

KANABINOIDY A JEJICH EXPERIMENTÁLNÍ A LÉČEBNÉ POUŽITÍ V NEUROLOGII V ČR

MUDr. Iveta Nováková (Neurologická
klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné
fakultní nemocnice UK v Praze,
Centrum pro demyelinizační onemocnění)

Roztroušená sklerosa (RS)

- ▣ chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (autoimunitní podklad)
- ▣ postihuje přibližně 1,2 milionů lidí na světě
- ▣ prevalence v ČR - 100-130 na 100 000
- ▣ incidence - není přesně známa (lehce vzrůstající tendence)

Obtíže při roztroušené sklerose

- ▣ většinou mezi 20-40 lety
- ▣ obtíže: svalové ztuhlosti a křeče (až 84%), neurogenní bolesti (cca 17-52%), hybné poruchy, močové problémy, poruchy vidění, závratě, poruchy spánku a jiné.
- ▣ ovlivnění těchto problémů zlepší kvalitu života, socializaci, průceschopnost

Sativex

- ▣ ovlivnění příznaků RS: spasticita, neurogení bolesti či sfinkterové obtíže
- ▣ kanabinoid farmaceuticky vyrobený
- ▣ složený z rostlinných extraktů, připravených z geneticky odlišných druhů *Canabis sativa* L.
 - v extraktech z *Cannabis sativa* L. jsou kanabinoidy THC (delta-9-tetrahydrokanabinol) a CBD (kanabidiol)
- ▣ obsahuje THC a CBD v poměru 1:1.

Efekt kanabinoidů

- ▣ efekt - modulací endokanabinoidního systému
- ▣ předpoklad: zmírnění symptomů při RS imunosupresivním působením THC
- ▣ zkoumána schopnost THC potlačit experimentální autoimunitní encefalitidu (EAE)
 - u morčat experimentálně vyvolána RS (s placebem) - u všech těžká forma EAE a více než 98% uhynulo.
 - u morčat léčených THC se projeví jen mírné symptomy, jejich mozková tkáň byla méně zánětlivě změněna a více než 95% zůstalo naživu.

Efekt kanabinoidů THC a CBD

- ▣ THC - analgetikum, svalové relaxans, antiemetikum, stimulant chutí a má psychoaktivní účinky
- ▣ CBD - antikonvulzant, svalové relaxans, neuroprotektivum, antioxidant a má antipsychotické účinky
 - snižuje úzkost a psychoaktivní účinky THC.

Nežádoucí účinky Sativexu

- ▣ mají většinou slabou intenzitu
- ▣ sedm nejobvyklejších nežádoucích účinků (které byly dosud zaznamenány ve III. fázi klinického programu)
 - závrať, únava, průjem, nucení na zvracení, poškození vnímání chuti a sucho v ústech.

Studie se Sativexem u pacientů s RS

- ▣ od 2005 proběhly 3 studie
- ▣ ovlivnění spasticitu a neurogenní bolesti u pacientů s RS
- ▣ Sativex - ústní spray obsahující 27mg/ml THC: 25mg/ml CBD v etanolu. Každá vstříknutá dávka obsahuje 2,7ml THC a 2,5mg CBD
- ▣ Pacienti si sami zvyšovali dávky až do doby, kdy dojde k ovlivnění spasticity nebo pocítí nežádoucí účinky nebo dosáhnou počtu 24 vstříků za den.

