Teriflunomid u léčby klinicky izolovaného syndromu

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Teriflunomid je jediný perorální lék, kterým je možné zahájit léčbu pacientů již po první demyelinizační příhodě. Klinické hodnocení TOPIC bylo zaměřeno právě na nemocné s klinicky izolovaným syndromem. Primárním cílem studie byla doba do vzniku druhého relapsu, který zároveň znamenal konverzi onemocnění do definitivní roztroušené sklerózy. U skupiny léčených teriflunomidem v dávce 14 mg denně bylo dosaženo v porovnání s placebem snížení rizika dalšího relapsu o 42,6 %. Připojená kazuistika dokumentuje naše zkušenosti s léčbou teriflunomidem u pacientky s klinicky izolovaným syndromem. Pacientka neprodělala po dobu tří let léčby další relaps, nedošlo u ní k progresi disability a nález na magnetické rezonanci byl stabilní.

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

Teriflunomide in treating clinically isolated syndrome

Teriflunomide is the only oral drug that can be used to commence treatment in patients after the initial demyelinating event. The TOPIC clinical trial dealt with patients with clinically isolated syndrome. The primary objective of the trial was the time to second relapse which also meant conversion of the disease to definite multiple sclerosis. The group treated with teriflunomide at a dose of 14 mg daily achieved a reduction in the risk of a further relapse by 42.6% compared with the placebo group. The present case report documents our experience with teriflunomide treatment in a female patient with clinically isolated syndrome. The patient had no relapses during three years of treatment, with no progression of disability and a stable finding on magnetic resonance imaging.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, teriflunomide.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS). Onemocnění je charakterizované autoimunitním zánětlivým procesem postihujícím myelinizované axony a současnou neurodegenerací. Tento patologický mechanismus vede k různorodým neurologickým příznakům. Typický průběh pro relaps – remitentní formu RS je střídání období relapsů a remisí. První klinický projev RS nazýváme klinicky izolovaným syndromem (CIS) (tabulka 1), jedná se o první ataku typických neurologických příznaků pro RS, u kterých byly vyloučeny jiné možné příčiny. Na období relapsů po různě dlouhé době může navazovat sekundárně progresivní forma RS, kdy

již nedochází k relapsům, ale je přítomno kontinuální zhoršování disability (neurologického deficitu v motorických ale např. i v kognitivních funkcích). Nejméně častým typem RS je primárně progresivní forma onemocnění, pro kterou je typická kontinuální progresie disability již od

počátku choroby, zároveň v průběhu onemocnění nedochází k relapsům.

U mnoha pacientů již před první klinickou manifestací RS dochází k subklinické aktivitě choroby patrné na magnetické rezonanci (MR) mozku a krční míchy. Může se jednat o tzv. ra-

Tab. 1. Klinicky izolovaný syndrom – definice (Thompson a kol., 2017)

- Monofázická klinická epizoda pacientem uváděných příznaků a objektivního nálezu, která je typická pro monofokální nebo mutlifokální zánětlivou demyelinizační příhodu v CNS
- Vývoj akutní až subakutní, trvání více jak 24 hodin
- Uzdravení může být úplné, částečné nebo nemusí být přítomno
- Je nutná absence horečky nebo infekce
- Podobnost s typickým relapsem RS, ačkoliv se jedná o pacienta, u kterého RS nebyla zatím diagnostikována
- Typické klinické příklady: jednostranná optická neuritida, fokální supratentoriální syndrom, fokální kmenový nebo mozečkový syndrom, klinický obraz částečného míšního postižení
- Atypické klinické příklady: oboustranná optická neuritida, kompletní oftalmoplegie, kompletní míšní symptomatologie, encefalopatie, bolest hlavy, alterace vědomí, izolovaná únava

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 131–135
Článek přijat redakcí: 28. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2019

Obr. 1. Schéma postupu eliminace teriflunomidu pomocí cholestyraminu – kontrolní odběry hladiny teriflunomidu v krvi se provádí 12. a 26. den od zahájení eliminace

diologicky izolovaný syndrom (RIS) (Yamout et Al Khawajah, 2017). Lze předpokládat, že ještě před prvním klinickým projevem RS často dochází k nezanedbatelné subklinické demyelinizaci a axonální ztrátě (Thrower, 2009).

