

Aubagio (teriflunomid) jako jedna z možností léčby u mužů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Zuzana Matejčíková

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Aubagio je jednou z možností terapie roztroušené sklerózy. Účinnou látkou je teriflunomid, který inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotát dehydrogenázu. Jedná se o jediný perorální preparát v první linii, užívá se v dávce 14 mg jednou denně. Je vhodným lékem volby, mimo jiné, i u sportovně a pracovně aktivních mladých mužů, zejména vzhledem k tomu, že se jedná o perorální přípravek s velmi dobrým bezpečnostním profilem. Efekt teriflunomidu jsme se snažili zdokumentovat na třech kazuistikách. Všichni pacienti jsou mladí muži užívající terapii několik let.

Klíčová slova: teriflunomid, Aubagio, roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom.

Aubagio (teriflunomide) as one of the treatment options in men with multiple sclerosis

Aubagio is one of the treatment options in multiple sclerosis. The active substance is teriflunomide that inhibits the mitochondrial enzyme dihydroorotate dehydrogenase. It is the only first-line oral medication and is taken at a dose of 14 mg once a day. It is a suitable drug of choice, among other things, in young men actively engaged in sport and work, particularly due to the fact of it being an oral medication with a very good safety profile. Three case reports are presented with the aim to document the effect of teriflunomide. All the patients are young men who have been on the treatment for several years.

Key words: eriflunomide, Aubagio, multiple sclerosis, clinically isolated syndrome.

Úvod

Aubagio je lékem první linie u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Dle úhradové vyhlášky je hrazený pro léčbu pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) – první demyelinizační příhoda, která byla natolik závažná, že si vyžádala léčbu intravenózními kortikoidy. Tato léčba je dále hrazená u pacientů s relabující remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS) s vysokou aktivitou nemoci, což znamená dva dokumentované a léčené relapsy za rok nebo tři relapsy za dva roky. Invalidita při zahájení terapie nesmí přesáhnout škálu Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4,5, jedná se o škálu kvantifikující postižení nervového systému hodnotící funkční systémy u pacientů s roztroušenou sklerózou (Kurtzke, 1983; Dufek, 2011). Při hodnotě 4,5 musí být pacient schopen ujit aspoň 300

metrů bez opory a odpočinku. Léčba Aubagiem je ukončena při neefektivitě terapie, která je hodnocena jako dva těžké relapsy během 12 měsíců, nebo zvýšení EDSS o jeden stupeň během 12 měsíců, či ztrátou schopnosti chůze.

Účinnou látkou preparátu Aubagio je teriflunomid, který selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotát dehydrogenázu. Tento enzym je důležitý pro de novo syntézu pyrimidinu potřebného pro rychle se dělící T a B buňky. Tímto mechanismem teriflunomid omezuje nadměrnou aktivaci imunitního systému a snižuje aktivitu nemoci.

Před schválením terapie proběhly tři velké studie, a to TEMSO, TOWER u pacientů s RRRS a dále studie TOPIC u CIS. Do studie TEMSO bylo zařazeno 1 088 pacientů s RRRS (Miller et al., 2012). Pacienti byli randomizováni do tří

skupin. V první skupině byl teriflunomid užíván v dávce 7 mg denně, druhá skupina užívala teriflunomid 14 mg denně a třetí skupina užívala placebo. Na podobném principu byla založena studie TOWER (Confavreux et al., 2014), do které bylo randomizováno 1 169 pacientů s RRRS. Pacienti byli zařazeni do stejných skupin jako v předešlém. Ve studiích TEMSO a TOWER byla prokázána účinnost teriflunomidu na snížení počtu relapsů za rok a také na snížení progresivity invalidity. Signifikantnější byly výsledky v případě užívání 14 mg teriflunomidu denně. Do studie TOPIC bylo zařazeno 618 pacientů po první demyelinizační příhodě (Miller et al., 2014). Pacienti byli randomizováni do tří skupin. První skupina užívala teriflunomid v dávce 7 mg denně, druhá v dávce 14 mg denně a v poslední bylo užíváno placebo. Hlavní fáze této studie trvala

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Matejčíková, zuzana.matejcikova@fnol.cz

Neurologická klinika FN a LF UP, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 49–53

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 10. 11. 2016

108 týdnů, poté následovala extenční fáze, ve které již všichni pacienti užívali účinnou látku (teriflunomid). Jedna skupina pacientů ve fázi extenze užívala 7 mg denně a druhá 14 mg denně. Ve studii TOPIC bylo prokázáno snížení počtu dalšího relapsu RS v porovnání s placebem. Opět signifikantně příznivějších výsledků dosáhla skupina užívající teriflunomid v dávce 14 mg denně. Ve všech třech studiích byl prokázán příznivý vliv teriflunomidu na magneticko-rezonanční parametry.

Monitorace před léčbou a během léčby

Před léčbou i během léčby je nutná monitorace krevního tlaku, kompletního krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a pravidelné odběry jaterních enzymů.