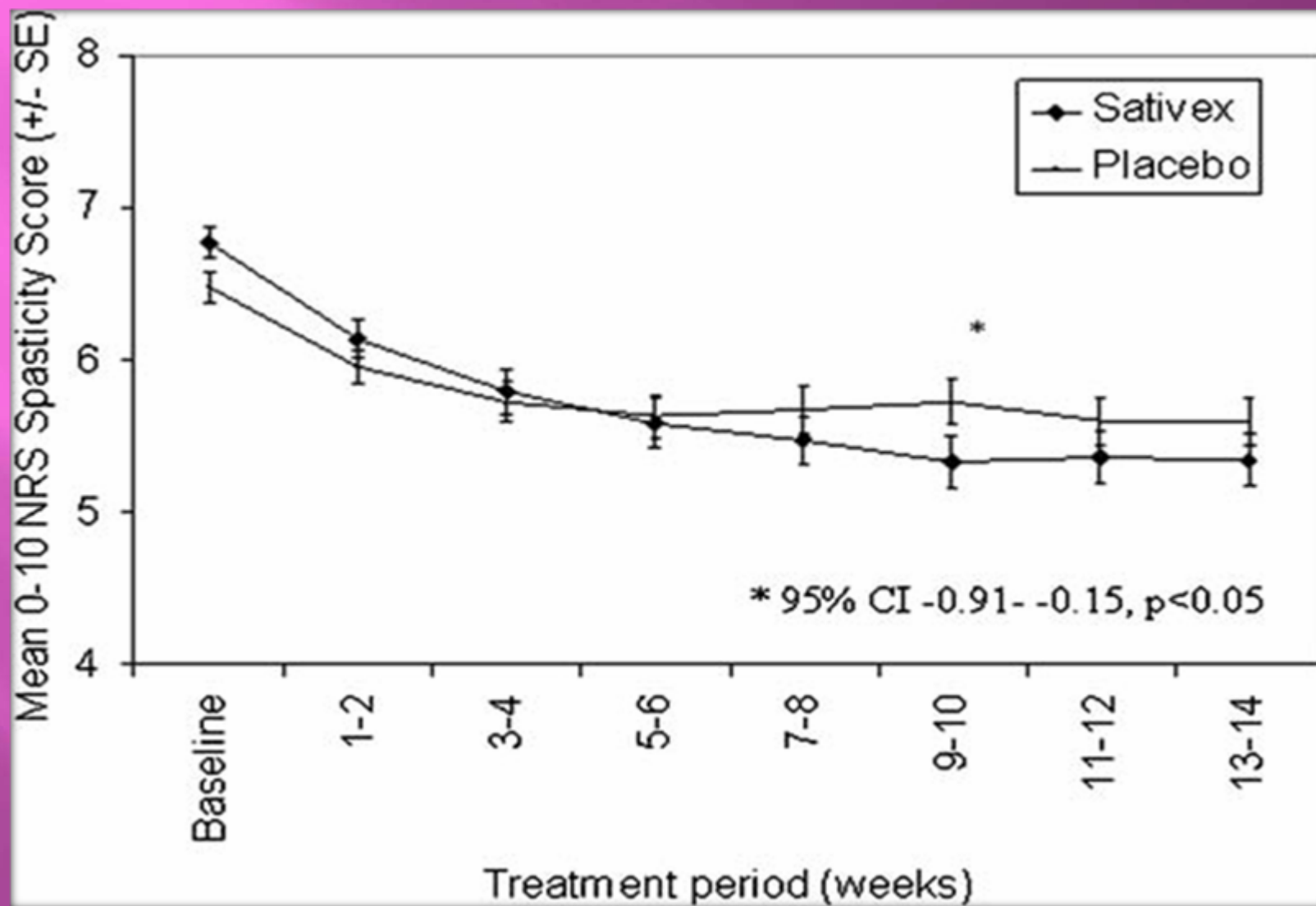
První studie

- ▣ v r. 2005: 15 týdenní, multicentrická, dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie se Sativexem na paralelních studijních skupinách se subjekty se spasticitou při RS
- ▣ 15 center z UK a 8 center z ČR

První studie - pokračování

- ▣ screenováno 338 pacientů, randomizováno 337 pacientů
- ▣ Sativex obdrželo 167 pacientů (ukončilo 150 pacientů), placebo 170 pacientů (ukončilo 155 pacientů)
- ▣ hodnocení: -pacienti denně vyplňovaly deník, hodnotili své subjektivní obtíže (NRS, kvalitu spánku...)
 - neurologické škály , neurologické vyšetření (ujití 10m, EDSS, Barthelova škála, Ashworthova škála...)

Výsledky 1. studie



Výsledky 1. studie

Analýza reakce subjektů na aktivní léčbu v časném pokusu (1.-4. týden), jejichž NRS skóre ukázalo 30% nebo více zlepšení v porovnání z výchozí hodnotou v týdnu 14

30% change from baseline by week 14	Sativex responder category					
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Change from baseline	>10% improvement		>20% improvement		30% improvement	
Week 1 4 (3%)	38 (75%)	20 (17%)	23 (45%)	8 (7%)	10 (20%)	
Week 2 (4%)	46 (90%)	34 (30%)	35 (69%)	15 (13%)	24 (47%)	5
Week 3 (5%)	47 (92%)	45 (39%)	43 (84%)	20 (17%)	31 (61%)	6
Week 4 (7%)	50 (98%)	51 (44%)	48 (94%)	24 (21%)	37 (73%)	8

- Odpověď pozorovaná během prvních 4 týdnů léčby umožňuje identifikovat pacienty, kteří reagují na Sativex.