Období první klinické manifestace RS by tedy mělo být tím nejzazším momentem, kdy bude zahájena léčba. Smysluplnost tohoto postupu potvrdily i klinické studie s glatiramer acetátem, interferonem beta 1a a beta1b, které prokázaly oddálení druhé ataky RS při včasné zahájené léčbě u pacientů s CIS (Montalban et Sastre-Gariga, 2014). Všechny uvedené léky se ale aplikují pomocí injekcí a jsou poměrně často spojeny s reakcemi v místě vpichu nebo celkovými „pseudochřipkovými“ příznaky. Dalším problémem bývá strach pacientů ze samotné aplikace injekce. V případě pouze jedné klinické ataky RS může být pro některé pacienty zahájení dlouhodobé injekční léčby složitým rozhodnutím. Navíc pokud se jedná o relaps s úplnou klinickou úpravou, může pacient přijít k zahájení léčby již s normálním neurologickým nálezem a pocitem úplného uzdravení. Plán dlouhodobé pravidelné aplikace injekcí

pak může vnímat jako neadekvátní řešení jeho onemocnění. Dostupnost perorální léčby v časné fázi RS je tedy vítaným rozšířením možnosti léčby pacientů s RS.

Teriflunomid

Teriflunomid je perorální imunomodulační lék užívaný jedenkrát denně v dávce 14 mg. Jedná se o aktivní metabolit leflunomidu, jehož mechanismem účinku je selektivní a reverzibilní inhibice dihydroorátdehydrogenázy, klíčového mitochondriálního enzymu v de-novo syntéze pyrimidinu. Dochází k zastavení buněčného dělení v autoreaktivních T a B lymfocytech, a tím i aktivity zánětlivého procesu u RS. Přes hematoencefalickou bariéru dochází k prostupu menšího počtu autoreaktivních T a B lymfocytů, zároveň ale nedochází k ovlivnění stimulovaných T a B lymfocytů. Teriflunomid nemá žádný přímý účinek na DNA (Bar-Or et al., 2014).

Teriflunomid je indikován k léčbě relaps remitentní RS včetně CIS. Podmínkou úhrady v ČR je intenzita obtíží vedoucí k nutnosti léčby nitrožilními kortikosteroidy a nezbytné je samozřejmě i vyloučení jiných možných diagnóz.

Druhou indikací je již definitivní forma RS, kde je požadována aktivita onemocnění s dvěma a více léčenými relapsy v průběhu jednoho roku (případně tří relapsů v průběhu dvou let).

Efektivitu v léčbě relaps remitentní RS prokázal teriflunomid v dvou rozsáhlých studiích TEMSO (O'Connor et al., 2011) a TOWER (Confavreux et al., 2014). Jednalo se o dvě multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie. U pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg došlo v uvedených studiích v porovnání s placebem ke snížení frekvence relapsů o 32 % ($p < 0,001$) (graf 1), ve studii TEMSO snížil teriflunomid v dávce 14 mg relativní riziko potvrzené progresy disability o 29,8 % ($p = 0,028$), dále pak ve studii TOWER o 31,5 % ($p = 0,044$).

Další klinickou studií zkoumající účinnost teriflunomidu v léčbě pacientů s RS byla studie TOPIC, zaměřená na populaci pacientů s CIS.

