

Dlhodobá účinnosť liečby teriflunomidom

MUDr. Alžbeta Štofiková

Neurologická klinika SZU UNB Ružinov Bratislava

Úvod

Roztrúsená skleróza (SM) je heterogénne imunopatologické ochorenie manifestujúce sa zápalovým a neurodegeneratívnym postihnutím štruktúr CNS. V rozvinutých krajinách patrí medzi najčastejšie príčiny progresívnej neurologickej invalidity u mladých ľudí. Voľba správneho lieku u pacienta so SM si vyžaduje individuálny prístup s ohľadom na aktivitu ochorenia a stupeň disability, je dôležité starostlivé sledovanie účinku zvoleného lieku a jeho nežiaducich účinkov.

1

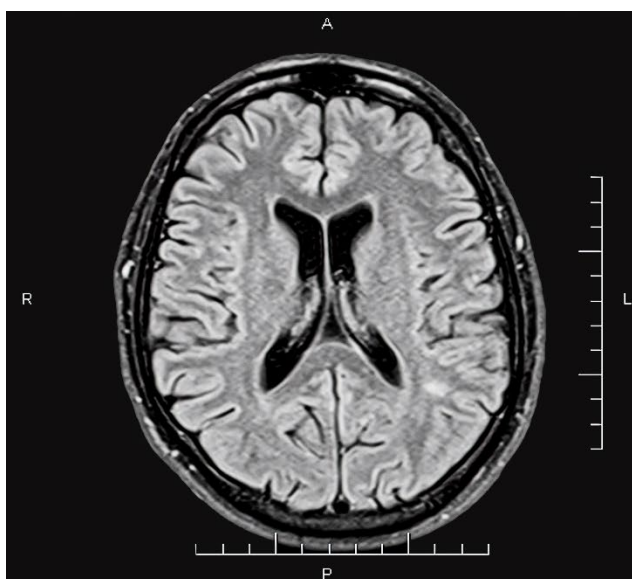
Opis kazuistiky

Ide o 40-ročného pacienta bez závažnejšieho predchorobia, pozoroval prvé príznaky v marci roku 2013. Náhle sa mu objavili parestézie pravej hornej kočatiny (HK) a ľavej dolnej končatiny (DK). Ambulantne absolvoval MR vyšetrenie mozgu, ktoré zobrazilo T2 hyperintenzívne lézie supra- a infratentoriálne. Vyšetrením likvoru sa potvrdila prítomnosť oligoklonálnej stavby IgG podľa Reibera. Na základe výsledkov vyšetrení, ktoré spĺňajú McDonaldove kritéria v tom čase naposledy revidované v roku 2010, stav bol hodnotený ako sclerosis multiplex – klinický izolovaný syndróm. Včasné stanovenie správnej diagnózy má dôležitý význam pre vhodné začatie imunomodulačnej liečby a perspektívne zmiernenie rozvoja disability. Pacientovi sme ordinovali intravenózne pulznú liečbu metylprednizolónom v celkovej dávke 3 g. Doplnili sme imunologické vyšetrenie, ktoré bolo bez kontraindikácií k začatiu choroby modifikujúcej liečby (DMT). Stav pacienta sa parciálne upravil, pretrvávali parestézie prstov rúk. Symptomaticky sme nasadili liečbu pregabalínom s postupnou titráciou na dennú dávku 300 mg.

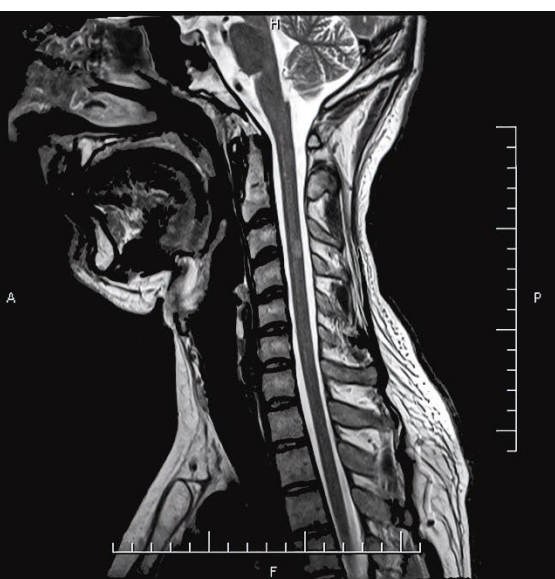
Pacientovi bola v máji 2013 nasadená imunomodulačná liečba interferónom beta-1a. Pacient počas liečby občas pociťoval *flu-like* syndróm, prejavovalo sa to najmä triaškou v nočných hodinách. Pri kontrolných odberoch sme laboratórne zaznamenali eleváciu hepatálnych testov hodnotenú ako hepatopatia – v. s. polieková, nasadené hepatoprotektíva.