Výsledky 1. studie - pokračování

- ▣ Z výsledků hodnocení pacientů (subjektivních i objektivních) vyplývá signifikantní zlepšení ve prospěch Sativexu.
- ▣ Studie se Sativexem prokázala signifikantní redukci spasticity u pacientů rezistentních na běžnou antispastickou léčbu.

Nežádoucí účinky

- ▣ Sativex byl velmi dobře tolerovaný, s nežádoucími účinky mírné až střední intenzity.

	Sativex	placebo
Počet pacientů s vedlejším účinkem alespoň jednou se vyskytujícím v průběhu léčby:	156 (93%)	132 (78%)
Nervový systém (závratě, spavost, ztuhlost)	115 (69%)	57 (34%)
Celkové příznaky (únava)	76 (46%)	48 (28%)
Záněty močového traktu	19 (11%)	21% (12%)
Psychiatrické obtíže	28 (17%)	18 (11%)

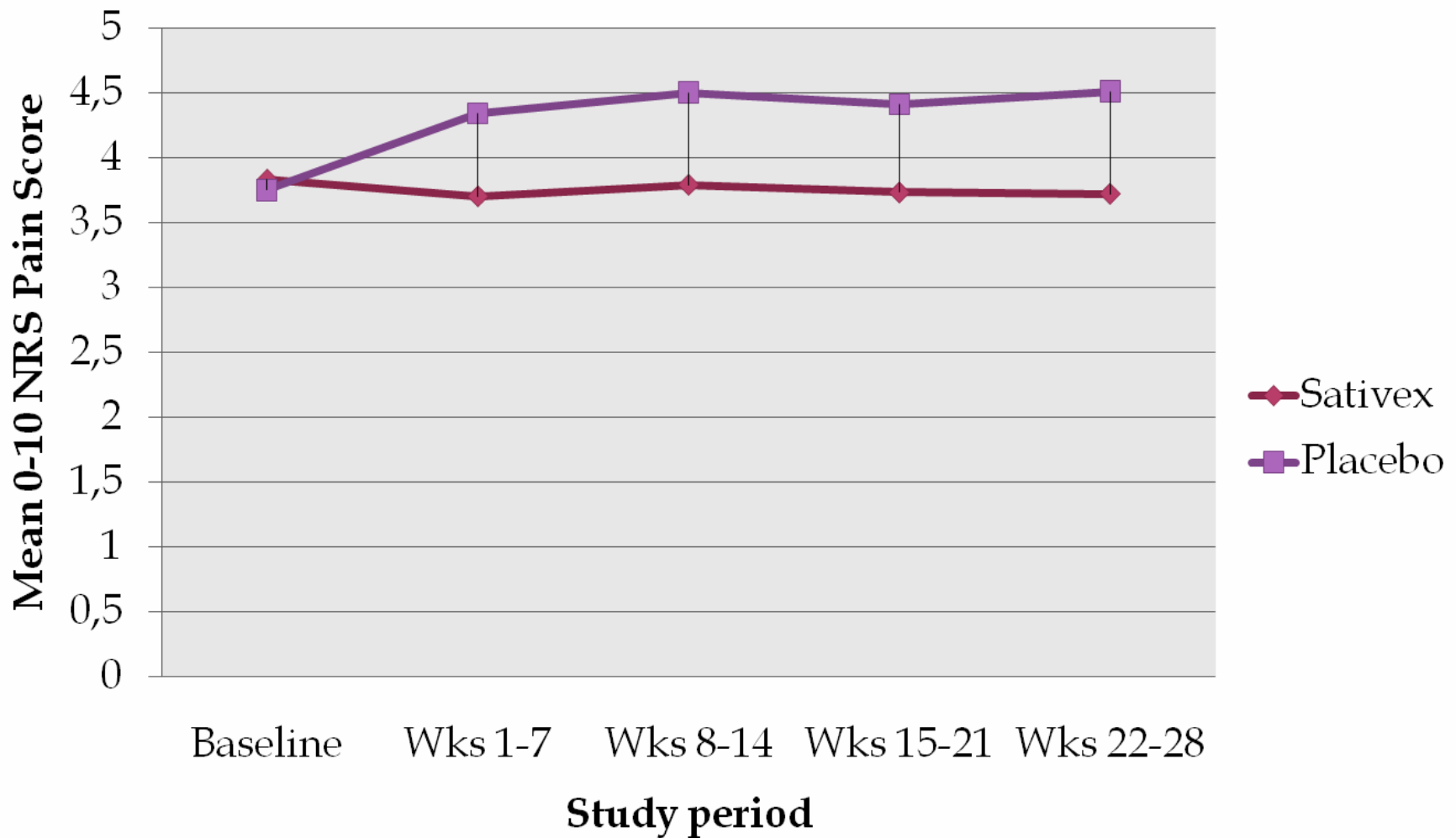
Druhá studie

- ▣ proběhla v r. 2006: Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, paralelní skupinová studie přípravku Sativex jako dodatku ke stávajícímu léčebnému režimu pro zmírnění centrální neuropatické bolesti u subjektů s RS.
- ▣ Fáze A – 12 týdnů trvající dvojitě slepá fáze studie. Podmnožina pacientů z fáze A vstoupila do fáze B (centra z Francie a ČR) -12 týdnů otevřená pokračující studie následovaná 4 týdenní randomizovanou periodou.

