
Boster ir kiti autoriai šiais metais publikavo klinikinio tyrimo, kuris įvertino visų trijų IS peroralinių (DMF, fingolimodo ir teriflunomido) ir injekcinių imunomoduliuojančių preparatų efektyvumą, rezultatus. Duomenų bazėse įvertinti 6 372 RR IS ligonių duomenys. Ligoniams buvo skirtas pirma vienas iš preparatų: IFN β , GA, teriflunomidas, DMF arba fingolimodas. Įvertintas paūmėjimų dažnis, vartojant šiuos preparatus. Tyrimo rezultatai parodė, kad DMF ir fingolimodas buvo panašaus efektyvumo ir efektyvesni, nei IFN β , GA ir teriflunomidas [32].

Kito naujausio tyrimo duomenimis, DMF greičiausiai gali būti efektyvus ir saugus ligoniams, kuriems, dėl aukšto JCV indekso ir didelės PDL išsivystymo rizikos, nutraukiamas gydymas monokloniniu antikūnu natalizumabu. Natalizumabas yra efektyvus ir gerai toleruojamas vaistas itin aktyviai RRIS gydyti, tačiau, tęsiant gydymą natalizumabu daugiau kaip dvejus metus, ligoniams, turintiems labai aukštus JCV titrus, šis gydymas yra susijęs su itin didele PDL išsivystymo rizika. Nutraukus natalizumabą, ligoniams neretai kyla itin sunkūs ir dažni ligos paūmėjimai. Nedidelės apimties tyrimas, ištyręs 39 IS ligonius, kuriems buvo nutrauktas natalizumabas, nustatė, kad gydymas DMF didžiajai daliai ligonių gali būti ne mažiau efektyvus ir saugus nei gydymas natalizumabu. Vartojant DMF, tik 12,8 % ligonių per dvejus metus įvyko vienas ar daugiau paūmėjimų, 10,3 % ligonių nustatytas negalios progresavimas ir 20,5 % ligonių – progresavimas galvos smegenų MRT. Tik vienam ligoniui reaktyvavosi liga, tačiau PDL atvejų nenustatyta. Didesnis paūmėjimų ir židinių skaičius iki DMF skyrimo prognozavo klinikinį ir radiologinį ligos aktyvumą vartojant DMF [24].

GYDYMO DIMETILFUMARATU PATIRTIS VILNIAUS IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS CENTRE: KLINIKINIAI ATVEJAI

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Išsėtinės sklerozės centre nuo 2016 m. spalio mėn. DMF, s. Tecfidera, gydomi 16 RR IS sergantys ligoniai. DMF po 120 mg 1 ar 2 kartus per dieną, vėliau po 240 mg 2 kartus per dieną buvo pradėtas skirti 19 ligonių, iš kurių trims gydymas šiuo vaistu nutrauktas dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Pirmajam ligoniui gydymas nutrauktas po dviejų savaitių dėl intensyvaus alerginio bėrimo ir odos paraudimo, antrajam – po vieno mėnesio dėl stiprių virškinimo trakto sutrikimų (gausaus viduriavimo) ir trečiajam – dėl virškinimo sutrikimų (pilvo skausmų, diskomforto pilve, pykinimo) ir raudonio, kurie išliko net penktą mėnesį, vartojant DMF.

Vidutinis amžius ligonių, kuriems inicijuotas gydymas DMF, buvo 36,6 ± 8,3 metų. Ligonius, kurie tęsia gydymą



1 pav. X. Y. ligonio galvos smegenų MRT tyrimas, pradedant imunomoduliuojantį gydymą

a) 2016 m. T2 FLAIR režimu stebimi daugybiniai hiperintensiniai demielinizacijos židiniai, aksialinė plokštuma, b) 2016 m. T2 FLAIR režimu daugybiniai hiperintensiniai demielinizacijos židiniai, sagitalinė plokštuma.

DMF, vidutinė vaisto vartojimo trukmė yra $5 \pm 3,14$ mėn. (nuo 1 iki 13 mėn.). 12 ligonių, tęsiančių gydymą DMF, nepageidaujamų reakcijų į vaistą nebuvo net ir pirmąjį vaisto vartojimo mėnesį. Trims ligoniams, vartojant vaistą, atsirado odos paraudimų, kurie išnyko po vienos ar kelių savaičių, ir vienam ligoniui – viršutinės pilvo dalies skausmas, kuris išnyko po vieno mėnesio.

