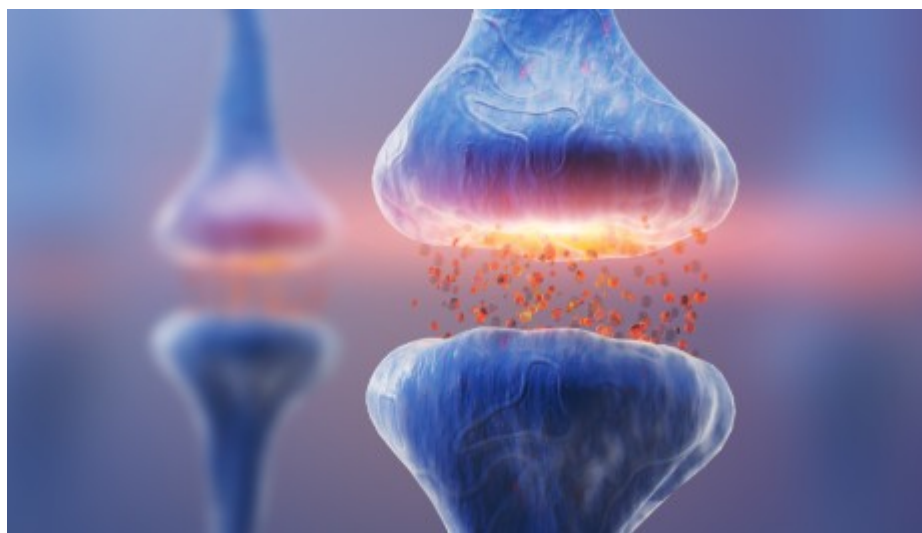


Teriflunomid zlepšuje kognitívne schopnosti pacientov s relapsujúcou sclerosis multiplex

Odborná redakcia SM News

Kognitívne poruchy postihujú dve tretiny osôb s diagnózou skleróza multiplex (SM). Prejavujú sa najčastejšie v doménach: rýchlosť spracovania informácií, pamäť a učenie. Môžu mať výrazný negatívny vplyv na liečbu symptómov samotného ochorenia, adherenciu k liečbe, aktivity každodenného života a zamestnanie (Chen et al., 2020).



Pokles kognitívnych schopností je spojený s poklesom objemu mozgu (angl. *Brain Volume Loss*) u osôb s SM (Favaretto et al., 2018). Rýchlosť negatívnych objemových zmien u SM sa pohybuje v intervale 0,5 – 1,5 % za rok. Na porovnanie: u všeobecnej populácie sa uvedené hodnoty pohybujú v intervale 0,1 – 0,3 % za rok v dôsledku normálneho starnutia, pričom s rastúcim vekom sa tento proces zrýchľuje (Vollmer et al., 2016). Dnes začíname rozumieť procesom vedúcim k akcelerácii atrofie mozgu u osôb s SM. Hodnotenie atrofie mozgu sa dnes už stáva regulárnou súčasťou klinických štúdií (Andravizou et al., 2019).

Hodnotenie vplyvu farmakologickej liečby na kognitívne poruchy nie je jednoznačné. Táto skutočnosť vyplýva z rôzneho dizajnu štúdií, zo sledovaní rôznych kognitívnych domén, nedostatočne popísaných výsledkov z hľadiska klinického prínosu a podobne. Preto sú vždy so záujmom sledované nové klinické štúdie v tejto oblasti (Chen et al., 2020).

Niektoré štúdie naznačujú inverzný vzťah medzi kognitívnymi poruchami a adherenciou k liečbe SM. Bolo by nutné ďalej overiť uvedené poznatky v špeciálne dizajnovaných klinických štúdiách zameraných na uvedenú problematiku (Giedraitiene et al., 2022).

