

## Má teriflunomid neuroprotektívny potenciál?

Prierez najnovšími štúdiami so zameraním na kognitívne funkcie osôb so sklerózou multiplex liečených teriflunomidom.

*Odborná redakcia SM News*

Kognitívne poruchy postihujú 40 – 70 % osôb s diagnózou skleróza multiplex (SM). Vo vekovej skupine < 18 rokov vykazuje približne 30 % osôb zmeny v kognitívnych funkciách. Kognitívne zmeny sa manifestujú už veľmi skoro od diagnostikovania ochorenia, pričom frekvencia ich výskytu a závažnosť sú častejšie u pacientov s progresívnymi formami ochorenia (Amato & Krupp, 2020; Giedraitiene et al., 2022).

1



Kognitívne poruchy sú integrálnou súčasťou vývoja ochorenia a nie je možné ich ignorovať (Amato et al., 2001). Prejavujú sa najčastejšie v doménach, ako je rýchlosť spracovania informácií, pamäť a učenie. **Môžu mať výrazný negatívny vplyv na liečbu symptómov samotného ochorenia, aktivity každodenného života, adhérenciu k liečbe SM**

**a zamestnanie** (Chen et al., 2020). Kognitívny deficit sa môže manifestovať v každom štádiu SM vrátane skorej preklinickej fázy a rádiologického izolovaného syndrómu (Portaccio & Amato, 2022).

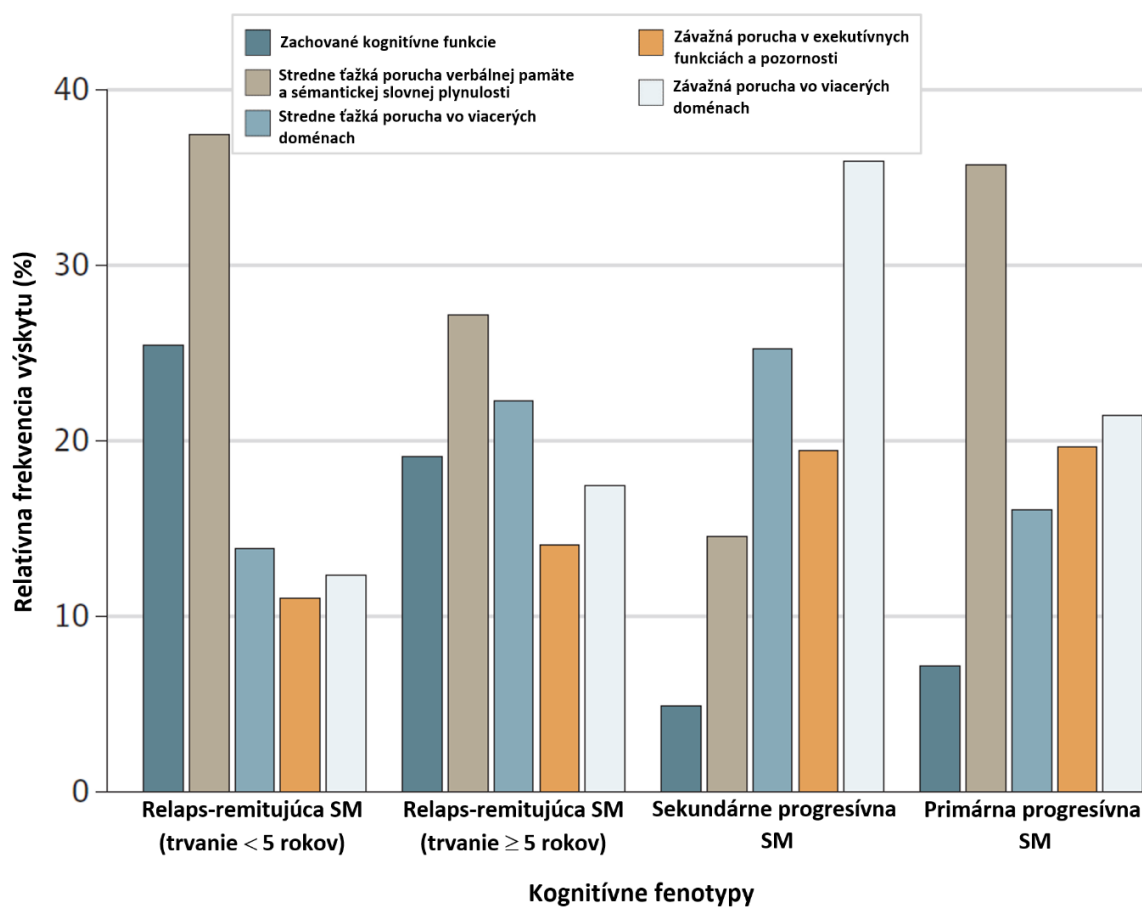
**Detailnejší pohľad na problematiku kognitívnych funkcií priniesla prierezová štúdia na základe 1 212 osôb so SM** (priemerný vek  $41,1 \pm 11,1$  rokov, 64,7 % ženy, trvanie ochorenia  $10,5 \pm 9,0$  rokov, priemerná hodnota EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) 2,0 (interval 0,0 – 8,5)) v porovnaní so skupinou 196 zdravých osôb. Medzi obidvoma študovanými skupinami nebol štatisticky významný rozdiel vo veku, pohlaví a dosiahnutom vzdelaní. Z hľadiska klinických subtypov išlo o relaps-remitujúcu SM s trvaním ochorenia < 5 rokov (396 osôb), relaps-remitujúcu SM s trvaním ochorenia  $\geq 5$  rokov (652 osôb), sekundárnu progresívnu SM (108 osôb) a primárnu progresívnu SM (56 osôb) (De Meo et al., 2021).

