

Súčasné možnosti dlhodobej liečby roztrúsenej sklerózy: výhody a nevýhody perorálnej liečby roztrúsenej sklerózy

MUDr. Zuzana Matejčíková, Ph.D.

Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Olomouc

V súčasnej dobe pribúda stále viac DMD (disease-modifying drugs) v liečbe roztrúsenej sklerózy. V minulosti boli k dispozícii iba parenterálne preparáty, ale v dnešnej dobe sú už k dispozícii aj preparáty perorálne. Z perorálnych preparátov sa jedná o teriflunomid patriaci do DMD prvej línie, fingolimod a dimethyl fumarát patriace do DMD druhej línie. Tak ako parenterálne preparáty aj perorálne majú svoje výhody, ale aj nevýhody a nežiaduce účinky spojené s liečbou.

Kľúčové slová: DMD terapie, perorálne preparáty, teriflunomid, dimethyl fumarát, fingolimod.

The current long-term treatment of multiple sclerosis: the advantages and disadvantages of oral treatment

Nowadays, there is increasing possibilities of DMD (disease-modifying drugs) in treatment of multiple sclerosis (MS). There were available only parenteral therapy in the past. Now, there are available also oral forms of DMD therapy. This is teriflunomide from first line DMD therapy and fingolimod and dimethyl fumarate from second line therapy. These oral forms also have any advantages and disadvantages so as parenteral forms.

Key words: DMD therapy, oral forms, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod.

Úvod: Prehľad možností súčasnej dlhodobej terapie roztrúsenej sklerózy

Roztrúsená skleróza (RS) je závažné invalidizujúce ochorenie, ktoré si vyžaduje včasnú diagnostiku a zároveň včasné zahájenie adekvátnej liečby. V súčasnej dobe pribúda stále viac preparátov DMD (disease-modifying drugs). Podľa účinnosti terapie rozdelujeme DMD do dvoch línií. V súčasnej dobe je v Českej republike registrovaných a hrađených z prostriedkov verejného zdravotného poistenia niekoľko preparátov. Do DMD prvej línie patria prevážne injekčné formy, tj. interferon beta 1a (aplikuje sa 1x týždenne intramuskulárne, jedenkrát za dva týždne alebo 3x týždenne subkutánne), interferon beta 1b (aplikuje sa obdeň subkutánne) a v neposlednej rade glatiramer acetát (aplikuje sa 3x týždenne

alebo každý deň subkutánne). Jediným perorálnym preparátom 1. línie je teriflunomid (užíva sa 1x denne).

Pri neúčinnosti DMD prvej línie sú pacienti eskalovaní na účinnejšiu terapiu. Za neúčinnosť terapie sa považujú pretrvávajúce relapsy, dokázaná aktivita pri vyšetrení magnetickou rezonanciou alebo progresia dizability, ku ktorej dôjde aj napriek DMD prvej línie. V tejto línii, čo sa týka účinnosti, môžeme rozdeliť preparáty na dve skupiny. Najúčinnější zo súčasnej terapie je natalizumab (aplikuje sa intravenózne 1x za 4 týždne) a alemtuzumab (aplikuje sa intravenózne v dvoch cykloch s odstupom jedného roku, počas prvého cyklu sa podáva päť infúzií a počas druhého cyklu tri infúzie). Medzi týmito dvoma preparátmi a DMD prvej línie sa z hľadiska účinnosti na-

chádzajú ešte dve perorálne liečivá, tj. fingolimod (užíva sa jedenkrát denne) a dimethyl fumarát (užíva sa dvakrát denne).

Každý z vyššie uvedených preparátov má svoje výhody aj nevýhody. Všeobecne sa dá povedať, že čím vyššia účinnosť terapie, tým je vyššie riziko závažnejších nežiaducich účinkov. Platí, že DMD preparáty druhej línie sú účinnejšie ako preparáty druhej línie, ale zároveň vyžadujú aj väčšiu obozretnosť pri nasadzovaní terapie a pri monitorácii behom liečby.