Napriek liečbe pacient pocítil v apríli 2014 náhle brnenie a znecitlivenie pravej strany hrudníka šíriace sa distálne po celej pravej DK, objektívne neurologicky pozorovaná frustná monoparéza pravej DK. Kontrolným MR vyšetrením mozgu potvrdené T2 hyperintenzívne lézie supratentoriálne obojstranne a ložiskové zmeny intramedulárne v úrovni C3/4 a C6 (*Obr. 1 a 2*). Doplnili sme aj MR vyšetrenie Th, LS chrbtice, ktoré zobrazilo dve ložiskové intramedulárne lézie v úrovni C7 a Th9/10 demyelinizačného charakteru bez patologického postkontrastného vysycovania. Pacientov stav sme hodnotili ako závažný miešny relaps sclerosis multiplex. Stupeň disability podľa EDSS škály bol 2.0. Pacient bol preliečený pulzom metylprednizolónu v dávke 2,5 g s úpravou stavu. Eskalovali sme imunomodulačnú liečbu na fingolimod. Začatie liečby sa dialo za monitoringu EKG a TK bez akýchkoľvek komplikácií. Počas liečby sa u pacienta rozvinula arteriálna hypertenzia, nasadené antihypertenzíva, hodnotené ako možný nežiaduci účinok fingolimodu. Laboratórne sme pozorovali fyziologické hodnoty hepatálnych testov, vysadená hepatoprotektívna liečba.

*Obrázok 2.: T2 hyperintenzívne ložisko laterálne od trigona ľavej bočnej komory**



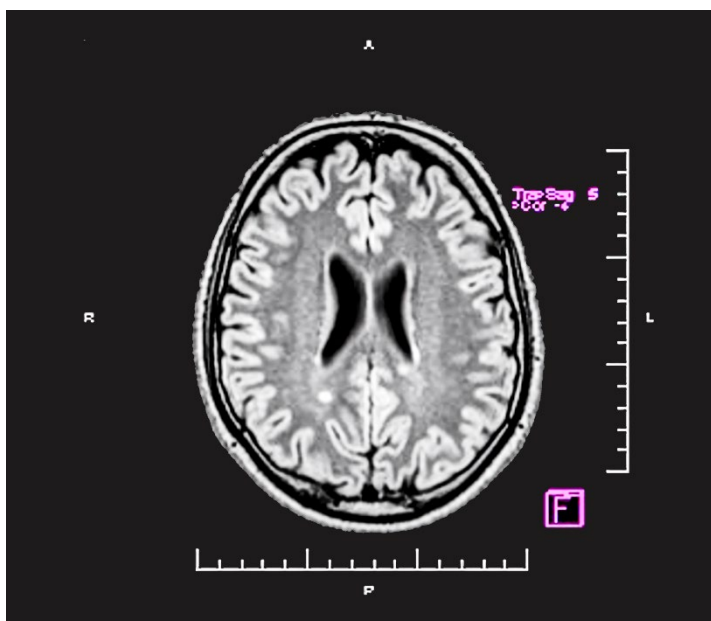
*Obrázok 1: T2 hyperintenzívna lézia intramedulárne v úrovni C3/4**



Po roku eskalácie liečby fingolimodom v apríli 2015 zobrazilo kontrolné MR vyšetrenie mozgu

novú ložiskovú léziu parietálne vpravo do 4 mm a miernu veľkostnú progresiu ložiska parietotemporálne vľavo v porovnaní s predchádzajúcim nálezom (*Obr. 3*). MR celej miechy bolo so stacionárnym nálezom. Vzhľadom na to sme znova zmenili imunomodulačnú liečbu na dimetylfumarát.