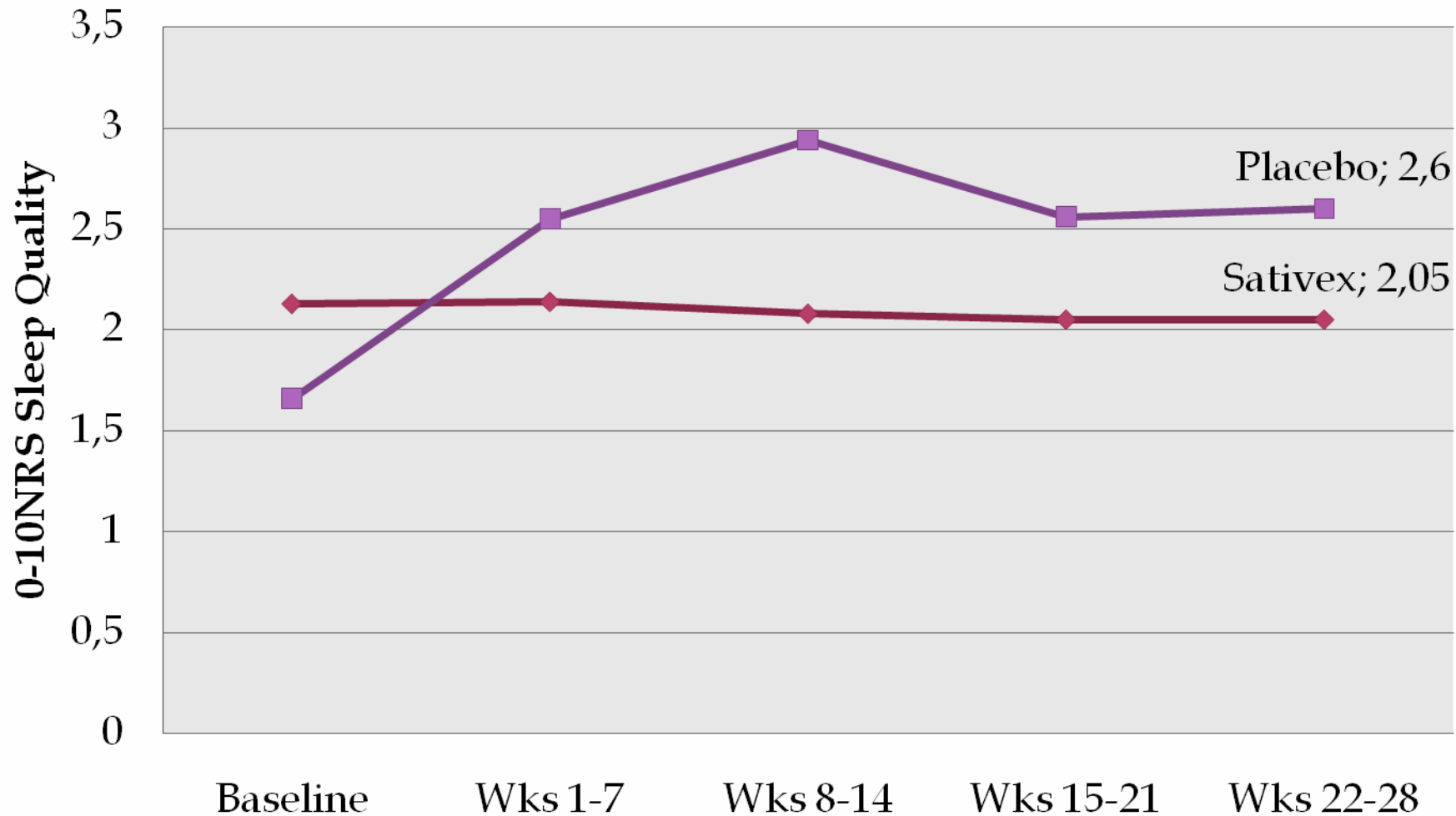
Druhá studie - pokračování

- ▣ centra z ČR, Francie, UK, Španělska
 - ▣ fáze A - celkem 339 pacientů, 297 ukončilo
 - ▣ fáze B - 58 pacientů, ukončilo 41 pacientů
 - ▣ z našeho centra 25 pacientů
-
- hodnocení: - subjektivní - numerická škála bolesti (NPS), kvalita spánku...
 - - objektivní – neurologické vyšetření, EDSS..

Hodnocení podle škály bolesti



Hodnocení kvality spánku



Výsledek 2. studie

- ▣ U pacientů na Sativexu došlo k signifikantnímu zlepšení neuropatické bolesti oproti placebo.
- ▣ vedlejší účinky - mírné až střední intenzity (závratě, pocity na zvracení, únava, spavost, sucho v ústech..)