**Výsledky štúdie ukázali, že u pacientov s SM môžeme identifikovať päť diskretných kognitívnych fenotypov (skupín)** (De Meo et al., 2021):

1. **skupina so zachovanými kognitívnymi funkciami na úrovni zdravých osôb** (235 osôb (19,4%)) – ide zvyčajne o pacientov v mladšom veku a s kratším trvaním ochorenia SM. Podobne je závažnosť samotného ochorenia nižšia ako v ostatných skupinách. Na úrovni štruktúr mozgu bolo zistené zmenšenie objemu talamu oproti zdravým osobám. Vzhľadom na úlohu talamu v kognitívnych funkciách ide o zaujímavé zistenie a samotní autori navrhujú ďalšie štúdie s využitím zobrazovacích techník zamerané na túto časť mozgu.
2. **skupina so stredne ťažkou poruchou verbálnej pamäte a sémantickej plynulosti** (362 osôb (29,9%)) – táto skupina sa vzhľadom na vek podobá dĺžkou trvania ochorenia prvej skupine. Jedným z praktických prejavov bolo ťažšie učenie sa a zapamätanie si nových slov a plynulosť vyjadrovania sa. Patologickým substrátom by mohla byť zistená atrofia hipokampu.

3. skupina so stredne ťažkou poruchou vo viacerých doménach (236 osôb (19,5%)) – nasledujúce tri skupiny sa častejšie vyskytujú u pacientov vo vyššom veku, dlhším trvaním ochorenia a väčšou závažnosťou samotného ochorenia. Ide o kognitívne funkcie viazané na kortex, a tieto funkcie sú prepojené. Môže ísť o dôsledok atrofie kortexu.

*Relatívna frekvencia kognitívnych fenotypov u jedincov s SM (De Meo et al., 2021)*



3

4. skupina so závažnou poruchou v exekutívnych funkciách a pozornosti (167 osôb (13,8%)) – pacienti v tejto skupine mali vyššie skóre v hodnotení symptómov únavy, čo je v súlade s doterajšími zisteniami o vzťahu medzi závažnosťou symptómov únavy a výkonnosťou v testoch zameraných na pozornosť a exekutívne funkcie. Uvedený stav môže byť viazaný na lézie v bielej hmote mozgu.
5. skupina so závažnou poruchou vo viacerých doménach (212 osôb (17,5%)) – tento fenotyp je prevažne viazaný na neskoré štádiá ochorenia SM a podľa autorov korešponduje s konečnými štádiami kognitívneho zlyhania. Na druhej strane autori

upozorňujú, že sa môže vyskytovať u jedincov s krátkym trvaním ochorenia a nízkym stupňom postihnutia. Pacienti v tejto skupine sú tiež postihnutí závažnými klinickými prejavmi depresie, čo je v súlade s poznaním vzťahu medzi depresiou a poruchou pracovnej pamäte, exekutívnych funkcií a rýchlosťou spracovania informácií. Zobrazovacími metódami sa dá potvrdiť závažná atrofia mozgu.

Definovanie kognitívnych porúch u osôb s diagnózou skleróza multiplex môže byť ďalším krokom k personalizovanej liečbe daného ochorenia a môže tiež viesť k lepšiemu pochopeniu patofyziologických mechanizmov vedúcich ku kognitívnym zmenám v súvislosti s týmto ochorením (De Meo et al., 2021).