Nejčastější nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří řídnutí vlasů v průběhu prvního půlroku, nicméně z klinických zkušeností vyplývá, že se kvalita vlasů opět obnoví v horizontu dalších šesti měsíců. Taktéž průjemy, nauzea, elevace jaterních enzymů a bolest hlavy patří mezi nežádoucí účinky. Je nutno myslet na možnost rozvoje arteriální hypertenze u pacientů léčených teriflunomidem. Většinu těchto nežádoucích účinků můžeme dle výsledků studie hodnotit jako mírně závažné.

Výhody terapie teriflunomidem

Teriflunomid má dobře charakterizovaný bezpečnostní profil, ověřený až 12letým následným sledováním v programu klinického vývoje. Je to jediný perorální lék první linie, užívá se jednou denně a má srovnatelnou účinnost s ostatními preparáty první linie. Jeho výhodou je krabička malé velikosti, bez nutnosti speciálního skladování, což lze využít například při častém cestování.

Teriflunomid ve vztahu k fertilitě a početí u mužů

Riziko embryonální toxicity u mužů léčených teriflunomidem je považováno za nízké, dle platného souhrnu údajů o přípravku (SPC). Pravidelné podávání účinné látky myším, potkanům i psům odhalilo hlavní místa toxické reakce, ke kterým patří kostní dřeň, lymfatické orgány, gastrointestinální trakt, reprodukční orgány a pankreas. Zvířata jsou ovšem citlivější na farmakologické

účinky teriflunomidu, a tudíž i na toxicitu více než lidé.

U potkanů, kterým byl teriflunomid podán, nedošlo k ovlivnění fertility a nedošlo k výskytu vnějších malformací u potomků samců potkanů. Na základě těchto výsledků studií prováděných na zvířatech je riziko embryofetální toxicity přenášené mužem léčeným teriflunomidem nízké. Odhadovaná plazmatická expozice ženy při přenosu látky semenem léčeného pacienta je 100krát nižší než plazmatická koncentrace při podání 14 mg teriflunomidu perorálně. V případě plánovaného početí potomka není doporučována u mužů v zemích Evropské unie zrychlená eliminace teriflunomidu pomocí cholestyraminu.

Na mezinárodním kongresuECTRIMS (The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) v říjnu 2013 byly Davenportem et al. prezentovány výsledky vlivu teriflunomidu na spermatogenezi a fertilitu u mužů. Byly prezentovány preklinické výsledky z výzkumu na zvířatech. Samcům potkana byl podáván teriflunomid v dávkách 1, 3 a 10 mg/kg/den po dobu delší jako je jeden cyklus spermatogeneze (tj. více jako 70 dnů) před oplodněním neléčené samičky potkana. Různými testy in vivo a in vitro nebyl prokázán negativní efekt na motilitu spermií. Byla prokázána minimální redukce v počtu spermií při užívání vysokých dávek teriflunomidu (10 mg/kg/den).

Ve stejné prezentaci byly zmíněny data o již narozených dětech pacientů léčených teriflunomidem. Bylo narozených 21 dětí ženám léčených teriflunomidem a 12 dětí ženám, jejichž partneři byli léčeni teriflunomidem. U žádného z dětí nebyly zjištěny žádné metabolické nebo strukturální defekty.

Kazuistika

Efektivita léčby teriflunomidem je zdokumentovaná u třech následujících pacientů.

Prvním pacientem je muž narozený 1976, jehož prvotní neurologické potíže byly charakteru retrobulbární neuritidy vpravo v 9/2008, když bylo pacientovi 32 let. Byl vyšetřen neurologem a byla doplněna magnetická rezonance (MR) mozku a krční míchy, jež prokázala demyelinizační léze charakteru RS v typické lokalizaci. Následně byla provedena lumbální punkce s průkazem oligoklonální syntézy IgG pásů a stanovaná diagnóza CIS s rizikem kon-

verze do RS. Pacient byl přeléčen intravenózními kortikoidy v celkové dávce 5 g s úpravou ad integrum. V 11/2008 byl pacient zařazen do klinické studie TOPIC, poslední studijní medikaci užíval v 2/2015. Během celé studie byl pacient bez relapsů RS, bez nežádoucích účinků. Po ukončení studie bylo pacientovi zdravotní pojišťovnou schváleno pokračování v terapii Aubagiem, na které je dosud. V průběhu léčby (8 let) je pacient bez relapsu onemocnění, v objektivním neurologickém nálezů je popisována pouze kvadruhyperreflexie (EDSS 1.0). Pacient je bez omezení, v plném pracovním poměru, taktéž pravidelně sportuje, je schopen zvládat i větší fyzickou zátěž. Magneticko-rezonanční parametry jsou stacionární, bez aktivity nemoci dle MR.