Tohto roku bola publikovaná *post hoc* analýza klinickej štúdie TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) zameraná na hodnotenie kognitívnych schopností u pacientov liečených teriflunomidom. Išlo o medzinárodnú multicentrickú randomizovanú placebo kontrolovanú dvojito zaslepenú štúdiu sledujúcu účinok teriflunomidu u pacientov s relapsujúcou SM. Do klinickej štúdie boli zaradené osoby vo veku 18 – 55 rokov s hodnotami *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) skóre 0 – 5,5 a s ≥ 2 klinickými relapsami 2 roky alebo 1 klinickým relapsom 1 rok pred zaradením do štúdie. Dĺžka sledovania 108 týždňov s možnosťou pokračovať v rozšírenej fáze trvajúcej vyše 3 roky (spolu vyše 5

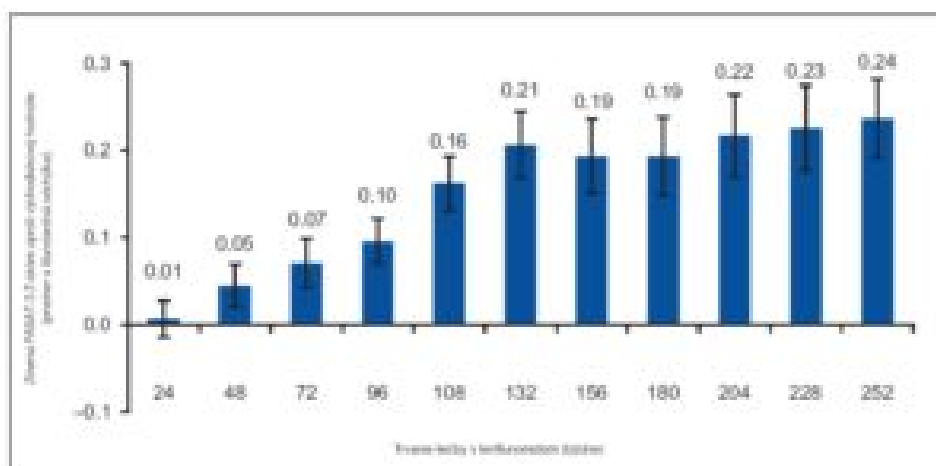
rokov). Detaily klinickej štúdie sú popísané v literatúre (O'Connor et al., 2011).

Predchádzajúca *post hoc* analýza výsledkov klinickej štúdie TEMSO ukázala, že liečba s teriflunomidom v dávke 14 mg/deň je spojená so spomalením progresu zníženia objemu mozgu (angl. Accelerated Brain Volume Loss) v porovnaní s placebom po 1 roku liečby o 37 % a po 2 rokoch liečby o 31 % (Radue et al., 2017). Objemové zmeny mozgu u pacientov so SM sú dôležitým biomarkerom progresu ochorenia vo vzťahu k zhoršeniu zdravotného postihnutia (Sprenger et al., 2020).

Samotná *post hoc* analýza hodnotila 709 osôb liečených teriflunomidom v dávke 14 mg/deň už od vstupu do štúdie. Kognitívne schopnosti účastníkov sa hodnotili s využitím *Paced Auditory Serial Addition Test 3* (PASAT-3). Uvedený test meria kognitívne schopnosti na základe merania rýchlosti spracovania zvukovej informácie, flexibility a poklesu/zachovania zručnosti počítať. Odpovede boli potom numericky transformované do PASAT-3 Z-skóre. Ide o štandardizovaný test používaný v klinických štúdiách. Samotní účastníci boli ešte rozdelení do troch skupín podľa objemových zmien mozgu (angl. *Brain Volume Loss (BVL)*) v časovom intervale 2 roky: $BVL \leq 0,52 \%$, $BVL > 0,52 \%$ - $2,18 \%$ a $BVL \geq 2,18 \%$. Charakteristika pacientov vo všetkých troch skupinách v čase zaradenia do klinickej štúdie bola vo všeobecnosti veľmi podobná (Sprenger et al., 2022).

