

Teriflunomid – Nové poznatky z reálnej klinickej praxe dokazujú jeho účinnosť aj vo vyššom veku

Odborná redakcia SM News

Najvyššia incidencia sklerózy multiplex (SM) je v mladom dospelom veku, avšak vzhľadom na chronický charakter ochorenia a predlžovanie života rastie prevalencia SM vo všetkých vekových skupinách. Epidemiologická analýza z roku 2015 z Benátok (Taliansko) ukázala, že až 18 % pacientov so SM bolo vo veku > 65 rokov. **Registre pacientov z Austrálie, Kanady a Talianska potvrdzujú zvýšenie prevalence SM vo vyšších vekových skupinách.** Podľa názoru odborníkov je dôvodom všeobecné starnutie populácie a pokrok medicíny v liečbe SM (Vaughn et al., 2019).

Historická zmena píku prevalence SM v závislosti od vekovej skupiny (vekové rozpätie v sledovanom roku) (Schweitzer et al., 2019):

Epidemiologická štúdia	Východiskové údaje	Nový pík
Manitoba, Kanada	35 – 39 (1984)	55 – 59 (2004)
Hordaland, Nórsko	45 – 49 (2003)	60 – 64 (2013)
Bavorsko, Nemecko	40 – 45 (2006 – 2015)	50 – 65 (2040 odhad)
Britská Kolumbia (Kanada)	45 – 49 (1992)	55 – 59 (2008)
USA	30 – 39 (1976)	55 – 64 (2010)

Podľa Zdravotníckej ročenky Slovenskej republiky 2020 bol počet pacientov s diagnózou SM (dg. G35.0 – 35.9) k 31. 12. 2020 až 20 777 osôb, z toho 2 018 bolo novo diagnostikovaných (NCZI, 2021).

Liečba osôb so SM vo veku nad 50 rokov predstavuje veľkú výzvu. Vo väčšine pilotných klinických štúdií zameraných na liečbu SM je vekové ohraničenie 55 rokov a priemerný vek osôb s relaps-remitujúcou formou SM leží v intervale 30 – 40 rokov a trvanie ochorenia menej ako desať rokov (Hua, 2021).

Preto zákonite vzniká otázka ohľadne účinnosti a bezpečnosti liekov používaných v liečbe SM vo vyšších vekových skupinách. Podľa niektorých metaanalýz lieky modifikujúce ochorenie, resp. imunomodulačná ochorenie modifikujúca liečba (podľa zvolenej definície autorov) môžu mať v prípade relaps-remitujúcej formy SM alebo progresívnej SM účinnosť ovplyvnenú vekom pacienta. S rastúcim vekom pacienta môže účinnosť liekov na SM klesať. Uvažuje sa o rôznych príčinách: trvanie samotného ochorenia, vplyv užívaných liekov na SM v minulosti, zmeny v imunitnom systéme v závislosti od veku a/alebo samotným ochorením (Signori et al., 2015; Weideman et al., 2017).



Minulý rok boli publikované výsledky neintervenčnej, prospektívnej, dlhodobej štúdie TAURUS-MS I, ktorá sa uskutočňovala v rokoch 2014 - 2017 v Nemecku. Išlo o jednu z prvých štúdií vychádzajúcich z podmienok reálnej klinickej praxe. Pre zaradenie účastníkov nebol stanovený horný vekový limit s cieľom ozrejmiť postavenie teriflunomidu v liečbe osôb s relaps-remitujúcou formou SM aj vo vyššom veku. Teriflunomid sa podával v dávke 14 mg/deň. Do štúdie bolo zaradených 1 128 osôb starších ako 18 rokov (32,5 % muži), priemerný vek $44,85 \pm 10,16$ rokov, doba trvania ochorenia $8,86 \pm 7,55$ rokov a priemerná východisková hodnota *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) $2,31 \pm 1,50$.

V štúdii bolo zastúpených 558 osôb (49,5 %) vo veku nad 45 rokov, 131 osôb vo veku vyše 55 rokov a menej ako 65 rokov a 19 osôb vo veku nad 65+ rokov. Starší pacienti mali dlhší priebeh ochorenia, viac komorbidít a vyšší stupeň postihnutia, avšak mali menej aktívne ochorenie s menším počtom relapsov. U pacientov vo veku vyše 46 rokov sa vyskytovalo viac depresívnych symptómov, únavy a kognitívneho deficitu. Únava bola najčastejšie sa vyskytujúci symptóm v celom vekovom spektre (56,5 %), pričom nárast výskytu únavy jednoznačne koreloval s vekom (≤ 25 rokov 23,3 %; > 65 rokov 68,4 %).