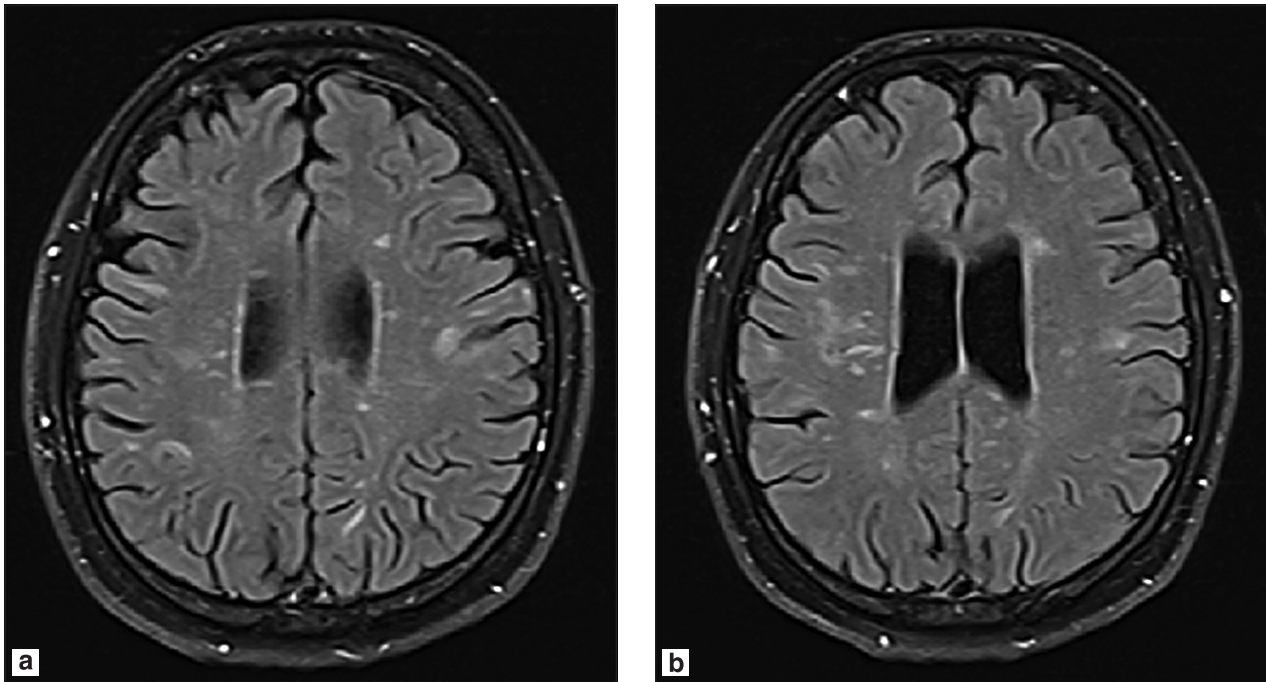
VUL SK Išsėtinės sklerozės centre DMF buvo skirtas ligoniams, kuriems pasireiškė nepageidaujamos reakcijos į IFN β , GA (vienam) arba fingolimodą (vienam). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į IFN β buvo į gripą panašių simptomų jutimas ir stiprios injekcijos vietos reakcijos, rečiau – hepatotoksiškumas (keturiems ligoniams) ir trombocitopenija (vienam ligoniui).

Limfopenijos atvejai nustatyti trims ligoniams, vartojantiems DMF. Visiems ligoniams leukocitų skaičius išliko nepakitęs. Pirmajam ligoniui lengvo laipsnio limfopenija, nustatyta po dviejų DMF vartojimo mėnesių (limfocitų skaičius svyruoja iki $0,85\text{--}0,9 \times 10^9/l$), išlieka ir po vienerių DMF vartojimo metų. Antrajam ligoniui taip pat lengvo laipsnio limfopenija, nustatyta po dviejų vaisto vartojimo mėnesių (limfocitų skaičius – $0,9 \times 10^9/l$), išlieka ir dešimtą vaisto vartojimo mėnesį. Trečiajam ligoniui vidutinio laipsnio limfopenija, nustatyta trečią vaisto vartojimo mėnesį (limfocitų skaičius – $0,6\text{--}0,8 \times 10^9/l$), išlieka ir penktą vaisto vartojimo mėnesį. Lyginant su baziniu lygiu, limfocitų skaičius ligoniams sumažėjo atitinkamai 22, 56 ir 57 %.