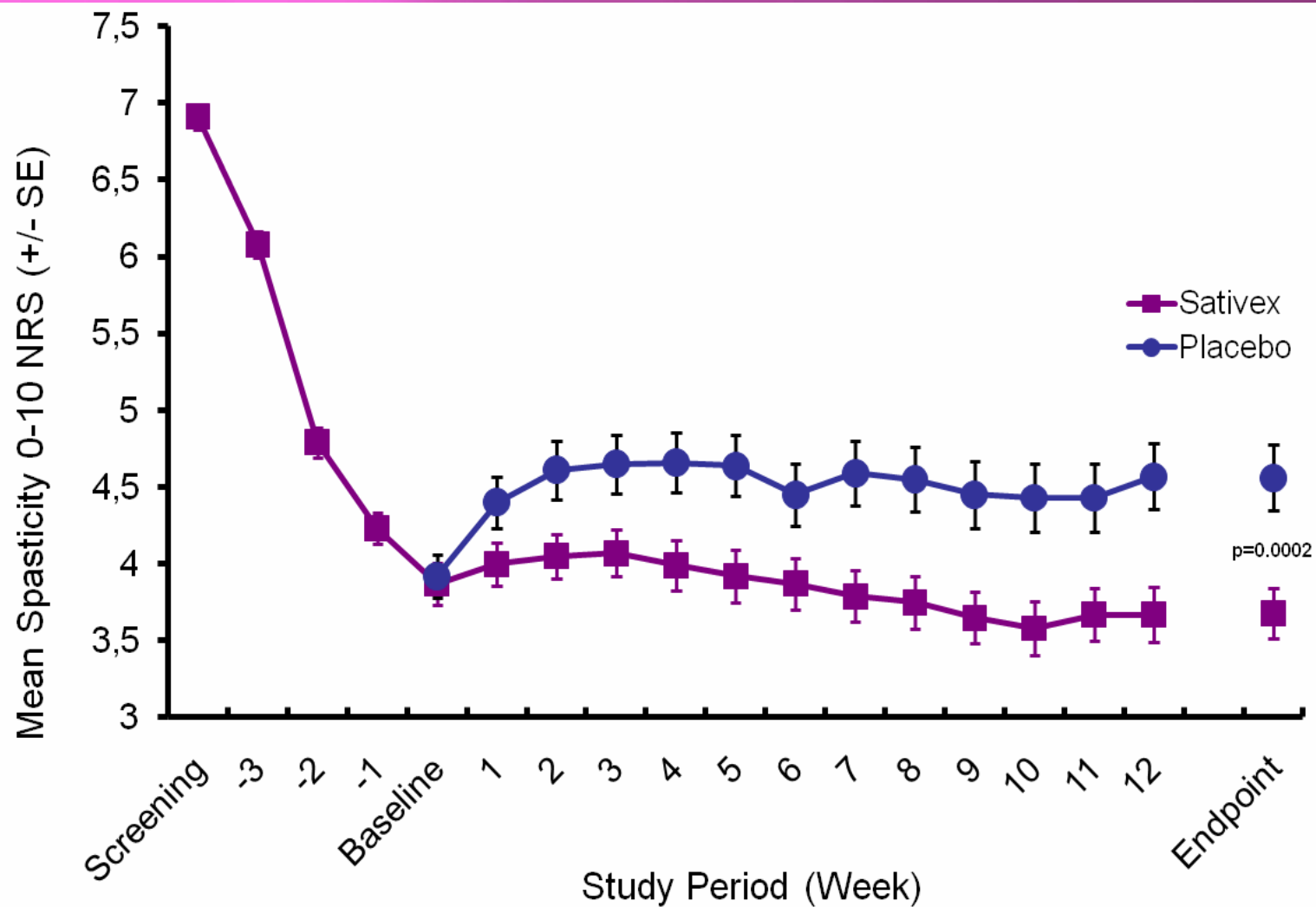
Třetí studie

- ▣ v r. 2007-8 - 2 fáze – Studie se sativexem na **reliefu spasticity u pacientů s RS:**
- ▣ **Fáze A:** úvodní, zaslepená, 4 týdny trvající léčebná perioda identifikující subtypy se schopností odpovídat na Sativex (alespoň 20% redukcí spasticky NRS).
- ▣ **Fáze B:** dvojitě slepá, randomizované, placebem kontrolované paralelní skupiny se sativexem, kde byly respondéři z fáze A – 12 týdnů trvající.

