Teriflunomid v léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy – imunomodulační mechanismy

doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny,

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí (RECETOX) Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému s demyelinizací a neurodegenerací. Autoreaktivní lymfocyty prostupují hematoencefalickou bariérou a napadají nervový systém. Teriflunomid byl v roce 2013 v Evropské unii schválen k léčbě relabující-remitující formy RS. Léčebný efekt je dán především inhibicí de novo syntézy pyrimidinu v dělicích se buňkách, což vede k redukci proliferace aktivovaných T- a B-lymfocytů, avšak ne k jejich usmrcení. Očkování pacientů s RS inaktivovanými vakcínami v průběhu léčby teriflunomidem je možné a vede k dostatečné imunitní odpovědi.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, teriflunomid, imunomodulace, autoimunita, PML, vakcinace.

Teriflunomide in treating relapsing-remitting multiple sclerosis – immunomodulatory mechanisms

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disorder affecting the central nervous system through demyelination and neurodegeneration. Autoreactive lymphocytes penetrate the blood-brain barrier to attack the nervous system. Teriflunomide has recently been approved as a treatment of relapsing forms of MS. The main therapeutic effect is considered to be mediated via the inhibition of the de novo synthesis of pyrimidine leading to a reduction in proliferation of activated T and B cells without causing cell death. Vaccination with inactivated vaccines is possible during treatment with teriflunomide and leads to sufficient immune response.

Key words: multiple sclerosis, teriflunomide, immunomodulation, autoimmunity, PML, vaccination.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Jedná se o neurodegenerativní demyelinizační proces. Celosvětově RS trpí přibližně 2,5 milionu lidí. Roztroušená skleróza je nejčastější příčinou netraumatické neurologické invalidity mladých lidí (Noseworthy et al., 2000).

Poměr zastoupení mužů a žen je typický pro autoimunitní choroby. Převaha žen je u RS 2–3:1. V Evropě se odhadují počty pacientů s RS na statisíce. Řádově srovnatelné jsou též údaje ze Spojených států (250 000–400 000 pacientů s RS) s množstvím postižených pacientů v Evropě (Selmi et al., 2012).

Průběh roztroušené sklerózy je možné při včasné diagnostice a zahájení léčby zásadním způsobem ovlivnit a zmírnit. Současná léčba RS je imunomodulační, se zaměřením na ovlivnění autoimunitních dějů účinnými látkami, které nemoc modifikují.

Teriflunomid (obrázek 1) je imunomodulačním lékem s protizánětlivými účinky. V roce 2012 FDA schválila ve Spojených státech použití teriflunomidu v dávkování 7 mg a 14 mg jedenkrát denně u pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy. Následně povolila v Evropě v roce 2013 také EMA použití teriflunomidu u pacientů s RS v dávkování 14 mg jedenkrát denně (Bayas et al., 2015).

Mechanismus účinku a farmakokinetika

Teriflunomid reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotátdehydrogenázu (DHO-DH), který je nutný pro de novo syntézu pyrimidinu v buňkách. Uvedený mechanismus inhibice a proces přerušení biosyntézy pyrimidinu vede k redukci proliferace autoreaktivních T- a B-lymfocytů. Buňky, které nejsou aktivovány a také lymfocyty, které homeostaticky proliferují, afektovány nejsou, neboť využívají pro vlastní metabolismus a tvorbu pyrimidinových nukleotidů na DHO-DH nezávislou recyklační „záchrannou“ dráhu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D., vojtech.thon@fnusa.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie LF Masarykovy univerzity FN u sv. Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(1): 63–66
Článek přijat redakcí: 9. 11. 2015
Článek přijat k publikaci: 16. 12. 2015

Tab. 1. Léčba teriflunomidem

	Teriflunomid
Aplikace	orální
Dávka	14 mg 1krát denně
Kontraindikace	chronické infekce; těžké poruchy jaterních, ledvinových nebo plicních funkcí; imunosuprese, imunodeficience; těhotenství, kojení

Tab. 2. Monitorování léčby teriflunomidem

	Před léčbou	Během léčby
ALT, AST, GGT, bilirubin	ano	kontrola v prvních 6 měsících každé 2 týdny; po půl roce každé 2 měsíce; při stabilizaci je možné GGT vynechat, kontrolovat zejména ALT
Krevní obraz (absolutní počet a diferenciální rozpočet)	ano	kontrola zpočátku každé 2 měsíce, po půl roce čtvrtletně
Krevní tlak	ano	průběžné kontroly
Těhotenství	zjistit stav	kontraindikace

Teriflunomid blokuje proliferaci v S fázi buněčného dělení, s důsledkem cytostatického efektu na proliferující T- a B-lymfocyty. Tím dojde k terapeutickému ovlivnění patologického zánětlivého procesu u RS (Gold et al., 2011; Wanke et al., 2013; Bar-Or, 2014; Bar-Or et al., 2014; Bayas et al., 2015).