Toliau pateikiamas pirmasis ir tipinis efektyvaus bei gerai toleruojamo gydymo DMF kliniškinis atvejis.

Ligonis X. Y., 25 m. amžiaus vyras, susirgo IS 2009 m. liepos mėn.: nutirpo už kairės ausies, kairė kaklo ir krūtinės

sritys, nutirpo ir pasilpo kojos, sutriko pusiausvyra. Ligonis tirtas ir gydytas Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Vaikų neurologijos skyriuje. Atliktas galvos smegenų, kaklinės ir krūtininės stuburo dalių MRT, nustatyti T2W ir T2 FLAIR režimuose daugybiniai demielinizuojantys židiniai periventrikulariai, trys židiniai nugaros smegenyse, du židiniai galvos smegenyse, kaupiantys kontrastinę medžiagą. Diagnozuotas demielinizuojantis CNS susirgimas, pirma ataka. Paūmėjimas gydytas didelių dozių metilprednizolono pulsterapija. Antras ligos paūmėjimas pasikartojė 2010 m. vasario mėn. – aptirpo kairė ranka ir kairė krūtinės ląstos pusė. Atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, nustatyti demielinizuojantys židiniai, be skaičiaus ir dydžio dinamikos ir be kontrastinės medžiagos kaupimo. Patvirtintas demielinizuojantis CNS susirgimas, antra ataka, įtarta išsėtinė sklerozė. Skirta didelių dozių metilprednizolono pulsterapija. 2016 m. kovo mėn. vėl pasilpo ir nutirpo kojos, nutirpo dešinys šonas. Ligonis gydytas VUL SK Nervų ligų skyriuje. Atliktas galvos smegenų MRT tyrimas – nustatyti T2W režime daugybiniai (> 20 vnt.) demielinizuojantys židiniai periventrikulariai, smegenų kamieno, smegenėlių kojytėse, *corpus callosum*, nuo 0,4 iki 0,8 cm dydžio, be kontrastinės medžiagos kaupimo. Stebėta ryškiai neigiama dinamika, lyginant su 2009 ir 2010 m. galvos smegenų MRT tyrimais (1 pav.). Smegenų skystyje nustatytos oligokloninės juostos, padidėjęs IgG indeksas (1,065), somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrime – pailgėjęs centrinio laidumo laikas kairėje. Diagnozuota recidyvuojanti remituojanti išsėtinės sklerozės eiga. Paūmėjimo metu negalia, pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS), buvo 5,5 balo. Paūmėjimas gydytas didelių dozių metilprednizolono pulsterapija. Paskirtas ilgalaikis li-



2 pav. X. Y. ligočio galvos smegenų MRT tyrimas dinamikoje, T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma a) prieš pradėdant vartoti dimetilfumaratą; b) po vienerių vaisto vartojimo metų židinių skaičiaus ir dydžio dinamikos nestebima.

gos eigą modifikuojantis gydymas interferonu beta-1a, s. Rebif, 44 g 3 kartus per savaitę po oda. Gydymą IFN ligočis toleravo gerai, tačiau po 4 mėn., atlikus kepenų fermentų tyrimą, nustatyta hepatotoksinė reakcija į IFN. Gydymas IFN buvo nutrauktas. Sumažėjus kepenų fermentams, 2016 m. spalio mėn. pradėtas gydymas DMF, s. Tecfidera. Pirmąsias dvi savaites skirta po 120 mg 2 kartus per dieną, o esant gerai vaisto tolerancijai, po 2 sav. dozė padidinta iki 240 mg 2 kartus per dieną. Vartojant vaistą vienerius metus, dažniausiai pasitaikančių reakcijų į vaistą (virškinimo trakto sutrikimų, odos paraudimų) nestebėta, ligos paūmėjimai nesikartojė, ligočio būklė išlieka stabili (EDSS – 4,0 balai). Kartojant laboratorinius kraujo tyrimus, nuo antro vaisto vartojimo mėnesio stebima lengvo laipsnio limfopenija (limfocitų skaičius svyruoja $0,85-0,9 \times 10^9/l$), tačiau kepenų fermentų padidėjimo nenustatyta. Po vienerių vaisto vartojimo metų pakartotas galvos smegenų MRT tyrimas – stebimi demielinizacijos židiniai be skaičiaus (> 20 vnt.) ir dydžio (iki 0,8 cm) dinamikos bei be aktyvumo požymių (2 pav.).