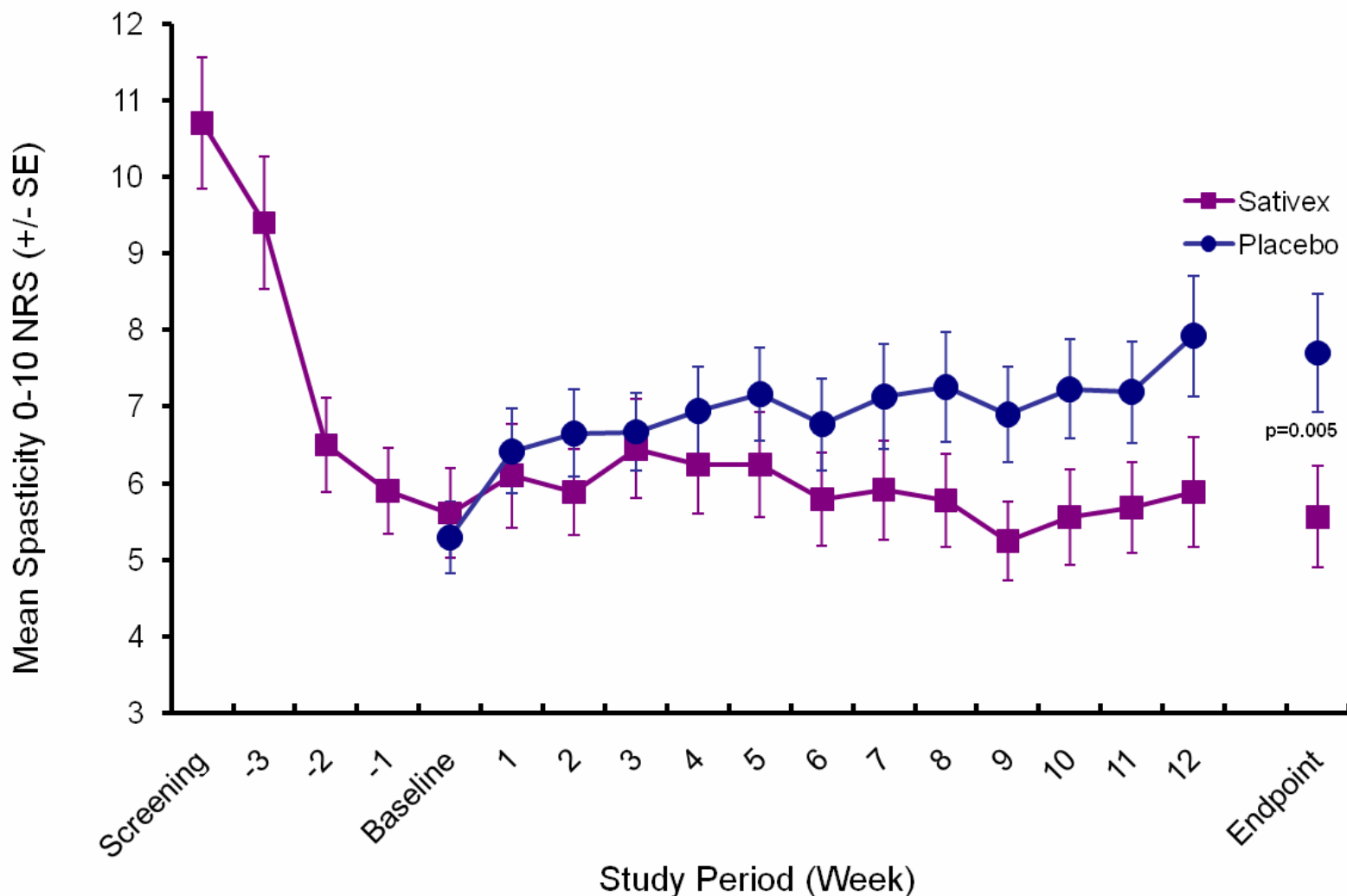
Třetí studie - pokračování

- ▣ Z 572 subjektů zapsaných do fáze A bylo 48% / (272 subjektů) identifikováno jako respondéři, z nichž pokračovalo 241 do fáze B.
- ▣ z našeho centra se účastnila celkem 38 pacientů
- ▣ hodnocení: - subjektivní – denní hodnocení spasticky (NRS), frekvence spasmů, poruchy spánku
 - objektivní – neurologické vyšetření
 - Ashworthova škála, EDSS, ujití 10m....

Změna NRS během studie



Změna svalových křečí v průběhu studie



Výsledky 3. studie

- ▣ 74% Sativexem léčených subjektů fáze B bylo zlepšeno o 30 a více % oproti placebo ve srovnání s výchozími hodnotami
- ▣ Sativex je efektivní a dobře tolerovaný v léčbě pacientů refrakterních na léčbu spasticity při RS.
- ▣ Neodpovídavost k léčbě Sativexem je možno identifikovat pomocí možného krátkého terapeutického pokusu (4 týdny) a tím zamezit dlouhodobější expozici neefektivní léčby.

Vedlejší účinky Sativexu

System Organ Class	Preferred Term	Treatment-Related Number (%) of Subjects	