Hodnotenie vplyvu farmakologickej liečby na kognitívne poruchy nie je jednoznačné. Táto skutočnosť vyplýva z rôzneho dizajnu štúdií, 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). Publikované metaanalýzy podporujú pozitívny účinok farmakologickej liečby na kognitívne funkcie osôb s SM (Amato & Krupp, 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 - uvedené hodnoty vo všeobecnej populácii sa 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). Objemové zmeny mozgu u pacientov s SM sú dôležitým biomarkerom progresie ochorenia vo vzťahu ku zhoršeniu zdravotného postihnutia (Sprenger et al., 2020 & Corallo et al., 2021). Mnohí autori dnes zaraďujú pokles kognitívnych schopností medzi jadrové symptómy SM (Amato et al., 2023).

Klinická štúdia *TEMPO* (*Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral*) bola predmetom niekoľkých *post hoc* analýz zameraných na hodnotenie kognitívnych schopností

**u pacientov liečených teriflunomidom.** Išlo o medzinárodnú multicentrickú randomizovanú placebo kontrolovanú dvojito zaslepenú štúdiu, ktorá sledovala účinok teriflunomidu u osôb s relapsujúcou SM. Do klinickej štúdie boli zaradené osoby vo veku 18 – 55 rokov s hodnotami EDSS skóre 0 – 5,5 a s  $\geq 2$  klinickými relapsami počas dvoch rokov alebo jedným klinickým relapsom rok pred zaradením do štúdie. Dĺžka sledovania bola 108 týždňov s možnosťou pokračovať v rozšírenej fáze trvajúcej vyše tri roky (spolu vyše päť rokov). Detaily klinickej štúdie sú popísané v literatúre (O'Connor et al., 2011).

Jedna *post hoc* analýza výsledkov klinickej štúdie *TEMSSO* ukázala, že liečba s teriflunomidom v dávke 14 mg/deň je spojená s poklesom zníženia objemu mozgu (angl. *Accelerated Brain Volume Loss*) v porovnaní s placebo po 1 roku liečby o 37 % a po 2 rokoch liečby o 31 % (Radue et al., 2017). Je tiež dôležité poznamenať, že výsledky liečby teriflunomidom sú konzistentné v rámci retrospektívnych analýz klinických štúdií *TOWER* a *TEMSSO*, pri ktorých boli použité alternatívne metódy hodnotenia objemových zmien mozgu (Andravizou et al., 2019).

5

Druhá *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) testu*. Uvedený test meria kognitívne schopnosti na základe merania rýchlosti spracovania zvukovej informácie, flexibility a poklesu/zachovania zručnosti počítať. Odpovede boli následne 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 placebo 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 osoby liečené 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).

Pozitívny účinok teriflunomidu na kognitívne schopnosti u osôb s SM bol potvrdený aj v ďalšej 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).

6

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 doméne pamäti. Podľa autorov štúdie nedošlo počas liečby teriflunomidom k objemovým zmenám mozgu, čo viedlo k zlepšeniu pamäti, preto môžeme predpokladať neuroprotektívny potenciál teriflunomidu (Corallo et al., 2021).

Kognitívne poruchy nie sú súčasťou koncepcie označovanej ako stav bez dôkazov o aktivite ochorenia (angl. *No Evidence of Disease Activity* (NEDA-3), ktorý je definovaný ako absencia relapsov bez progresie zdravotného postihnutia minimálne tri mesiace a žiadne nové lézie potvrdené zobrazovacími technikami. Metaanalýza štúdií za obdobie rokov 2006 – 2021 potvrdila vzťah NEDA-3 a progresiu zhoršovania zdravotného postihnutia z dlhodobého hľadiska. Táto koncepcia sa používa v súčasnosti čoraz častejšie v definovaní cieľov liečby SM (Amato et al., 2023).