Klinické hodnocení TOPIC

Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. Byli zařazeni pacienti ze 112 center ve 20 zemích. Pacienti byli ve věku 18–55 let splňující kritéria CIS, přičemž ke vstupní neurologické symptomatologii muselo dojít 90 dní před randomizací. Na MR byla nutná přítomnost alespoň dvou typických lézí pro RS. Do studie bylo zařazeno 846 pacientů, z nichž randomizací prošlo 618. Pacienti byli stratifikováni dle přítomnosti monofokálních nebo multifokálních příznaků a následně náhodně rozděleni do jednotlivých skupin v poměru 1 : 1 : 1. Jednotlivé skupiny pacientů byly léčeny teriflunomidem v dávce 7 mg denně, teriflunomidem v dávce 14 mg nebo placebem. Délka studie byla 108 týdnů a po jejím ukončení pacienti dostali možnost postoupit do dlouhodobé pokračovací fáze studie. V průběhu studie byla provedena MR mozku při vstupní návštěvě, poté v týdnech 12, 24, 48, 72 a 108. Pravidelné laboratorní kontroly probíhaly v prvních šesti měsících každé dva týdny, poté každých šest týdnů. Pacienti, kteří nevstoupili do pokračovací fáze studie, podstoupili eliminaci teriflunomidu cholestyraminem. Podobná procedura se užívá i nyní v běžné klinické praxi při nutnosti vysazení teriflunomidu např. při plánování těhotenství (obrázek 1).

V průběhu klinického hodnocení došlo k revidi diagnostických kritérií RS, což vedlo k možnosti

Graf 1. Klinické hodnocení TEMSO – primární cíl – roční frekvence relapsů (O'Connor et al., 2011)

Graf 2. Primární cíl studie TOPIC – riziko dalšího relapsu (Miller et al., 2014)

stanovit časnější diagnózu definitivní RS včetně možnosti učinit tak i po prvním relapsu (Polman et al., 2010). Úprava diagnostických kritérií vedla k přehodnocení probíhajícího klinického programu teriflunomidu. Z důvodů dostatečného objemu dat získaných především ve studii TOWER byla placebová část studie TOPIC ukončena a pacienti dostali příležitost pokračovat léčbou teriflunomidem v otevřené pokračovací fázi studie.

Primárním cílem studie TOPIC byl čas do vzniku relapsu, který zároveň znamenal konverzi choroby do klinicky definitivní RS. Relaps byl definován jako nová neurologická symptomatologie oddělená od vstupní ataky alespoň 30 dnů a trvající alespoň 24 hodin. Sekundárním cílem studie byl čas do vzniku relapsu nebo detekce nové gadolinium vychytávající léze na MR. Mezi další sledované cíle patřila např. roční frekvence relapsů, potvrzená progresie disability nebo vývoj EDSS od vstupní návštěvy.

Teriflunomid v denní dávce 14 mg prokázal v porovnání s placebem redukci rizika relapsu

vedoucího ke stanovení diagnózy definitivní RS o 42,6 % ($p=0,0087$) (graf 2), redukce stejného rizika pak byla u teriflunomidu v denní dávce 7 mg 37,2 % ($p=0,0271$). Došlo tedy k úspěšnému naplnění primárního cíle studie (Miller et al., 2014). Při léčbě teriflunomidem došlo i k signifikantní redukci kombinovaného parametru rizika relapsu nebo nového ložiska na MR (ve skupině léčené teriflunomidem 14 mg denně o 34,9 % ($p=0,0003$) a teriflunomidem 7 mg denně o 31,4 % ($p=0,0020$) – opět v porovnání s placebem).

Bezpečnostní analýza prokázala podobný počet běžných i závažných nežádoucích událostí ve skupině léčené teriflunomidem i ve skupině užívající placebo. Nežádoucí události, které se objevily u více než 10 % pacientů a zároveň alespoň o 2 % častěji ve skupině léčené teriflunomidem, byly zvýšené hodnoty jaterních transamináz, řídnutí vlasů, průjem a infekce horních cest dýchacích. Nejčastějším důvodem vedoucím k ukončení léčby bylo zvýšení jaterních trans-

Obr. 2. MR mozku (axiální řez, sekvence FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery) – vstupní vyšetření z února 2015 s patrnou objemnou lézí v oblasti levého thalamu

Obr. 3. Kontrolní MR mozku (axiální řez, sekvence FLAIR) z března 2016 s patrnou regresí objemné léze v levém thalamu

mináz (4 % pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg denně). V průběhu prvních 12 týdnů léčby byl pozorován mírný pokles hladiny lymfocytů a neutrofilů, který ale v dalším průběhu studie neprogredoval. Incidence závažných infekcí byla nízká ve všech léčených skupinách. U pacientů léčených teriflunomidem nebyla reportována žádná malignita.