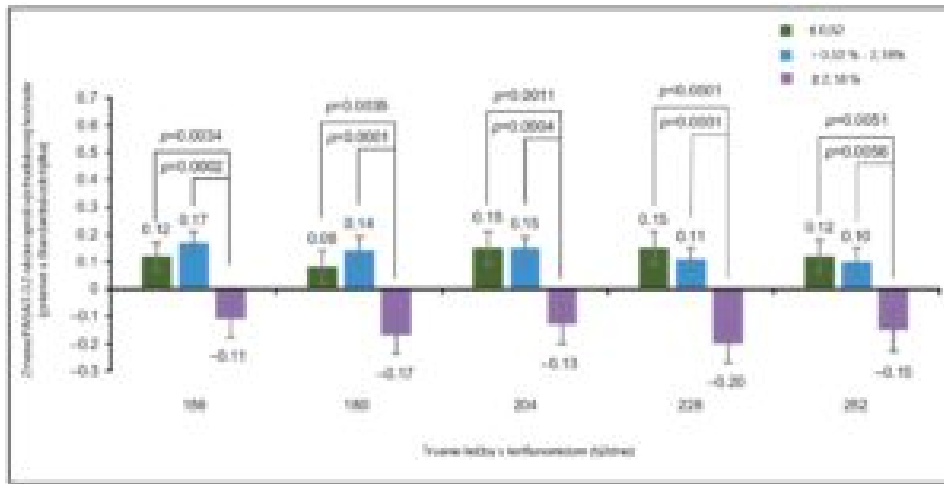
Výsledky potvrdili už známu skutočnosť, že liečba teriflunomidom má pozitívny vplyv na objemové zmeny mozgu (BVL) u liečených osôb (Miller, 2021). Pacienti liečení teriflunomidom v porovnaní s placebom majú o 68 % väčšiu šancu, že budú v skupine s $BVL \leq 0,52 \%$ ako $BVL > 0,52 \%$ - $2,18 \%$ alebo $\geq 2,18 \%$ (Odds Ratio OR = 1,68; 95 % CI = 1,28 - 2,08; $p = 0,010$). Podobne aj pacienti liečení s teriflunomidom v porovnaní s placebom majú o 82 % väčšiu šancu byť v skupine s $BVL \leq 0,52 \%$ alebo $> 0,52 \%$ - $2,18 \%$ ako $BVL \geq 2,18 \%$ (OR = 1,82; 95 % CI = 1,36 - 2,28; $p = 0,010$) (Sprenger et al., 2022).

Zmena hodnoty PASAT-3 Z-skóre v závislosti od dĺžky liečby s teriflunomidom (všetci analyzovaní pacienti spolu, priemer + štandardná odchýlka) (Sprenger et al., 2022).



V prípade rozdelenia pacientov na tri skupiny podľa zmeny BVL ($\leq 0,52 \%$, $> 0,52 \%$ - $2,18 \%$ a $\geq 2,18 \%$) stanovenej v 108. týždni bol pozitívny efekt liečby teriflunomidom vyjadrený zmenou PASAT-3 Z-skóre oproti východiskovej hodnote konzistentný medzi sledovanými skupinami počas celého sledovaného obdobia. K zlepšeniu kognitívnych funkcií došlo v skupine s $BVL \leq 0,52 \%$ a $BVL > 0,52 \%$ - $2,18 \%$ (Sprenger et al., 2022).

Zmena hodnoty PASAT-3 Z-skóre v závislosti od dĺžky liečby s teriflunomidom (podľa hodnoty parametru BVL, priemer + štandardná odchýlka) (Sprenger et al., 2022).



Podľa záverov štúdie mali osoby liečené teriflunomidom v porovnaní s placebom signifikantne zlepšené kognitívne schopnosti počas celého trvania štúdie (samotná štúdia a rozšírená fáza) v časovom intervale 5 rokov (Sprenger et al., 2022).