Druhým pacientem je muž, rovněž narozen v roce 1976, s prvními obtížemi charakteru retrobulbární neuritidy vlevo, které se objevily začátkem roku 2011, tj. ve věku 35 let. Pacient podstoupil kompletní neurologické vyšetření, včetně provedení MR mozku, kde byly prokázány demyelinizační léze charakteru RS, krční mícha byla intaktní. Likvorologické vyšetření prokázalo intratékální syntézu oligoklonálních IgG pásů. Na základě těchto výsledků byla stanovena diagnóza CIS s rizikem konverze do RS. Pacient byl přeléčen intravenózními kortikoidy, s efektem. V objektivním neurologickém nálezů zůstalo pouze minimální reziduální postižení vizu na levém oku. Pacient byl zařazen do studie TOPIC v 4/2011, této studii se účastnil po dobu 4 let. S ukončením studie bylo zdravotní pojišťovnou schváleno pokračování v terapii Aubagiem, na této léčbě je pacient dosud. Během pěti let léčby pacient neprodělal žádný další relaps. V objektivním neurologickém přetrvává jen reziduální porucha vizu vlevo (EDSS 1.0). Magneticko-rezonanční parametry jsou stacionární, bez známek aktivity nemoci. Pacient je v plném pracovním poměru, má pravidelnou fyzickou aktivitu, bez omezení ve sportu či v běžném životě.

Posledním vybraným pacientem je muž narozený v roce 1987 s prvními obtížemi typu hypestezií levé horní končetiny, které se objevily v 10/2011 ve věku 24 let. Byla doplněna MR mozku a likvorologické vyšetření, těmito paraklinickými vyšetřovacími metodami byla podpořena diagnóza RS, hodnocena jako CIS s rizikem konverze do roztroušené sklerózy. Pacient byl přeléčen intravenózními kortikoidy

s úpravou deficitu ad integrum. Ve 12/2011 byl pacient zařazen do klinické studie TOPIC, které se účastnil až do roku 2015, po ukončení studie opět pokračuje v terapii Aubagiem. V současné době užívá preparát pátým rokem. Po dobu užívání teriflunomidu je pacient klinicky stabilní, bez průkazu aktivity nemoci na MR, je v plném pracovním poměru a také aktivně sportuje. Objektivní neurologický náález je bez známek ložiskové léze CNS (EDSS 0).

Všichni pacienti se zúčastnili studie TOPIC v základní i prodloužené fázi studie. Vzhledem k tomu,

že se jednalo o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která dosud nebyla odslepena, nelze zjistit, jestli pacienti byli od počátku léčeni placebem nebo účinnou látkou. S určitostí však můžeme vědět, že ve fázi extenze již účinnou látkou léčeni byli. To znamená, že všichni pacienti uvedení výše užívají teriflunomid několik let. Žádný z našich pacientů zatím nemá potomky.

Závěr

Dle dokumentovaných případů se jeví Aubagio jako jedna z možností léčby RS u mla-

dých mužů v aktivním věku. Naši pacienti jsou po včasné nasazení terapie klinicky stabilní, bez dalších relapsů, bez progresu disability, se stabilními parametry MR. Terapie umožňuje pacientům vést plnohodnotný život, vykonávat své povolání a taktéž aktivně sportovat.

Aubagio se jeví jako vhodný preparát pro muže všech věkových skupin, pokud se nasadí včas, když je ještě minimální funkční postižení. Ale jako při každé léčbě preparáty DMD je nutná důkladná monitorace a v neposlední řadě i komunikace s pacientem o všech aspektech léčby.

LITERATURA

1. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–256.
2. Davenport L, Czich A, Turpault S. Germany Teriflunomide: No Effects on Sperm DNA. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2–5 October 2013, Copenhagen, Denmark.
3. Dufek M. Aubagio v léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou – klinické zkušenosti po roce používání v České republice; XIII. sympozium praktické neurologie; Brno; 2. 6. 2016.
4. Dufek M. Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála. *Neurol. praxi*. 2011; 12.
5. Kantorová E. Teriflunomid v praxi – vlastní zkušenosti; 29. slovenský a český neurologický zjazd; Košice 21.–24. 10. 2015.
6. Kappos L. Teriflunomide; impact on disability progression and MRI activity; L. Kappos Satellite Symposium: Preserving brain and function; evolution from T and B cell pathophysiology to treatment;ECTRIMS Barcelona; 8. 10. 2015.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33(11): 1444–1452.
8. Mareš J. Biologická léčba DMD 1. linie – mezinárodní doporučení vs. úhradová vyhláška; 11. Olomoucké neuroimunologické sympozium s mezinárodní účastí; Olomouc; 15.–16. 10. 2015.
9. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, D'Castro L, Comi G, Freedman MS. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSo) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Nov; 18(11): 1625–1632.
10. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–986.
11. Reder AT. The foundation of MS and approach to treatment: the role of T and B cells; Satellite Symposium: Preserving brain and function; evolution from T and B cell pathophysiology to treatment;ECTRIMS Barcelona; 8. 10. 2015.