IŠVADOS

1. IS gydyti patvirtintas peroralinis vaistas dimetilfumaratas, s. Tecfidera, Lietuvoje yra skiriamas ligočiams, kuriems gydymas pirmo pasirinkimo IS preparatais yra neveiksmingas, kontraindikuotinas arba, gydant šiais vaistais, pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į vaistus. DMF ir kitų IS peroralinių vaistų atėjimas į klinikinę praktiką suteikia dar daugiau alternatyvių galimybių efektyviai ir saugiai gydyti ligočius, kuriems pirmos eilės gydymas buvo neveiksmingas arba netinkamas.
2. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, skiriant DMF, yra virškinimo trakto sutrikimai ir odos paraudimai, rečiau pasitaiko leukopenija ir limfopenija. VUL SK IS centre virškinimo sutrikimai ligočiams, gydomiems DMF, nustatyti daug rečiau, nei registruoti klinikiniuose ir poklinikiniuose tyrimuose (15,8 ir 38 % atitinkamai), tačiau vaisto nutraukimo dažnis dėl virškinimo problemų buvo panašus kaip ir tyrimuose. Odos paraudimai VUL SK IS centre ligočiams pasireiškė taip pat rečiau nei klinikiniuose tyrimuose (21 ir 34 % atitinkamai).
3. VUL SK IS centre ligočiams, gydomiems DMF, limfopenija, kaip ir klinikiniuose tyrimuose, nustatyta 8-ą vaisto vartojimo savaitę ir išliko tęsiant gydymą DMF. Tačiau, lyginant su baziniu lygiu, limfocitų skaičiaus mažėjimas buvo kiek didesnis nei klinikiniuose tyrimuose (45 ir 32 % atitinkamai). Galimai toks didelis limfopenijos skaičiaus skirtumas galėjo būti ir dėl santykinai mažo ligočių skaičiaus VULSK.
4. Gydymą DMF svarbu skirti ir tęsti laikantis vaisto skyrimo ir gydymo tęsimo saugumo rekomendacijų. Siekiant išvengti sunkiausių, su DMF vartojimu susijusių nepageidaujamos reakcijos – PDL, ypatingo atsargumo ir budrumo reikalauja vyresni nei 50 m. amžiaus ligočiai, jei jiems ilgą laiką nustatoma vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija.
5. Klinikiniai tyrimai parodė, kad gydymas DMF galėtų būti efektyvesnis, jei gydymas IFN arba GA buvo nepakankamai veiksmingas. Geresnių gydymo rezultatų galima pasiekti, skiriant DMF ankstyvose ligos stadijose. Veikiausiai DMF galėtų būti efektyvus preparatas ir tinkamai atrinktiems ligočiams (turintiems mažiau paūmėjimų, aktyvių židinių MRT), kuriems dėl aukštos PDL išsivystymo rizikos nutraukiamas gydymas natalizumabu.