Po perorální aplikaci je teriflunomid ze zažívacího traktu rychle vstřebáván. Jeho biologická dostupnost je téměř 100 %. Více než 99 % se váže na plazmatické proteiny. Prochází enterohepatickým cyklem, vylučuje se žlučí a odchází se stolicí. Biologický poločas je přibližně 19 dní. Proto je v případě potřeby rychlého snížení nutné podat perorálně cholestyramin v dávce 8 g každých 8 hodin po dobu 11 dnů (nebo 4 g každých 8 hodin, pokud není vyšší dávka tolerována). Alternativně je možné, také z důvodu tolerance pacientem, použít aktivní uhlí v dávce 50 g 2krát denně po dobu 11 dnů (Tallantyre et al., 2008; Bayas et al., 2015).

Studie

Teriflunomid byl u RS testován v placebem kontrolovaných studiích TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) a TOWER (Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis).

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie TEMSO zahrnovala 1 086 pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy, studie TOWER 1 169 pacientů. Obě prokázaly signifikantní snížení relativního rizika relapsů při léčbě 14 mg teriflunomidu (TEMSO o 31,5 % a TOWER o 36,3 % vůči placebu) (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014). Studie byly prováděny v jedné z větví také s denní dávkou léčiva 7 mg p.o.

Jiná studie TENERE s aktivním komparátorem IFN-beta1a v dávce 44 mikrogramů s.c. nepřinesla signifikantní rozdíly v účinku, avšak

perorální podávání léčiva bylo pacienty vnímáno výrazně signifikantně lépe ($p=0,0001$) (Vermersch et al., 2014).

Další randomizovaná, dvojitě zaslepená studie TOPIC u pacientů s klinicky izolovaným syndromem s teriflunomidem (v dávce 7 mg a 14 mg) proti placebu ukázala obdobné signifikantní výsledky jako studie TEMSO a TOWER (Miller et al., 2014).

Bezpečnost

Teriflunomid je účinným derivátem leflunomidu, který se používal již dříve (od roku 1998) v léčbě aktivní revmatoidní artritidy, jako tzv. chorobu modifikující antirevmatikum. V registračních klinických studiích pro použití u pacientů s RS nebyly pozorovány žádné jiné nežádoucí účinky, jež by nebyly známy z klinického používání leflunomidu. V rámci nich může častěji docházet k chřipkovitým infekcím, infekcím horních cest dýchacích, k častějším infekcím močového traktu. Může docházet také k reverzibilním prořidnutím vlasů, k průjmům, k nevolnosti, lehkému zvýšení krevního tlaku, vzácně k polyneuropatii. Může však dojít ke zvýšení jaterních enzymů (tabulky 1 a 2) (Paul, et al., 2015; Thon, 2015). Vzhledem k tomu je nutné monitorovat pacienta klinicky a laboratorně v pravidelných a zpočátku častých intervalech (tabulka 2). Krevní tlak je vhodné kontrolovat nejméně v půlročních intervalech. Jaterní testy zpočátku ve 2týdenních intervalech a krevní obraz s odstupem dvou měsíců (tabulka 2). V případě nutnosti je možné urychlit eliminaci léčiva cholestyraminem nebo aktivním uhlím, jak je popsáno výše (viz farmakokinetika). To je významné také v případě těhotenství, hepatotoxicity, případně změny léčby, a platí pro ženy i pro muže, neboť teriflunomid byl v malém množství detekován také v seminální tekutině. Bez použití akcelero-

Obr. 1. Strukturální vzorec teriflunomidu

vaného eliminačního protokolu může trvat až 2 roky, než dojde k odstranění teriflunomidu. Za minimální riziko pro těhotenství je považována plazmatická hladina méně než 0,02 mg/l (Oh et al., 2015). Byla prokázána teratogenita na zvířecích modelech, a to díky studiím s leflunomidem (Brent et al., 2001), přesto u lidí v poslední studii zaměřené na těhotenství nebyl nalezen zvýšený výskyt malformací nebo funkčních abnormalit novorozenců (Kieseier et al., 2014).

