

LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE LIJEKOM KLADRIBIN – RETROSPEKTIVNA JEDNOGODIŠNJA ANALIZA U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE U ZAGREBU

NEVENA GRBIĆ¹, MILJENKA-JELENA JURAŠIĆ¹, LUCIJA ZADRO MATOVINA¹, IRIS ZAVOREO^{1,4},
IVANA HUSTIĆ¹ i VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Zagreb, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek i ⁴Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

Kladribin (Mavenclad®, Merck, Nizozemska) je lijek koji se primjenjuje u liječenju visoko aktivnog oblika multiple skleroze (MS). Mehanizam djelovanja nije u potpunosti jasan, ali se smatra da lijek djeluje na funkciju DNA i mitohondrija čime dovodi do apoptoze limfocita. Djelotvornost i sigurnost kladribina bile su procijenjene u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (studija CLARITY) te kasnijim istraživanjima koja su proizašla iz tog ispitivanja. U navedenom ispitivanju bolesnici s relapsno remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) liječeni kladribinom pokazali su statistički značajno poboljšanje u godišnjoj stopi relapsa, udjelu bolesnika bez relapsa i udjelu bolesnika bez postojane onesposobljenosti. Cilj ovog rada bio je analizirati bolesnike s MS-om koji su liječeni kladribinom na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu te usporediti rezultate s postojećim saznanjima o lijeku. Retrospektivnom analizom u godini dana analizirali smo bolesnike kod kojih je bilo indicirano liječenje kladribinom. Ukupno je kladribin primijenjen 15-orici bolesnika. Od toga je 46 % bolesnika prethodno bilo liječeno imunomodulacijskom terapijom prve linije, a 53 % bolesnika nije bilo liječeno takvom terapijom. Nakon godine dana, prije primjene drugog ciklusa lijeka, za vrijeme pisanja ovog rada, kod 66 % bolesnika nije bilo relapsa. Ukupno je bilo 20 % nuspojava od kojih su najčešće bile kožne reakcije. Analizom naše skupine bolesnika određen dio rezultata odgovarao je rezultatima studije CLARITY, a ostali podatci bili su približni rezultatima navedenog ispitivanja. Također, primjena lijeka protekla je uz manji dio nuspojava. Ipak, za detaljniju analizu potreban je veći broj bolesnika te se u budućnosti planiraju prikazati i navedeni podatci.

Ključne riječi: multipla skleroza, kladribin, liječenje, iskustva

Adresa za dopisivanje: Nevena Grbić, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nevena.grbic1@gmail.com

UVOD

Kladribin (Mavenclad®, Merck, Nizozemska) je lijek koji je indiciran u liječenju bolesnika s visoko aktivnim oblikom relapsno remitentne multiple skleroze (RRMS). Mehanizam djelovanja lijeka nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da djeluje na funkciju DNA i mitohondrija čime dovodi do apoptoze limfocita (1). Indikacije i kriteriji Hrvatskog neurološkog društva za primjenu kladribina navedene su u tablici 1 (2). Djelotvornost i sigurnost kladribina bile su pro-

cijenjene u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (studija CLARITY). Bolesnici s RRMS-om koji su primili kladribin u dozi od 3,5 mg/kg pokazali su statistički značajno poboljšanje u godišnjoj stopi relapsa, udjelu bolesnika bez relapsa, udjelu bolesnika bez postojane onesposobljenosti tijekom 96 tjedana i vremenu do 3-mjesečne progresije mjerene ljestvicom EDSS (*Extended Disability Status Scale*). Također, bolesnici liječeni kladribinom pokazali su relativno smanjenje broja T1 gadolinij pozitivnih (Gd+) lezija, aktivnih

T2 lezija i kombiniranih jedinstvenih lezija na (MR) magnetskoj rezonanci mozga i vratne kralježnice. Naknadna analiza pokazala je 47 % smanjenje rizika od progresije (3,4). S obzirom da lijek djeluje na smanjenje limfocita važno je pratiti razinu limfocita prije početka liječenja u prvoj godini liječenja, prije započinjanja liječenja u drugoj godini liječenja te dva do šest mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja. Lijek je kontraindiciran u stanjima postojeće imunosupresije, aktivne kronične infekcije (tuberkuloza, hepatitis), aktivne infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), aktivne zloćudne bolesti, umjerenog ili teškog oštećenja bubrega te u trudnoći (1).