Pozitivní výsledky v redukci aktivity onemocnění u pacientů léčených teriflunomidem ve všech klinických hodnoceních (TEMSO, TOWER i TOPIC) přetrvávají i v dlouhodobých pokračovacích fázích studií. Dlouhodobý bezpečnostní profil teriflunomidu je také příznivý (Miller, 2017).

Kazuistika

Pacientka, 41 let, byla přijata v únoru 2015 na neurologické oddělení pro došetření zhoršené hybnosti pravostranných končetin a pravého ústního koutku. Akutně byla provedena MR mozku, kde byly nalezeny vícečetné demyelinizační léze v typických lokalizacích pro RS, dále objemná léze v levém thalamu (obrázek 2). Izofokuzace prokázala v mozkomíšním moku nález oligoklonální syntézy imunoglobulinů všech tříd bez korelace v séru. Vyjma slabosti pravostranných končetin pacientka udávala paroxysmy bolestivých křečí v pravé polovině obličeje a pravé horní končetině. Nitrožilně bylo aplikováno celkem 5 g methylprednisolonu s následným postupným poklesem perorálního kortikoidu, ze symptomatické léčby byl postupně titrován gabapentin do celkové dávky 1 200 mg denně. Při vstupní vyšetření v RS centru pacientka referovala výrazný strach z injekční aplikace léčiv a jednoznačně

preferovala možnost perorální léčby. Těhotenství u pacientky nebylo možné z důvodů neplodnosti. Po dohodě s pacientkou byla v dubnu 2015 zahájena léčba teriflunomidem v dávce 14 mg denně. Před zahájením léčby byla pacientka informována o nejčastějších vedlejších účincích léčby, bylo provedeno vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů a jaterních testů, dále byl zkontrolován krevní tlak. Všechna provedená vyšetření byly v normě.

Po zahájení léčby teriflunomidem byly prováděny pravidelné kontroly krevního obrazu a jaterních testů (v prvních šesti měsících každé dva týdny). Jaterní testy byly v normě, v krevním obraze došlo k mírnému přechodnému poklesu počtu neutrofilů (nejnižší hodnota tři měsíce od zahájení léčby – $1,41 \times 10 \times 9/l$). Z vedlejších účinků pacientka popisovala pouze mírné řednutí vlasů. V neurologickém nález pacientky došlo k úpravě pravostranné hemiparézy a odezněly

záchvaty bolestivých křečí. Gabapentin byl postupně vysazen a pacientka se navrátila do zaměstnání na plný pracovní úvazek. Kontrolní MR mozku provedená v březnu 2016, tedy přibližně rok od zahájení léčby, prokázala regresi ložiska v pravém thalamu, nové léze nebyly přítomny (obrázek 3). V následujících dvou letech byla každý rok provedena MR mozku opět se stabilním nálezem. Neurologický nález pacientky byl také stacionární a navíc nedošlo k dalšímu relapsu RS. Pravidelné kontroly laboratorních parametrů a krevního tlaku byly v normě.

Závěr

Teriflunomid je účinným lékem i pro pacienty v časně fázi roztroušené sklerózy, kteří prodělali pouze první klinický relaps onemocnění. Oddaluje riziko další ataky RS. I ve studii TOPIC podobně jako v ostatních studiích je bezpečnostní profil teriflunomidu příznivý.

LITERATURA

1. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wientdl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014; 74(6): 659–674.
2. 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 and TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3): 247–256.
3. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW and TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 977–986.
4. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing

- forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10(12): 381–396.
5. Montalban X, Sastre-Gariga J. Diagnosis and trials of clinically isolated syndrome. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10):962–963.
6. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2014; 31: 1134–1154.
7. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux CH, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS and TEMSO Trial Group. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M,

- Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 292–302.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 162–173.
10. Thrower BW. Clinically isolated syndromes, predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology*. June 12, 2007; 68 (24 suppl 4).
11. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17: 234–237.