Uvedenou DMD terapiou môžeme v súčasnej dobe liečiť pacientov po prvej demyelinizačnej príhode alebo pacientov s relabujúcou remitentou RS. Nemáme zatiaľ k dispozícii DMD pre progresívne formy RS, aj keď v dohľadnej dobe by mohla byť k dispozícii aj pre tieto formy.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Matejčíková, Ph.D., matejcikova.zuzana@gmail.com

Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(3): 206–208

Článok prijat redakci: 17. 4. 2018

Článok prijat k publikácii: 17. 5. 2018

Výhody a nevýhody teriflunomidu jako léčby první linie v porovnání s parenterálními preparáty

Nasadenie terapie by malo byť u každého pacienta prísne individuálne. Jednotlivé možnosti terapie je nutné s pacientom starostlivo prebrať a na zreteľ je potrebné brať aj pacientove komorbidity. Dôležité je zodpovedať otázky, či je pacient schopný injekčnej autoaplikácie alebo preferuje perorálne užívanie. Pokiaľ je pacientkou žena vo fertilnom veku, je potrebné zistiť, či plánuje tehotenstvo. Keďže každá liečba má svoje úskalia, je nemenej dôležité zistiť, ktoré z možných nežiaducich účinkov sú pre pacienta najviac limitujúce v jeho bežnom živote. A v neposlednej rade je nutné pacientovi vysvetliť nutnosť pravidelných kontrol. Toto všetko sú dôležité aspekty pri rozhodovaní o nasadení adekvátnej terapie.

Ako bolo uvedené vyššie jediným perorálnym preparátom v tejto línii je teriflunomid, ktorý sa užíva v dávke 14 mg jedenkrát denne. Vzhľadom k spôsobu užívania, porovnateľnej účinnosti v rámci prvej línie, bezpečnostnému profilu a minimálnemu výskytu nežiaducich účinkov, má v prvej línii nezastupiteľné miesto. Jedná sa o aktívny metabolit leflunomidu, ktorý sa používa v terapii reumatoidnej artritídy. Viaže sa na mitochondriálny enzým dihydroorát dehydrogenázu, čím inhibuje syntézu pyrimidínov u rýchlo proliferujúcich buniek, medzi ktoré patria aj rýchlo sa deliace aktívne T-lymfocyty a B-lymfocyty uplatňujúce sa v etiopatogéneze RS. Pyrimidín je potrebný k replikácii DNA (Miller, 2017). Účinnosť liečby teriflunomidom je porovnateľná s ostatnými liečivými prípravkami prvej línie. V štúdií TENERE bola porovnávaná účinnosť teriflunomidu v dávke 7mg perorálne 1x denne, 14 mg perorálne 1x denne a interferonu beta 1a aplikovaného 3x týždenne subkutánne. Významný rozdiel medzi účinnosťou teriflunomidu 14 mg a interferomu beta 1a nebol dokázaný, ročný výskyt atak bol približne rovnaký, a to u teriflunomidu 0,259 a u interferonu beta 1a 0,216 (Vermersch et al., 2014).

Pre pacienta je určite výhodou perorálne užitie, pri ktorom nie je nutná úprava stravovacích návykov, pretože jedlo nemá vplyv na jeho farmakokinetiku, viaže sa na plazmatické bielkoviny a jeho hlavná zložka je detekovateľná v plazme. Nezmenená látka je vylučovaná žľazou.

Eliminácia teriflunomidu z plazmy je však veľmi pomalá (Guarnera et Bramanti, Mazzon, 2017).

Bezpečnostný profil teriflunomidu bol overený 12 ročným sledovaním v programe klinického vývoja. Liečba je pacientami veľmi dobre tolerovaná a nežiaduce účinky sú obvykle mierne a prechodné. Medzi tieto nežiaduce účinky patria gastrointestinálne ťažkosti, elevácia pečeňových testov, útlm kostnej drene a zvýšenie krvného tlaku. U niektorých pacientov sa zvyšuje frekvencia infekcií, najmä horných dýchacích ciest. V úvode liečby sa môže vyskytnúť aj vypadávanie vlasov, ale podľa štúdií sa kvalita aj množstvo vlasov v priebehu prvého polroka obnovia (Miller, 2017).