Tablica 1.

Kriteriji za početak liječenja imunomodulacijskom terapijom druge linije kod liječenja bolesnika sa RRMS prema smjernicama Hrvatskog neurološkog društva.

<p>Indikacije za početak liječenja drugom linijom terapije (natalizumabom / fingolimodom / alemtuzumabom/ kladribinom / okrelizumabom) kod bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bolesnici kod kojih je bolest aktivna unatoč prvoj liniji terapije: <ol style="list-style-type: none"> ≥4 nove T2 lezije na MR-u nakon početka liječenja lijekovima prve linije ili ≥2 relapsa nakon početka liječenja lijekovima prve linije EDSS ≤ 7,0 Odsutnost trudnoće Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove
<p>Jedan lijek druge linije terapije u drugi lijek druge linije terapije (natalizumab / fingolimod / alemtuzumab/ kladribin / okrelizumab) u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom se može promijeniti na indikaciju nadležnog neurologa, a u slučaju:</p> <ol style="list-style-type: none"> ≥1 relapsa nakon početka liječenja lijekovima druge linije Nepodnošljivih nuspojava liječenja U bolesnika liječenih natalizumabom u slučaju visokog titra anti JCV protutijela te povišenog rizika razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML)
<p>Indikacije za početak liječenja bolesnika s brzonapredujućom multiplom sklerozom (natalizumabom / fingolimodom / alemtuzumabom/ kladribinom / okrelizumabom)</p> <ol style="list-style-type: none"> Bolesnici s teškom brzo napredujućom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom definiranom s 2 ili više onesposobljavajućih relapsa (motorički relaps, ataksija, moždano deblo) u trajanju manje od jedne godine neovisno o trajanju bolesti i prethodnoj terapiji EDSS ≤ 7,0 Odsutnost trudnoće Odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove

(Preuzeto i modificirano prema: Smjernice Hrvatskog neurološkog društva za liječenje multiple skleroze. Dostupno na: <https://neuro-hr.org/Content/Documents/Kriteriji-za-lijecenje-RRMS-a-2018-002.pdf>).

CILJ

Cilj ovog rada bio je retrospektivno, u razdoblju od jedne godine, prikazati skupinu bolesnika s RRMS-om koja je liječena kladribinom na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice te usporediti pokazatelje praćenja sa studijom CLARITY i postojećim saznanjima o lijeku.

METODE

Na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice kladribin je prvi put primijenjen u rujnu 2018. godine. Lijek je davan u dozi 3,5 mg/kg prema individualnoj tjelesnoj težini bolesnika prema odgovarajućoj shemi doze po danu. Obrada prije primjene lijeka uključivala je: kompletnu krvnu sliku (KKS), diferencijalnu krvnu sliku (DKS), enzime jetrene funkcije, sediment urina, testiranje na hepatitis B i C, test na John Cunningham virus (JCV), testove na virus varičela zoster (VZV), kvantiferni test, HIV test, MR mozga i vratne kralježnice. Pokazatelji koje smo pratili uključivali su: dob, spol, prosječno vrijeme od pojave simptoma do početka liječenja kladribinom, prosječno vrijeme od pojave dijagnoze do početka liječenja kladribinom, prosječan EDSS prije početka primjene lijeka, vrsta imunomodulatorne terapije prije primjene kladribina, broj relapsa u godini dana prije primjene lijeka, broj novih i gadolinij imbibirajućih lezija na MR-u mozga i vratne kralježnice prije primjene kladribina, radiološki ishod na MR-u nakon primjene kladribina, klinički ishod nakon primjene kladribina, broj limfocita prije početne primjene lijeka, broj limfocita nakon dva i šest mjeseci nakon primjene lijeka te vrste nuspojave.