Literatūra

1. Haghikia A, Hohlfeld R, Gold R, et al. Therapies for multiple sclerosis: translational achievements and outstanding needs. *Trends Mol Med* 2013; 19(5): 309–19.
2. Moharreh-Khiabani D, Linker R, Gold R, et al. Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Curr Neuroparmacol* 2009; 7(1): 60–4.
3. Altmeyer P, Matthes U, Pawlak F, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(6): 977–81.
4. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis – a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(7): 603–11.
5. Meissner M, Valesky E, Kippenberger S, et al. Dimethyl fumarate – only an anti-psoriatic medication? *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(11): 793–801.
6. Fox R, Kita M, Cohan S, et al. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(2): 251–62.
7. Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, et al. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos* 2003; 24(6): 259–73.
8. Burness C, Deeks E. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014; 28(4): 373–87.
9. De Jong R, Bezemer A, Zomerdijk T, et al. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethyl fumarate. *Eur J Immunol* 1996; 26(9): 2067–74.
10. Litjens N, Rademaker M, Ravensbergen B, et al. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur J Immunol* 2004; 34(2): 565–75.
11. Litjens N, Rademaker M, Ravensbergen B, et al. Effects of monomethylfumarate on dendritic cell differentiation. *Br J Dermatol* 2006; 154(2): 211–7.
12. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the Nrf2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 274–84.
13. Thaci D, Weisenseel P, Philipp S, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions – a retrospective evaluation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(5): 429–35.
14. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 604–10.
15. Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372(9648): 1463–72.
16. Kappos L, Gold R, Miller D, et al. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler* 2012; 18(3): 314–21.
17. Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–107.
18. Fox R, Miller D, Phillips J, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–97.
19. Fox EJ, Vasquez A, Grainger W, et al. Gastrointestinal tolerability of delayed-release dimethyl fumarate in a multicenter, open-label study of patients with relapsing forms of multiple sclerosis (MANAGE). *Int J MS Care* 2016; 18(1): 9–18.
20. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. Sustained effect of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year interim results from an extension of the DEFINE and CONFIRM studies. *Neurol Ther* 2016; 5(1): 45–57.
21. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(4): 198–207.
22. Sweetser M, Dawson K, Bozic C. Manufacturer’s response to case reports of PML. *N Engl J Med* 2013; 368: 1659–61.
23. UK Multiple Sclerosis Society. Case of PML confirmed in someone taking Tecfidera. [žiūrėta 2017-10-14]. Prieiga per internetą: www.mssociety.org.uk/ms-news/2014/10/case-pml-confirmed-someone-taking-tecfidera
24. Calabrese M, Pitteri M, Farina G, et al. Dimethyl fumarate: a possible exit strategy from natalizumab treatment in patients with multiple sclerosis at risk for severe adverse events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(12): 1073–8.
25. Lietuvos Respublikos Seimas. „Dėl Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“ įstatymas (2016 m. gruodžio 5 d. V-1361). [žiūrėta 2017-10-09]. Prieiga per internetą e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/caa55891c07111e6a3e9de0fc8d85cd8
26. Portaccio E, Amato MP. Improving compliance with interferon-beta therapy in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2009; 23: 453–62.
27. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, et al. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 89–100.
28. Marantz J, Gold R, Giovannoni G, et al. Longer-term follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with RRMS: an integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *ECTRIMS Online Library*, 2015 [žiūrėta 2017-10-02]. Prieiga per internetą: onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115560/undefined
29. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013; 260(9): 2297–305.
30. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013; 260(9): 2286–96.
31. Calkwood J, Vollmer T, Fox RJ, et al. Safety and tolerability of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) when administered in combination with interferon beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Int J MS Care* 2016; 18(3): 138–46.
32. Boster A, Nicholas J, Wu N, et al. Comparative effectiveness research of disease-modifying therapies for the management of multiple sclerosis: analysis of a large health insurance claims database. *Neurol Ther* 2017; 6(1): 91–102.

N. Giedraitienė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys

**SAFETY AND EFFICACY OF DIMETHYL FUMARATE
IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS:
REVIEW OF LITERATURE AND TREATMENT
EXPERIENCE IN VILNIUS MULTIPLE SCLEROSIS
CENTER**

Summary

Dimethyl fumarate is a third oral therapy approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Dimethyl fumarate and fumaric acid esters have been well known for many years as they are effective for the treatment of psoriasis. However, only a few years ago, two Phase III clinical trials have shown that dimethyl fumarate is also effective and safe in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Since 2016,

treatment with dimethyl fumarate is also available and compensated for patients in Lithuania. The drug is used to treat patients with first line treatment ineffective enough, contraindicated, or when side effects appear to first line treatment. The article presents the mechanism of action of dimethyl fumarate, its efficacy and safety in clinical trials and its place in a multiple sclerosis treatment algorithm. Patients treated with dimethyl fumarate at Vilnius university hospital Santaros klinikos and treatment appointment indications are reviewed; the efficacy and safety, as well as side effects of the drug that led to its discontinuation are evaluated.

Keywords: multiple sclerosis, disease modifying treatment, dimethyl fumarate, oral therapy, efficacy, safety.

Gauta:
2017 10 23

Priimta spaudai:
2017 11 07