Zvýšenú opatrnosť je potrebné mať pri liečbe žien vo fertilnom veku, pretože tento preparát má teratogénny potenciál a zároveň má dlhý eliminačný polčas, 8 mesiacov až 2 roky. Ženy vo fertilnom veku by preto mali užívať počas liečby teriflunomidom účinnú antikoncepciu (Kieseier et Benamor, 2014). V prípade nežiaducich účinkov alebo zistenia gravidity je možná zrýchlená eliminácia teriflunomidu z organizmu. K dispozícii sú dve možnosti. Prvou je užívanie cholestyramínu v dávke 8 g 3x denne po dobu 11 dní. Druhou možnosťou je užívanie aktívneho uhlia v dávke 50 g denne po dobu 11 dní. Častejšie používanou je prvá možnosť. Kontrolné odbery hladiny teriflunomidu v krvi sa robia 12. deň od začiatku užívania cholestyramínu a ďalšia kontrola s odstupom ďalších 14 dní. Obidva výsledky musia byť negatívne, t.j. hladina teriflunomidu pod 0,02 mg/l. Pokiaľ by bola jedna alebo obidve skúšky pozitívne, musí sa eliminačný proces opakovať (Davenport et al., 2016).

Výhodou pre pacientov, ktorí často cestujú, je aj to, že tablety nie je nutné uchovávať v chlade oproti injekčným preparátom. Ďalšou výhodou oproti injekčným preparátom je neprítomnosť lokálnych reakcií po aplikácii, ktoré u niektorých pacientov na injekčnej terapii bývajú výrazné. Taktiež sa pri tomto preparáte nevyskytujú celkové reakcie charakteru chrípkových príznakov. Týmto preparátom sa otvorila aj možnosť liečby pacientov s takzvanou needle – fóbiou (strachom z aplikácie injekcií).

Nevýhodou teriflunomidu je práve jeho teratogénny potenciál a preto tehotenstvo u žien vo fertilnom veku je nutné plánovať. Pri liečbe interferónmi a glatiramer acetátom je možnosť

vysadenia preparátu po potvrdení tehotenstva. Rozdiel oproti injekčným preparátom je aj v tom, že počas prvého polroka je nutné odoberať krv na pečeňové testy jedenkrát za dva týždne, pretože pri tejto liečbe dochádza častejšie k elevácii pečeňových enzýmov ako u iných preparátov.

Vzhľadom k tomu, že každý liečivý prípravok z prvej línie má svoje výhody aj nevýhody, musia byť pri výbere vhodnej terapie zohľadnené všetky aspekty uvedené na začiatku kapitoly.

Výhody a nevýhody perorálnych preparátov druhej línie (fingolimod a dimethyl fumarát)

Z tejto línie sú v súčasnej dobe k dispozícii dva perorálne preparáty. Jedným je fingolimod a druhým je dimethyl fumarát. Tieto dva preparáty je možné nasadiť už po prvom stredne ťažkom alebo ťažkom relapse, ktorý sa vyskytne pri DMD prvej línie.

Fingolimod je podávaný v dávke 0,5 g 1x denne. Fingolimod je modulátor sfingosín 1 – fosfátového receptora, je metabolizovaný sfingosín kinázou na aktívny metabolit fingolimod fosfát, ktorý sa viaže na S1P1 receptor v lymfocytoch. Mechanizmus jeho účinku spočíva v inhibícii infiltrácie autoreaktívnych lymfocytov z lymfatických uzlín do CNS (Izquierdo et al., 2017). Dochádza tým k zadržaniu lymfocytov v lymfatických uzlinách a tým nastane ich deplecia v krvnom obehú až na 30 % pôvodných hodnôt. Tento efekt je reverzibilný a po vysadení fingolimodu z liečby sa počet lymfocytov vracia do pôvodných hodnôt (Křupka et al., 2017). V štúdiách bol zistený pokles relapsov za rok o 55 % a taktiež pokles aktivity v magnetickorezonančných parametroch v porovnaní s placebom.