*Obrázok 3: T2 hyperintenzívna lézia parietálne vpravo do 4 mm**



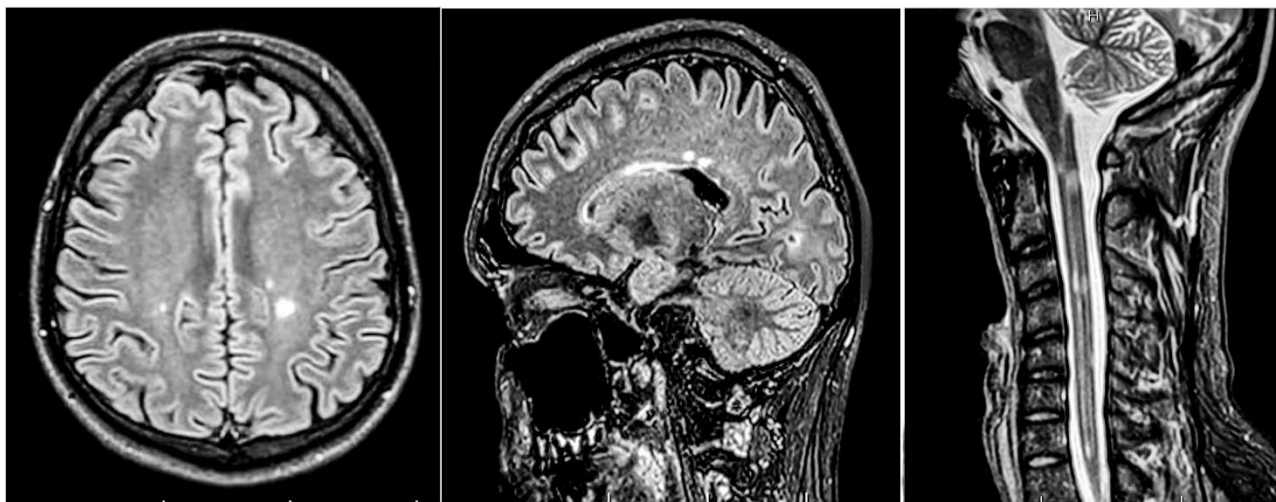
3

Pacient bol stabilizovaný, upravil sa krvný tlak, boli vysadené antihypertenzíva. Liečbu dimetylfumarátom pomerne dobre toleroval, čo netrvalo dlho. V máji 2016 udával hypestézu a dysestézie celých dolných končatín. Kontrolné MR mozgu a C miechy potvrdilo progresiu ložiskových T2 hyperintenzívnych lézií intracerebrálne v podobe troch lézií frontoparietálne bilaterálne, ako aj progresiu počtu miešnych lézií s novými ložiskami v úrovni C1 a Th2, tiež popisovali zvýraznenie veľkosti intramedulárnej lézie v úrovni C4 (*Obr. 4*) Pacient bol preliečený pulzom metylprednizolónu v celkovej dávke 5 gramov s dobrým efektom.

Vzhľadom na významný relaps ochorenia na liečbe dimetylfumarátom s pretrvávajúcou klinickou aktivitou, MRI s progresiou supratentoriálne aj v mieche bola nutná zmena liečby.

U pacienta sme v júni 2016 začali perorálnu imunomodulačnú liečbu teriflunomidom v odporúčanej dennej dávke 14 mg. Stupeň zneschopnenia podľa EDSS škály bol 1.0.

Obrázky 4 – 6: Progresia ložiskových T2 hyperintenzívnych lézií intracerebrálne, ako aj v mieche*



4

Mechanizmus účinku teriflunomidu je založený na selektívnej a reverzibilnej inhibícii enzýmu dihydroorotát dehydrogenázy, čo je kľúčový enzým v mitochondriách podieľajúci sa na syntéze pyrimidínu, ktorý je potrebný pre rýchlo sa deliace B- a T-lymfocyty. Presný mechanizmus účinku pri SM nie je úplne jasný, ale je založený na redukcii počtu lymfocytov, a tým obmedzuje nadmernú aktiváciu imunitnej odpovede, ktorá sa môže podieľať na aktivite SM. Pacient dobre toleruje liečbu, nepozorovali sme vzostup hepatálnych parametrov alebo akcentáciu hodnôt krvného TK, čo boli nežiaduce účinky predchádzajúcej liečby. Pacient absolvuje raz ročne kontrolné MR vyšetrenia mozgu a C miechy, ktoré sú so stacionárnym nálezom. V posledných rokoch sa kladie význam na meranie atrofie mozgu a miechy ako možného indikátora neurodegeneratívneho procesu. Pomocou MR volumetrie sme u pacienta nezistili známky atrofie mozgu a miechy.

Záver

U pacienta sme po stanovení diagnózy začali liečbu interferónom beta 1a, avšak na danej liečbe prekonal závažný miešny atak, preto bola liečba zmenená na fingolimod, ani na tejto liečbe stav nebol dobre kompenzovaný. Po roku prekonal ďalší atak, eskalovali sme liečbu na dimetylfumarát. Počas tejto liečby došlo u pacienta k významnému relapsu s pretrvávajúcou klinickou a MR aktivitou, preto bola nutná zmena liečby. Po klinickom váhaní sme sa vrátili k prvolíniovej liečbe teriflunomidom, čo bolo z pohľadu deeskalácie liečby pri aktívnom ochorení pomerne rizikové. Dnes je po takmer 8 rokoch liečby stav pacienta stabilizovaný, MR mozgu a miechy je bez progresie. Liečba teriflunomidom u nášho pacienta je s dobrou dlhodobou

účinnosťou, doteraz bez významných nežiaducich účinkov, čím sme potvrdili skutočnosť, že základom liečby je individuálny prístup a dôsledný monitoring pacienta.

Literatúra

1. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Aubagio (online). Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_sk.pdf*

Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.

**Obrázky MR vyšetrenia uverejnené zo súhlasom Neurologickej kliniky SZU UNB Ružinov Bratislava*