Teriflunomid je imunomodulačním lékem řazeným WHO k selektivním imunosupresivním léčivům (ATC Code L04AA31), který se využívá v léčbě autoimunitních chorob. Dochází k poklesu počtu leukocytů i trombocytů. Ve III. fázi studie TEMSO s teriflunomidem a v následné postmarketingové studii se při srovnání s placebem neprojevil signifikantně vyšší výskyt oportunních infekcí nebo těžkých infekcí (O'Connor et al., 2011; Bayas et al., 2015; Oh et al., 2015).

Při podání teriflunomidu s warfarinem klesá INR a monitorování warfarinu je potřeba věnovat zvýšenou pozornost.

Zvýšená pozornost při monitorování případných hematologických nežádoucích účinků je také nezbytná v případě změny léčby na jiné imunoterapeutikum.

Dávkování

V Evropě je pro léčbu RS schválena dávka teriflunomidu 14 mg p.o. denně ve formě tablety. V případě nutnosti terapeutického bolusu glukokortikoidy nebo provedení plazmaferézy je možné v léčbě teriflunomidem pokračovat.

V ČR Rozhodnutím č.j. sukl162297/2014 Státní ústav kontroly léčiv (SÚKL) stanovil:

Teriflunomid je hrazen pro léčbu pacientů s jistou diagnózou atakovitě formy roztroušené sklerózy mozkomíšního v remitentním stadiu choroby, pokud je přítomna vysoká aktivita choroby (2 dokumentované a léčené relapsy za 1 rok) a invalidita nepřesahuje stupeň 4,5 EDSS.

Je nutné věnovat pozornost zdravotní dokumentaci pacienta a pečlivě relapsy dokumentovat z důvodu indikace a úhrady léčby pacienta.

Očkování

Vakcinace inaktivovanými vakcínami je během léčby teriflunomidem možná a účinná. To prokázaly také výsledky studie TERIVA se 128 pacienty s RS, kteří obdrželi vakcínu proti chřipce se sérotypy H1N1, H3N2 a B. Více než 90% pacientů reagovalo postvakcinační protilátkovou odpovědí v dostatečném titru (Bar-Or et al., 2013).

Také další očkovací studie provedená se zdravými dobrovolníky a s neoantigenem, kdy

byla u probandů použita vakcína proti vzteklině, ukázala dostatečnou imunitní odpověď při podání teriflunomidu, i když byla imunitní odpověď snižena ve srovnání s kontrolní skupinou s placebem (Bar-Or et al., 2015).

Závěr

Teriflunomid je imunomodulační léčivo ovlivňující patologické autoimunitní zánětlivé procesy, včetně roztroušené sklerózy.

Díky efektu na dělicí se buňky a ovlivnění de novo syntézy pyrimidinu, významné také při redukci autoreaktivních T-lymfocytů, náleží k dalším léčivům, jejichž užívání bylo povoleno pro terapii pacientů s roztroušenou sklerózou.

Očkování pacientů s roztroušenou sklerózou léčených teriflunomidem neživými vakcínami je bez přerušení léčby možné a vede k dostatečné imunitní odpovědi.

LITERATURA

1. Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2014; 262: 57–65.
2. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, Truffinet P, Benamor M, Chambers S, O'Connor PW. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 81(6): 552–558.
3. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014; 74(6): 659–674.
4. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, Benamor M, Truffinet P, Church M, Menguy-Vacheron F. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2(2): e70. doi: 10.1212/NXI.0000000000000070.
5. Bayas A, Mäurer M. Teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 265–274.
6. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology*. 2001; 63(2): 106–112.
7. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3): 247–256.
8. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*. 2011 Aug; 124(2): 75–84.
9. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*. 2014; 3(2): 133–138.
10. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 977–986.
11. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13): 938–52.
12. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1293–1303.
13. Oh J, O'Connor PW. Established disease-modifying treatments in relapsing-remitting multiplesclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28(3): 220–209.
14. Paul F, Ruprecht K. Aktuelle Immuntherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt*. 2015; 86(8): 1031–1042.
15. Selmi C, Mix E, Zettl UK. A clear look at the neuroimmunology of multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(3): 159–162.
16. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *Int MS J*. 2008; 15(2): 62–68.
17. Thon V. Imunologické aspekty moderní léčby roztroušené sklerózy. *Klinická imunologie a alergologie*. 2015; in press.
18. Vermersch P, Czlönkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014; 20(6): 705–716.
19. Warnke C, Stüve O, Kieseier BC. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(Suppl 1): S90–94.