Pacienti sa hodnotili aj v skupinách na základe dosiahnutého veku v čase zaradenia do štúdie - 18 - 25 rokov, 26 - 35 rokov, 36 - 45 rokov, 46 - 55 rokov, 56 - 65 rokov a 65+ rokov.

Ďalšia analýza hodnotila pacientov podľa doterajšej farmakologickej liečby, t. j. doteraz farmakologicky neliečení jedinci a predliečení jedinci. Predliečenie zaradených účastníkov bolo definované ako ukončenie predchádzajúcej farmakologickej liečby SM v časovom intervale 6 mesiacov až 1 deň pred nastavením na liečbu teriflunomidom.

Najväčšiu skupinu osôb predstavovali pacienti vo veku nad 45 rokov (49,5 %) a predliečení pacienti (52,6 %). Autori štúdie zdôraznili skutočnosť, že ide o veľkú skupinu osôb zaradených do štúdie a štúdia prebiehala v podmienkach bežnej ambulantnej praxe. Pretože nešlo pracoviská v rámci univerzitných nemocníc alebo špecializovaných centier, výsledky zodpovedajú reálnej klinickej praxi. Podrobnejšie informácie o štúdii je možné nájsť v literatúre (Kallmann et al., 2019 & 2021).

Výsledky

V obidvoch skupinách zaradených pacientov - doteraz farmakologicky neliečení a predliečení -, došlo k poklesu relapsov v časovom intervale 12 mesiacov od začatia liečby teriflunomidom v porovnaní s časovým obdobím 12 mesiacov pred začatím liečby s teriflunomidom. Táto skutočnosť bola potvrdená vo všetkých sledovaných vekových skupinách (Kallmann et al., 2021).

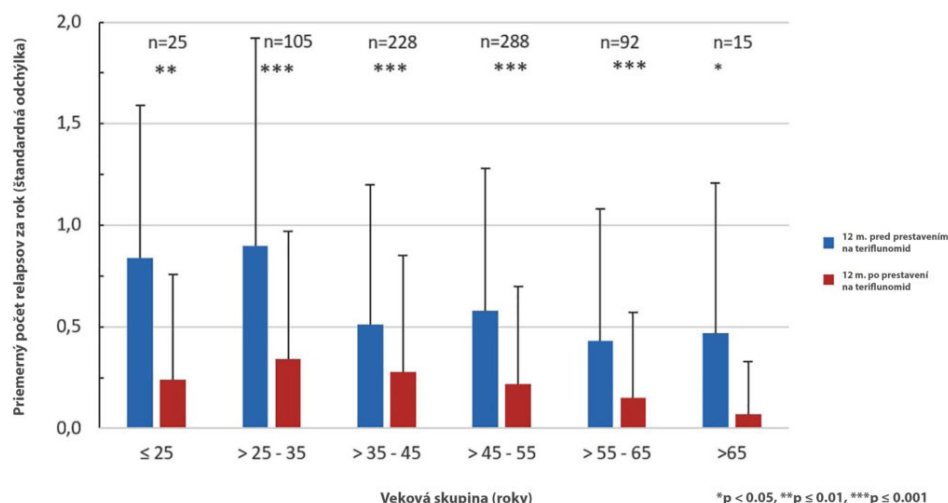
Výskyt relapsov v časovom intervale 12 mesiacov pred začiatkom a 12 mesiacov po začiatku

liečby teriflunomidom podľa predchádzajúcej farmakologickej liečby (priemerný počet relapsov za rok $\pm$ štandardná odchýlka) (upravené podľa Kallmann et al., 2021).

Skupina	12 mesiacov pred začatím liečby teriflunomidom	12 mesiacov po začatí liečby teriflunomidom
Neliečení jedinci	0,82 $\pm$ 0,73	0,25 $\pm$ 0,55
Predliečení jedinci	0,48 $\pm$ 0,76	0,22 $\pm$ 0,55

Všetko $p \leq 0,001$

Výskyt relapsov v časovom intervale 12 mesiacov pred začiatkom a 12 mesiacov po začiatku liečby teriflunomidom podľa vekových skupín (upravené podľa Kallmann et al., 2021).



Hodnoty EDSS škály zostali stabilné počas nasledujúcich 24 mesiacov od začatia liečby teriflunomidom vo všetkých vekových skupinách, ako aj v skupine doteraz farmakologicky neliečených a tiež predliečených pacientov (Kallmann et al., 2021).