		Sativex [®] (N=124)	Placebo (N=117)
Total subjects with at least one AE		33 (27%)	18 (15%)
Nervous System Disorders		11 (9%)	6 (5%)
	Headache	1 (1%)	4 (3%)
	Somnolence	4 (3%)	0
Gastrointestinal Disorders		10 (8%)	7 (6%)
	Diarrhoea	0	3 (3%)
	Dry mouth	4 (3%)	1 (1%)
Psychiatric Disorders		9 (7%)	2 (2%)
	Euphoric mood	4 (3%)	1 (1%)
Ear and Labyrinth Disorders		6 (5%)	1 (1%)
	Vertigo	6 (5%)	1 (1%)

První kasuistika

- ▣ **1. pacientka AH *1953**
- ▣ první obtíže pacientky v r. 1986 – pozvolná progresse poruchy chůze a slabosti PHK
- ▣ Dg.potvrzena NMR mozku, likvorem a klinickým vyšetřením – roztroušené sklerosa.
- ▣ v r. 1996 první vyšetření v našem RS Centru – ušla 300m o 2FH. (V r. 1994 ještě bez hole). Močové obtíže
- ▣ od počátku sledování v našem RS centru pac. léčena intenzivní imunosupresivní léčbou (cytostatika – pro nesnášenlivost léčba přerušena). Postupná progresse stavu, opakované pády, na delší vzdálenosti vozík, neschopnost nákupů. Intenzivní RHB

