Úvod

Roztroušená skleróza (RS) mozkomíšní je chronické, autoimunitní, demyelinizační, neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Dochází ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích bílé hmoty CNS a současně již od počátku také k axonálnímu postižení (1). Postihuje zejména mladé jedince ve věku od 20 do 40 let a je častou příčinou závažného neurologického postižení.

Jedná se o komplexní onemocnění, v jehož patogenezi se podílí několik různých procesů, které nejsou u jednotlivých nemocných shodně vyjádřeny, proto je klinický obraz, prognóza nemoci a odpovídavost na terapii rozdílná (1). Zánětlivé postižení CNS, aktivace a klonální proliferace autoagresivních CD4+ T-lymfocytů, cytotoxických CD8+ T-lymfocytů, B-lymfocytů, které se transformují v plazmatické buňky a produkce protilátek, je považováno za klíčové pro aktivitu onemocnění a formaci akutních lézí. Dalším velmi významným faktorem, podmiňujícím rozvoj a progresi onemocnění je porušení hemato-encefalické bariéry, umožňující přestup zánětlivých buněk do CNS, kde dochází k jejich další klonální proliferaci (2). V ložisku zánětu dochází k rozpadu myelinu a postižení axonů. Těchto poznatků je využíváno ve vývoji nových léčiv, které jsou svým mechanismem účinku zaměřeny na výše uvedené klíčové procesy. V uplynulém desetiletí byla Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválena řada nových vysoce účinných léků modifikujících průběh onemocnění (disease modifying drugs, DMD) a výrazně se zlepšila dlouhodobá prognóza nemocných.

Současně se změnily také požadavky na posouzení účinnosti terapie. Zásadním cílem v léčbě nemocných s relabující-remitentní (RR) RS je dosažení absence nejen klinické, ale i radiologické aktivity a progrese onemocnění „no evidence of disease activity“ (NEDA-3). Do tohoto ukazatele je zahrnuta klinická aktivita (žádné relapsy či progrese disability) a absence aktivity na magnetické rezonanci (MR) (nové či zvětšující se T2 léze nebo léze sytící se gadoliniem) (3). NEDA-4 a NEDA-5 pak zohledňuje také stupeň atrofie mozku a/nebo přítomnost lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku (4).

Mezi léky první volby řadíme interferon beta-1a (Rebif®, Avonex®, Plegridy®), beta-1b (Betaferon®), glatiramer acetát (Copaxone®) a teriflunomid (Aubagio®). Tato léčiva jsou v současné době schválena pro dlouhodobou léčbu modifikující průběh onemocnění u RR RS nebo pro léčbu po prodělaném klinicky izolovaném syndromu (CIS). Mají zejména protizánětlivý, imunomodulační efekt, snižují frekvenci a závažnost atak asi o 30–40 % ve srovnání s placebem, zpomalují progresi onemocnění a rozvoj nových lézí na MR mozku a míchy. U nemocných, kteří vykazují přetrvávající aktivitu choroby, je indikována eskalace léčby na léky druhé linie. Sem řadíme perorálně podávaný dimethyl fumarát (Tecfidera®), fingolimod (Gilenya®), cladribin (Mavenclad®) a monoklonální protilátky Natalizumab (Tysabri®), ocrelizumab (Ocrevus®) a alemtuzumab (Lemtrada®). Jedná se o takzvanou sekvenční terapii RS (5).

V současné době se začíná uplatňovat nový pohled na terapii RR RS a využití těchto nových, vysoce účinných léků navozujících imunodepleci již v první linii. Hovoříme o imunorekonstituční léčbě (immune reconstitution therapy, IRT), tzv. převrácení pyramidy (4). Podání těchto velmi účinných léčiv je bohužel komplikováno mnoha nežádoucími, potenciálně závažnými účinky, mezi které patří dlouhodobá lymfopenie, sekundární autoimunity, oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), sekundární malignity či snížení protilátkové odpovídavosti na očkování a další (4).

Podání každého jednotlivého preparátu a následná monitorace v průběhu léčby vyžaduje podrobnou znalost mechanismu jeho působení, spektra vedlejších účinků s přihlédnutím ke klinickému stavu, komorbiditám, věku pacienta, souběžné medikaci, plánování gravidity atd. (6). Proto se „optimální volba“ léčiva pro jednotlivé pacienty s ohledem na účinnost, jeho sledování a profil nežádoucích účinků stává stále komplikovanější. Navíc, dvouletá data současně prováděných klinických studií jsou nedostatečně dlouhá z hlediska posouzení rizika aktivace některých latentních infekcí, např. PML, zvýšeného rizika rozvoje malignity, kardiovaskulárních onemocnění, infuzní reakce, rizika pro plod a další.

Nežádoucí účinky, bezpečnostní rizika a kontraindikace jednotlivých DMD preparátů jsou uvedeny v tabulce 1 (5).

Ovlivnění imunitního systému jednotlivými DMD a jeho reverzibilita jsou uvedeny v tabulce 2 (5).

Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) je aktivní metabolit leflunomidu, který byl FDA schválen v terapii revmatoidní arthritis již v roce 1998. Má cytostatický efekt, inhibuje proliferaci aktivovaných T a B lymfocytů interakcí s replikací deoxyribonukleové kyseliny. Jedná se o selektivní a reverzibilní inhibitor mitochondriálního enzymu dihydroorotate dehydrogenázy, blokuje de novo syntézu pirimidinu. V experimentálních modelech autoimunitní encefalomyelitidy bylo prokázáno také snížení produkce interferonu gamma či zvýšení sekrece protizánětlivých cytokinů, například IL10. Ve III. fázi dvouleté, placebem kontrolované klinické studie s teriflunomidem (TEMSO), podávaným perorálně pacientům s RR RS, SP RS a progredující-relabující RS byl prokázán signifikantní klinický i radiologický efekt (8). Ve III. fázi studie TOWER (Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis), byl prokázán signifikantní 32–36% klinický efekt, 80% snížení lézí sytících se gadoliniem, 77% snížení objemu T2 lézí na MR mozku a pokles lymfocytů přibližně o 15 % (9). Výskyt infekcí byl srovnatelný mezi pacienty léčenými teriflunomidem a placebem v obou studiích (8). Ve studii TOWER, srovnávající dávku 7 mg a 14 mg teriflunomidu s placebem byl prokázán lepší klinický efekt vyšší dávky s obdobnou frekvencí výskytu nežádoucích účinků, jako v předchozích studiích (9). Klinická i radiologická účinnost byla potvrzena také v několika následných dlouhodobých observačních studiích, trvajících 6, 9 a 13 let (10) a také v klinické praxi Teri-PRO study (11).

Nežádoucí účinky

Teriflunomid je metabolizován v játrech a může navodit významné zvýšení jaterních transamináz v prvních měsících od zahájení léčby (8, 9). Byly popsány i případy zvýšení pankreatických enzymů a častější výskyt hypertenze či alopecie. Během postmarketingové studie byl zaznamenán ojedinělý případ toxické epidermální nekrolýzy a intersticiální plicní choroby. V předklinických experimentech byl teriflunomid embryotoxický, u lidí nebyl hlášen žádný