Pacienti s hodnotami BVL $\geq 2,18$ % liečení teriflunomidom vykazovali lepšie kognitívne schopnosti ako pacienti v samotnej klinickej štúdii na placebe a neskôr v rámci rozšírenej fázy štúdie prestavení na liečbu teriflunomidom. Z tohto pozorovania urobili autori záver, že včasné nastavenie na liečbu teriflunomidom prináša väčší úžitok ako neskoršia intervencia (Sprenger et al., 2022). Uvedený poznatok je v súlade so závermi z iných štúdií ukazujúcimi na pozitívny účinok včasnej farmakologickej liečby na objemové zmeny mozgu (Favaretto et al., 2018).

Je tiež dôležité poznamenať, že výsledky liečby teriflunomidom sú konzistentné v rámci retrospektívnych analýz klinických štúdií TOWER a TEMSO, pri ktorých boli použité alternatívne metódy hodnotenia objemových zmien mozgu (Andravizou et al., 2019).

Pozitívny účinok teriflunomidu na kognitívne schopnosti u osôb so SM bol potvrdený aj v nedávno publikovanej observačnej štúdii, do ktorej bolo zaradených 30 osôb so SM (priemerný vek $46,6 \pm 10,3$ roka a trvanie ochorenia $8,0 \pm 2,8$ roka) a 30 zdravých osôb zodpovedajúceho veku a pohlavia ako kontrola. Liečba teriflunomidom sa musela uskutočňovať minimálne 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. V rámci štúdie sa hodnotil plný kognitívny profil pomocou testov *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*. Kognitívne schopnosti a objem mozgu boli hodnotené pri vstupe do štúdie a opakovane po 12 mesiacoch (Corallo et al., 2021).

Výsledky ukázali, že liečba teriflunomidom môže potenciálne spomaľovať akumuláciu mikroštruktúrnych poškodení sivej a bielej hmoty mozgu. Zároveň prispieva k lepšiemu zachovaniu kognitívnych schopností zvlášť v oblasti domény pamäte. Podľa autorov štúdie počas liečby teriflunomidom nedošlo k objemovým zmenám mozgu, čo viedlo k zlepšeniu pamäte, preto môžeme predpokladať neuroprotektívny potenciál teriflunomidu. Uvedené závery posilňujú naše poznanie, že existuje spojenie medzi poklesom objemu mozgu a kognitívnymi poruchami (Corallo et al., 2021).

Doterajšie poznatky o liečbe s teriflunomidom potvrdzujú jeho pozitívny účinok so zreteľom na znižovanie objemu mozgu u pacientov s relapsujúcou formou sklerózy multiplex, čo sa konzistentne prejavuje kladným účinkom na priebeh samotného ochorenia a zlepšením kvality života pacientov liečených teriflunomidom (Miller et al., 2021).

Literatúra

1. Andravizou, A. et al. (2019): *Autoimmun. Highlights*, 10, 7
2. Corallo, F. et al. (2021): *Psychol. Health Med.*, doi.org/10.1080/13548506.2021.1931371

3. Favaretto, A. et al. (2018): *Mult. Scler. Demyel. Dis.*, 3, 1
4. Giedraitiene, N. et al. (2022): *Sci. Rep.*, 12, 12447
5. Chen, M.H. et al. (2020): *CNS Drugs*, 34, 599–628
6. Miller, A.E. (2021): *Neurodegener. Dis. Manag.*, 11, 387–409
7. O'Connor, P. et al. (2011): *N. Engl. J. Med.*, 365, 1293–1303
8. Radue, E.-W. et al. (2017): *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 4, e390
9. Sprenger, T. et al. (2020): *Mult. Scler. J.*, 26, 1207–1216
10. Sprenger, T. et al. (2022): *Mult. Scler. J.*, 28, 1719–1728
11. Vollmer, T. et al. (2016): *Neurol. Sci.*, 37, 165–179