První kasuistika-pokračování

- ▣ Od r. 2001 pacientka na léčbě IVIG, zpomalení progresu stavu. Dominovala ztuhlost obou DKK a PHK. Běžné léky na ztuhlost končetin bez valného efektu.
- ▣ Od r. 2005 pacientka sama započala léčbu ztuhlosti marihuanou – ztuhlost podstatně zlepšena, ušla cca 1km o 2FH, výrazné zlepšení obtíží z močením, úprava spánku.
- ▣ V r. 2008 se účastnila studie se Sativexem – identifikována jako respondár na Sativex – po 4 týdnech, v pokračovací fázi (dle GW Pharma měla účinnou látku), ušla 1,5km o FH, soběstačná..
- ▣ Tč. stále na léčbě IVIG, sama bere marihuanu, stabilní.

Druhá kasuistika

- ▣ **2. pacientka OT *1967**, pracuje na částečný úvazek jako učitelka na ZŠ
- ▣ první obtíže pacientky v r. 1991 – brnění končetin
- ▣ dg. potvrzena NMR mozku, likvorem a klinickým vyšetřením – roztroušená sklerosa
- ▣ v r. 2004 první vyšetření na našem RS Centru – bez hole není schopna chůze, s holí do 500m
- ▣ Nejprve pac. léčena Rebifem 22 (beta interferon 1a), pro postupná zhoršení stavu změna na Copaxon (glatiramer acetát), na něm doposud. Dominovala porucha chůze, močové obtíže, poruchy spánku, deprese.

Druhá kasuistika-pokračování

- ▣ v r. 2008 se pac. účastnila studie se Sativexem – identifikována jako respondér po 4 týdnech, v pokračovací fázi (dle GW Pharma již neměla účinnou látku) již bez efektu. V prvních 4 týdnech podstatně zlepšená ztuhlost končetin – schopna ujít kolem 1000m o FH, zlepšení spánku, depresí. Po 4 týdnech postupně návrat k předchozímu stavu.
- ▣ T.č. pac. na léčbě Copaxonem, schopna ujít 500-800m o FH.

Třetí kasuistika

- ▣ **3. pacientka EZ *1957**
- ▣ první obtíže v r. 1979 – paresa lícního nervu a brnění končetin
- ▣ dg. potvrzena NMR mozku, likvorem a klinickým vyšetřením – roztroušená sklerosa
- ▣ první vyšetření v naší RS Centru v r. 1999 – porucha chůze, schopna ujít do 500m o 1FH, močové obtíže, výrazné deprese, poruchy spánku
- ▣ od počátku sledování v našem RS Centru pac. léčena cytostatiky, RHB, přesto pomalá progresse stavu (ušla do 200m o FH), progresse depresí

Třetí kasuistika-pokračování

- ▣ v r. 2008 se pac. účastnila studie se Sativexem – identifikována jako respondér po 4 týdnech, v pokračovací fázi (dle GW Pharma měla pac. stále účinnou látku) efekt přetrvával.
Zlepšena chůze (ušla do 300m), podstatně zlepšena porucha spánku, ústup depresí.
- ▣ T.č. pac. ujde 100-200m, deprese, poruchy spánku, na léčbě cytostatiky (Methotrexate) a kortikoidy (Prednison), RHB.

Závěr

- ▣ Kanabinoidy jsou schopny ovlivnit obtíže našich pacientů rezistentních na běžnou léčbu, a tím zlepšit kvalitu jejich života, soběstačnost.
- ▣ Z údajů, které byly k dispozici, nebyl zřejmý žádný případ abstinenčního syndromu a nedošlo ke zneužití tohoto přípravku.
- ▣ GW Pharma požádala na základě výsledků studií o schválení přípravku v Británii a Španělsku v loňském roce .

Závěr - pokračování

- ▣ Sativex je na dobré cestě dostat povolení regulačních úřadů ve druhém čtvrtletí. Regulátoři v obou zemích podle GW dospěli k závěru, že u tohoto léku již není zapotřebí řešit žádné významné problémy v oblasti kvality, bezpečnosti a účinků.
- ▣ Přípravek byl již v roce 2005 schválen v Kanadě jako léčivo na neurogenní bolesti při RS a v r. 2007 na bolesti při nádorovém onemocnění. Získal tak jako první lék založený na konopí souhlas regulačních orgánů.