REZULTATI

Od rujna 2018. do listopada 2019. godine kladribin je primijenjen kod ukupno 15 bolesnika. Od toga su kod 13 bolesnika (86 %) provedena dva ciklusa liječenja. Prosječna dob bolesnika bila je 38,93 godina. Lijek je primijenjen kod 66 % žena i kod 33 % muškaraca. Prosječno vrijeme od pojave simptoma bilo je 8,53 godine, a od postavljanja dijagnoze 6,85 godina. Prethodno je kod 46 % bolesnika primijenjena imunomodulacijska terapija prve linije, a kod 53 % bolesnika kladribin je bio lijek prvog izbora zbog visoke aktivnosti bolesti. Prosječan EDSS prije primjene lijeka bio je 2,8. Dvadeset i šest posto bolesnika je na prethodnoj MR snimci mozga i vratne kralježnice pokazalo gadolinij imbibirajuće lezije, a prosječan broj gadolinij imbibirajućih lezija bio je 1,06. Kod 73 % bolesnika došlo je do pojave novih lezija (prosječan broj novih lezija 2,27). Što se tiče kliničkog ishoda nakon primjene prvog ciklusa lijeka kod 46 % bolesnika nastupilo je poboljšanje, kod 20 % stanje je bilo bez promjene, a kod 6 % bolesnika došlo je do pogoršanja (tablica 2). Od nuspojave najčešće su bile prisutne kožne reakcije (urtikarija) (tablica 3).

Tablica 2.

Rezultati jednogodišnje analize bolesnika kod kojih je primijenjen kladribin. (Rezultati su izraženi brojem (n), postotcima (%) i standardnom devijacijom (\pm)).

Prosječna dob	38,93 (\pm8,35)
Spol (n, %)	
• Žene	10/15 (66)
• Muškarci	5/15 (33)
Prosječno vrijeme od pojave simptoma (godine)	8,53 (\pm 7,45)
Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze	6,85 (\pm 7,58)
Prosječan EDSS prije početka primjene kladribina (n, %)	2,8 (\pm 1,65)
• 0	1 (6)
• 1	3 (20)
• 1,5	0
• 2	3 (20)
• 2,5	1 (6)
• 3	1 (6)
• 3,5	2 (13)
• 4	0
• 4,5	2 (13)
• \geq 5	2 (13)
Broj bolesnika kod kojih je prethodno primijenjena imunomodulacijska terapija (n, %)*	7/15 (46)
• Interferon	2/15 (13)
• Glatiramer acetat	4/15 (26)
• Dimetil fumarat	1/15 (6)
• Terinoflumid	1/15 (6)
Broj bolesnika bez prethodne imunomodulacijske terapije (n, %)	8/15 (53)
Prosječan broj relapsa u godini prije primjene kladribina	1,87 (\pm 0,62)
Broj bolesnika s novim lezijama prije primjene kladribina (n, %)	11/15 (73)
• Prosječan broj novih lezija prije primjene kladribina	2,27 (\pm 3,64)
Broj bolesnika s gadolinijem imbibirajućim lezijama prije primjene kladribina (n, %)	4/16 (26)
• Prosječan broj gadolinijem imbibirajućih lezija prije primjene kladribina	1,06 (\pm 2,56)
• Prosječan broj gadolinijem imbibirajućih lezija nakon primjene kladribina	1 (\pm 1)
Broj bolesnika kod kojih je proveden drugi ciklus (n, %)	13/15 (86)
Klinički ishod prije primjene drugog ciklusa	
• poboljšanje	7/15 (46)
• stacionarno	3/15 (20)
• pogoršanje	1/15 (6)
Godišnja stopa relapsa	0,06 (\pm 0,25), p=0,0

*kod jednog bolesnika primijenjena su dva lijeka prve linije

Tablica 3.