Vzhľadom k vyššie uvedenému mechanizmu účinku je jedným z nežiaducich účinkov liečby lymfopénia. Pokiaľ poklesne absolútny počet lymfocytov pod $0,2 \times 10^9/l$ je nutné liečbu prerušiť. S lymfopéniou súvisí aj ďalší nežiaduci účinok a tým je rozvoj infekcií najmä horných ciest dýchacích a herpetických infekcií. Pred nasadením terapie je štandardné odoberať krv na protilátky proti vírusu varicella zoster a v prípade negativity protilátok v triede IgG je nutné podstúpiť očkovanie pred zahájením liečby. Pred nasadením fingolimodu je nutné vylúčiť aj výskyt bazaliomu, pretože pri jeho existencii je táto liečba riziková. Ďalším nežiaducim účinkom je rozvoj

makulárneho edému a preto by sa fingolimod nemal nasadzovať u pacientov s anamnézou uveitídy a u diabetikov, u ktorých bol dokázaný zvýšený výskyt makulárneho edému. V súvislosti s rizikom rozvoja makulárneho edému sa doporučuje doplniť kontrolné OCT (optická koherentná tomografia) vyšetrenie za 2–3 mesiace od nasadenia terapie. Sfingosinfosfátové receptory sa nachádzajú aj v kardiovaskulárnom systéme. Pôsobením na kardiovaskulárny systém môže fingolimod vyvolať závažné bradyarymie, preto je jeho nasadenie u pacientov s už známou bradyarymiou kontraindikované. Taktiež je nasadenie kontraindikované u pacientov užívajúcich betablokátory alebo antiarytmika triedy Ia (napr. chinidin, prokainamid, disopyramid) a triedy III. (napr. amiodaron, sotalol). Vzhľadom k týmto skutočnostiam je pred nasadením terapie nutné doplniť EKG vyšetrenie a nutná je dôkladná monitorácia pri nasadení terapie. To je zabezpečené pomocou EKG Holteru v trvaní 6 hodín alebo pomocou jednorázového EKG natočeného každú hodinu behom prvých 6 hodín pri nasadení terapie, to znamená pri užití prvej tabletky fingolimodu. Kontrolné jednorázové EKG vyšetrenie by malo byť doplnené s odstupom 2–3 mesiacov od nasadenia terapie. Ďalej sú nutné pravidelné odbery pečeneých enzýmov (Havrdová et al., 2013).

Druhým perorálnym preparátom z tejto línie je dimethyl-fumarát, ktorý sa užíva v dávke 240 mg 2x denne. Presný mechanizmus účinku dimethyl fumarátu nie je známy. Isté je, že po užití je metabolizovaný esterázami črevných buniek na

svoju aktívnu formu, ktorou je monomethyl fumarát. Ďalej sa predpokladá aktivácia transkripčného faktoru Nrf2. Prostredníctvom tohto faktoru sa zvyšuje expresia proteínov napomáhajúcich ochrane bunky pred oxidatívnym stresom. Ďalej inhibuje produkciu prozápalových cytokínov a chemokínov (Křupka et al., 2017). Zníženie aktivity RS bolo zistené v štúdiách porovnávajúcich účinnosť DMF s placebom (štúdia DEFINE) alebo aj s glatiramer acetátom (štúdia CONFIRM). Integrovanou analýzou pacientov týchto štúdií bol zistený pokles výskytu ročných relapsov o 43 % v porovnaní s placebom a v štúdiu CONFIRM zníženie ročného výskytu relapsov o 24 % v porovnaní s glatiramer acetátom (Fernandez et al., 2015). 5 – ročnou analýzou dát v štúdiu ENDORSE bola zistená u 66–83 % pacientov neprítomnosť počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2 – hyperintenzívnych lézií, nových T1-hypointenzívnych lézií a taktiež neprítomnosť gadolínium – enhancujúcich lézií (Gold et al., 2017).