Preto je zaujímavá štúdia publikovaná tohto roku, ktorá bola založená na rozšírení koncepcie NEDA-3 o hodnotenie kognitívnych porúch označená ako NEDA-3+. V štúdiu je tiež detailnejšie špecifikovaný parameter bez progresie zdravotného postihnutia počas 24 týždňov. Išlo o prospektívnu, neintervenčnú štúdiu trvajúcú 96 týždňov, ktorá odrážala liečbu SM v reálnych podmienkach medicínskej praxe. Hodnotených bolo 210 osôb s relaps-remitujúcou formou SM (38 % doteraz farmakologicky neliečených) s priemerným vekom  $47,0 \pm 8,6$ , 71,4 % ženy, čas od diagnostikovania ochorenia  $8,4 \pm 8,4$  roka a s priemernou hodnotou EDSS  $1,97 \pm 1,33$ . Jedinci v štúdiu boli liečení teriflunomidom  $\geq 24$  týždňov. Hlavným dôvodom prestavenia na teriflunomid bola zlá tolerancia predchádzajúcej liečby (51 %) a neúčinnosť predchádzajúcej liečby (15 %) (Amato et al., 2023).

Kognitívne funkcie boli hodnotené štandardne používanými testmi v klinickej praxi. Podľa samotných autorov sa ako najvhodnejší ukázal *SDMT test (Symbol Digit Modality Test)* pre svoju rýchlosť, reprodukovateľnosť a bez nutnosti špecifického neuropsychologického tréningu zameraného na jeho použitie. Test umožňuje detegovať zmeny na úrovni štruktúr mozgu, ako aj zmeny kognitívnych funkcií vo vzťahu k liečbe ochorenia. V porovnaní s inými testami je senzitívnejší a má prognostickú hodnotu korelujúcu so stupňom zdravotného postihnutia po 5 a 7 rokoch (Amato et al., 2023).

Výsledky štúdie ukázali účinnosť a bezpečnosť liečby teriflunomidom (Amato et al., 2023):

1. Celkovo 82,8 % a 64,8 % pacientov v 48. týždni trvania štúdie dosiahlo NEDA-3 a NEDA-3+ status v porovnaní s východiskovým stavom. Podobné výsledky boli zaznamenané aj v 96. týždni trvania štúdie u 57,0 % a 49,2 % pacientov.
2. Okrem jedného jedinca všetci ostatní jedinci boli v 96. týždni bez progresu zdravotného postihnutia.
3. Väčšina pacientov bola bez relapsu ochorenia (87,5 %), bez progresu zdravotného postihnutia (94,5 %) a novej MRI aktivity (67,2 %) v 96. týždni trvania štúdie.
4. Hodnota SDMT skóre bola stabilná počas celého trvania štúdie u osôb s východiskovou hodnotou  $> 35$  a u osôb s východiskovou hodnotou  $\leq 35$  došlo

k **signifikantnému zlepšeniu** (hodnota skóre  $\leq 35$  sa považuje za potvrdenie zhoršenia kognitívnych funkcií).

5. Autori hodnotia **zotrvanie na liečbe teriflunomidom v 96. týždni trvania štúdie ako vysoké** (91,0 %).

Súčasný stav poznania založený na výsledkoch štúdií potvrdzuje pozitívny účinok liečby teriflunomidom na kognitívne funkcie osôb so sklerózou multiplex, čo sa prejavuje pozitívnym účinkom na priebeh samotného ochorenia a zlepšením kvality života (Miller et al., 2021).

#### Literatúra

1. Amato, M.P. et al. (2001): *Arch. Neurol.*, 58, 1602-1606
2. Amato, M.P., Krupp, L.B. (2020): *Nature Rev. Neurol.*, 16, 525-526
3. Amato, M.P. et al. (2023): *J. Neurol.*, doi: 10.1007/s00415-023-11820-0
4. Andravizou, A. et al. (2019): *Autoimmun. Highlights*, 10, 7
5. Corallo, F. et al. (2022): *Psychol. Health Med.*, 27, 2204-2211
6. De Meo, E. et al. (2021): *JAMA Neurol.*, 78, 414-425
7. Favaretto, A. et al. (2018): *Mult. Scler. Demyel. Dis.*, 3, 1
8. Giedraitiene, N. et al. (2022): *Sci. Reports*, 12, 12447
9. Chen, M.H. et al. (2020): *CNS Drugs*, 34, 599-628
10. Miller, A.E. (2021): *Neurodegener. Dis. Manag.*, 11, 387-409
11. O'Connor, P. et al. (2011): *N. Engl. J. Med.*, 365, 1293-1303
12. Portaccio, E., Amato, M.P. (2022): *NeuroSci*, 3, 667-676
13. Radue, E.-W. et al. (2017): *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 4, e390
14. Sprenger, T. et al. (2020): *Mult. Scler. J.*, 26, 1207-1216
15. Sprenger, T. et al. (2022): *Mult. Scler. J.*, 28, 1719-1728
16. Vollmer, T. et al. (2016): *Neurol. Sci.*, 37, 165-179