Prikaz nuspojava bolesnika liječenih kladribinom. (Rezultati su izraženi brojem (n), postotcima (%) i standardnom devijacijom (\pm)).

Nuspojave	n
Prosječan broj svih nuspojava (n, %)	3/15 (20)
• Infekcije - herpes simpleks	1/15 (6)
• Kožne reakcije – urtike	2/15 (13)
• Ostalo	0
• Prosječan broj limfocita prije primjene kladribina ($10^9/L$)	1,96 (\pm 0,99)
• Prosječan broj limfocita nakon 2 mjeseca	1,28 (\pm 0,54)
• Prosječan broj limfocita nakon 6 mjeseci	1,20 (\pm 0,49)

RASPRAVA

Naše rezultate odlučili smo usporediti s rezultatima studije CLARITY kod skupine bolesnika koja je liječena kladribinom u istoj dozi kao i naši bolesnici. Analizom naših bolesnika utvrdili smo da je prosječna dob bila 38,93 godine što je nešto veća dob u odnosu na prosječnu dob bolesnika u studiji CLARITY u kojoj je prosječna dob bila 37,9 godina. Što se spolne distribucije tiče, analizom naše skupine bolesnika utvrdili smo da ima ukupno 66 % žena, što također odgovara rezultatima studije CLARITY gdje je bilo ukupno 68,8% žena. Prosječno vrijeme od pojave simptoma bilo je 8,3 godine, a u studiji CLARITY 7,9 godina. Što se prethodne imunomodulacijske terapije tiče, kod 46 % bolesnika provedeno je prethodno liječenje imunomodulacijskom terapijom prve linije, dok je u studiji CLARITY kod 26 % provedeno prethodno liječenje imunomodulacijskom terapijom. Također, kod jednog od naših bolesnika prethodno je provedeno liječenje s dva lijeka prve linije. Prosječan EDSS kod naše skupine bolesnika bio je 2,8 kao i u studiji CLARITY što ukazuje u prilog da smo dobro izabrali skupinu bolesnika kod koje je bilo potrebno primijeniti ovaj lijek. U našoj skupini 26 % bolesnika pokazalo je gadolinij imbibirajuće lezije na ranijoj MR snimci dok je prosječan broj lezija bio 1,06. U studiji CLARITY broj gadolinij imbibirajućih lezija bio je nešto viši kod 31,9 % bolesnika, a prosječan broj lezija bio je 1,0. Kod 73 % naših bolesnika došlo je i do pojave novih lezija prije liječenja kladribinom što također ukazuje na aktivnost osnovne bolesti tako da smo u podatke praćenja uključili i ovaj pokazatelj. Do sada, što se kliničkog ishoda tiče, kod jedne bolesnice (6 %) došlo je do pojave jednog relapsa, i to 20 tjedana nakon prve primjene lijeka. U studiji CLARITY do pojave relapsa došlo je u nešto većem postotku (15,9 %), ali nakon 96 tjedana praćenja. Kod 66 % naših bolesnika klinički ishod bio je bez promjene ili poboljšanja stanja, što je relativno niže u odnosu na ispitivanje CLARITY koje je proma-