Najčastejšie nežiaduce účinky vyskytujúce sa najmä v úvode terapie sú návaly tepla v tvári, niekedy s nutnosťou užívania súčasnej terapie kyselinou acetylsalicylovou. Ďalšími častými nežiaducimi účinkami sú gastrointestinálne problémy s nauzeou, vomitom, bolesťami brucha a hnačkami. Preto by sa v rámci preventívnych opatrení mal dimethyl fumarát užívať s jedlom alebo počas jedla. Ďalším preventívnym opatrením je postupné nasadenie terapie, kedy liečbu začíname polovičnou dávkou 2x 120 mg denne po dobu 1–4 týždňov a až potom prechádzame na plné dávkovanie 2x 240 mg denne. Do

mesiac trávajúce ťažkosti vo väčšine prípadov ustupujú. Niekedy symptomaticky podávame antacída, omeprazol alebo iné inhibitory protonovej pumpy (Gold et al., 2017). Z odberov je nutné sledovať hladiny pečeneých enzýmov a lymfocytov. V štúdiách bol pozorovaný pokles absolútneho počtu lymfocytov asi o 30 % v porovnaní s hodnotami pred nasadením terapie, ale vo väčšine prípadov boli hodnoty v medziach normy. Pri poklese absolútneho počtu lymfocytov pod $0,5 \times 10^9/l$ je doporučené liečbu prerušiť (Fox, 2014).

Je nutné podotknúť, že ojedinele bol vo svete u terapie dimethyl fumarátom a fingolimodom popísaný výskyt progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Aj keď sa jedná o ojedinelé prípady, je nutná pri terapii týmito preparátmi obozretnosť. V prípadoch výskytu PML pri liečbe týmito preparátmi sa jednalo o pacientov, ktorí v minulosti užívali imunosupresívnu medikáciu alebo mali nízky absolútny počet lymfocytov (Gyang et al., 2016; Rosenkranz, Novas, Terborg, 2015).

Zhrnutie

Každý dostupný DMD preparát pre liečbu roztrúsenej sklerózy, či už v perorálnej alebo parenterálnej forme, má svoje výhody i nevýhody a svoje indikácie i kontraindikácie pri zvažovanom nasadení jednotlivých preparátov. Pacient by mal byť plne informovaný i o nežiaducich účinkoch liečby. Výber liečby by mal byť individuálny s ohľadom na komorbiditu pacienta a jeho životný štýl.

LITERATÚRA

1. Davenport, a kol. (2016). Teriflunomide mechanism of action: Linking species' sensitivities to pregnancy outcomes. AAN 2016 prezentovano na 68th Annual meeting of the American Academy of Neurology. April 15–21. 2016. Vancouver, Bc, Canada
2. Fernandez, et al. Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate for RRMS in Prior Interferon Users in the DEFINE and CONFIRM Studies. Presented at the 67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. 21 April 2015. Washington, DC. P7.231.
3. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdová E, MacManus DG, Yousry TA, Pozzilli C, Selmaj K, Sweetser MT, Zhang R, Yang M, Potts J, Novas M, Miller DH, Kurukulasuriya NC, Fox RJ, Phillips TJ. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler.* 2017; 23(2): 253–265.
4. Guarnera C, Bramanti P, Mazzoni E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-

- g-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2193–2207.
5. Gyang T, Hamel J, Goodman AD, MD, Gross AR, Samkoff, L. Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. *Neurology.* 2016; 86(19): 1843–1845.
6. Havrdová E, a kol. Roztroušená skleróza. Praha: Mladá fronta, 2013: 307–315.
7. Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176174.
8. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther.* 2014; 3(2): 133–138.
9. Křupka a kol. Základy imunofarmakologie. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2017: 69–71

10. Miller AE. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegener Dis Manag.* 2017; 7(1): 9–29.
11. Robert J. Fox, Lymphocyte Count Reductions with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: Integrated Analysis of the Phase 2, Phase 3 and Extension Studies. Poster session presented at the meeting ACTRIMS-ECTRIMS, September 10 – 13, 2014, Boston, MA, USA.
12. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med.* 2015; 372(15): 1476–1478.
13. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014; 20(6): 705–716.