Zmena EDSS skóre po 24 mesiacoch liečby s teriflunomidom oproti východiskovej hodnote v čase zaradenia do štúdie (priemerná hodnota $\pm$ štandardná odchýlka) (Kallmann et al., 2021).

Skupina	Východisková hodnota	Po 24 mesiacoch liečby teriflunomidom	Rozdiel p hodnota
Neliečení jedinci	1,79 $\pm$ 1,20	2,04 $\pm$ 1,43	$p \leq 0,05$
Predliečení jedinci	2,39 $\pm$ 1,56	2,47 $\pm$ 1,61	0,183

K štatisticky významnej zmene EDSS skóre po 24-mesačnej liečbe teriflunomidom oproti východiskovej hodnote došlo len v skupine doteraz farmakologicky neliečených jedincov (+ 0,25; $p \leq 0,05$). V skupine predliečených jedincov nebola zmena významná (+ 0,08; $p = 0,183$) (Kallmann et al., 2021).

V rámci štúdie prebehlo aj hodnotenie symptómov únavy pomocou *Fatigue Severity Scale* (FSS). **Rovnako ako v prípade EDSS zostali hodnoty FSS škály stabilné počas nasledujúcich 24 mesiacov od začatia liečby teriflunomidom vo všetkých vekových skupinách, a to aj v skupine doteraz farmakologicky neliečených alebo predliečených pacientov. K štatisticky významnému zlepšeniu došlo len v skupine predliečených pacientov** ($p = 0,019$; $p \leq 0,05$) (Kallmann et al., 2021).

Podobne aj v hodnotení spokojnosti s liečbou samotnými jedincami zaradenými do štúdie pomocou *Treatment Satisfaction Questionnaire of Medication* (TSQM) vyšla liečba teriflunomidom ako štatisticky lepšia v porovnaní s predchádzajúcou farmakologickou liečbou (Kallmann et al., 2021). Kladné hodnotenie liečby teriflunomidom jedincami so SM je v súlade s ďalšími

publikovanými štúdiami z reálnej klinickej praxe, napr. škandinávská Teri-LIFE (Hestvik et al., 2022).

Nežiaduce účinky sa vyskytli u 29,2 % pacientov vo vekovej skupine > 25 – 35 rokov a 38,9 % vo vekovej skupine > 55 – 65 rokov. Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bola hnačka, alopecia a nevoľnosť. Výskyt nežiaducich účinkov bol nižší v predliečenej skupine pacientov. Vyšší výskyt nežiaducich účinkov vo vyšších vekových skupinách je v súlade

s doterajšími poznatkami o liečbe SM. Na druhej strane **liečba teriflunomidom v podmienkach reálnej klinickej praxe u starších pacientov v porovnaní s mladšími vekovými skupinami neviedla k zvýšenému výskytu infekčných ochorení. Neboli zistené rozdiely ani v oblasti respiračných vírusových ochorení všeobecne a chrípky osobitne** (Kallmann et al., 2021).

Použitie teriflunomidu v liečbe SM raz denne je schválené vo vyše 80 krajinách sveta, čo umožňuje rozšírenie našich poznatkov o teriflunomide nielen z klinických štúdií, ale aj z reálnej klinickej praxe. (Kallmann et al., 2021).

Na základe výsledkov zo štúdie TAURUS-MS I, ktorá vychádzala z podmienok reálnej klinickej praxe v Nemecku, môžeme konštatovať, že teriflunomid je rovnako účinný v mladších aj starších vekových skupinách osôb s SM, a to bez ohľadu na farmakologickú liečbu v minulosti (Kallmann et al., 2021). Uvedené výsledky sú v súlade aj

s poznatkami z klinických štúdií s teriflunomidom (TEMSo, TOWER a TENERE) (Comi et al., 2020).

Literatúra

1. Comi, G. et al. (2020): *BMC Neurology*, 20, 364
2. Hestvik, A.L.K. et al. (2022): *Mult. Scler. Rel. Disord.*, 63, 103892
3. Hua, L.H. (2021): *Curr. Treat. Options. Neurol.*, 23, 8
4. Kallmann, B.A. et al. (2019): *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 12, 1-14
5. Kallmann, B.A. et al. (2021): *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 14, 1-11
6. NCZI (2021): *Zdravotnícka ročenka SR 2020, Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2021*, 187
7. Schweitzer, F. et al. (2019): *Curr. Opin. Neurol.*, 32, 305-312
8. Signori, A. et al. (2015): *Eur. J. Neurol.*, 22, 960-966
9. Vaughn, C.B. et al. (2019): *Nature Rev. Neurol.*, 15, 329-342
10. Weideman, A.M. et al. (2017): *Front. Neurol.*, 8, 577