tralo pokazatelj bolesnika bez relapsa čiji je postotak bio je 79,7 %. Rezultati studije CLARITY pokazali su smanjenje broja novih gadolinij imbibirajućih lezija nakon 96 tjedana (prosječan broj 0,13). Zbog retrospektivne analize, a s obzirom na ograničenost dostupnih MR snimki u sustavu, naši rezultati prikazali su u prosjeku jednu leziju, što je nešto manje u odnosu na MR nalaz prije primjene lijeka (prosječno 1,06 lezija). Trenutno je potreban veći broj snimki za detaljniju analizu ovog pokazatelja. Što se godišnje stope relapsa tiče u studiji CLARITY ona je iznosila 0,14, a u našem slučaju 0,06 što je manje, ali povećanjem broja bolesnika navedeni će podatci biti bolje prikazani. Što se tiče nuspojava, zabilježen je relativno nešto niži postotak (20 %) u odnosu na studiju CLARITY. U ispitivanju CLARITY zabilježeno je 80 % nuspojava. Najčešće nuspojave bile su glavobolja i limfopenija. U našoj skupini bolesnika najčešće su bile urtikarije (13 %). Kod jedne bolesnice zbog opsežne urtikarije i moguće alergijske reakcije na lijek odlučeno je primijeniti lijek u sljedećoj dozi uz individualnu procjenu doze kliničkog farmakologa. Što se limfopenije tiče kod naših je bolesnika primijećeno opadanje vrijednosti limfocita, ali još uvijek se nije radilo o limfopeniji trećeg i četvrtog stupnja.

ZAKLJUČAK

Naši rezultati liječenja kladribinom su u odnosu na studiju CLARITY zadovoljavajući. Najviše smo zadovoljni smanjenjem relapsa i smanjenjem progresije bolesti te relativno malim brojem nuspojava. Također, odlučili smo u daljnje praćenje uključiti i same bolesnike s ciljem da se jave nadležnom neurologu u slučaju sumnje na određenu nuspojavu. Daljnjim praćenjem planiramo detaljno pratiti bolesnike i dobivene rezultate usporediti sa studijom CLARITY.

L I T E R A T U R A

1. European medicine agency [Internet]. Mavenclad. c2017-09 [cited 2020 March 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_hr.pdf.
2. Neuro-hr.org [Internet]. Smjernice Hrvatskog neurološkog društva za liječenje multiple skleroze. c2018-2 [cited 2020 March 1]. Available from: <https://neuro.hr.org/Content/Documents/Kriteriji-za-lijecenje-RRMS-a-2018-002.pdf>.
3. Giovannoni G, Giancarlo Comi G, Cook S i sur. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 5: 416-26.
4. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S i sur. Efficacy of Cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 6: 819-27.

SUMMARY

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH CLADRIBINE – A RETROSPECTIVE ONE-YEAR ANALYSIS AT DEPARTMENT OF NEUROLOGY, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE IN ZAGREB

N. GRBIĆ¹, M. J. JURASIĆ¹, L. ZADRO MATOVINA¹, I. ZAVOREO^{1,4}, I. HUSTIĆ¹ and V. BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Referral Centre for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, Zagreb,* ²*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb,* ³*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek,* ⁴*University of Zagreb, Faculty of Kinesiology, Zagreb, Croatia*

Cladribine (Mavenclad®, Merck Europe, The Netherlands) is a drug used in patients with highly active multiple sclerosis (MS). The exact mechanism is not known but it is considered that drug affects the function of DNA and mitochondria leading to apoptosis of lymphocytes. The efficacy and safety of cladribine were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (CLARITY study) and later on in studies resulting from this study. Patients with relapsing-remitting MS (RRMS) who received cladribine had a statistically significant improvement in the annual rate of relapse, proportion of relapse-free patients and proportion of patients without persistent disability. The aim of this study was to analyze MS patients treated with cladribine at the Department of Neurology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre and to compare the results with the existing findings on the drug. This retrospective one-year analysis included patients eligible for cladribine treatment. In total, cladribine was administered to 15 patients. Of these, 46% of patients had previously received first-line immunomodulatory therapy and 53% of patients had not previously undergone immunomodulatory therapy. After one year, before applying second drug cycle, there were no relapses in 66% of patients. In total, there were 20% of side effects, mostly skin reactions. Analysis of data on our group of patients revealed that some of the results were consistent with the CLARITY study, and certain data were approximate to this study. Also, drug administration was associated with a small proportion of side effects. However, additional analysis in a greater patient sample is required, and we plan to extend this study and provide new information in the future.

Key words: multiple sclerosis, cladribine, treatment, experience