

Teriflunomid u mladých žen

MUDr. Petra Praksová, Ph.D.

Neurologie Lidická s.r.o., Neurologická klinika LF MU FN Brno

Teriflunomid je lék používaný pro léčbu relaps remitentní roztroušené sklerózy (RR RS). Podává se v tabletě jedenkrát denně. Jeho bezpečnostní profil a účinnost u roztroušené sklerózy (RS) byly ověřeny ve čtyřech klinických studiích a jsou podpořeny 13 lety klinických zkušeností. Lék je pacienty velmi dobře snášen, nežádoucí účinky jsou většinou mírné až středně těžké. Článek poukazuje na data důležitá pro klinickou praxi zejména se zaměřením na léčbu mladých žen, která je nutné brát v úvahu před zahájením a v průběhu léčby teriflunomidem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, teriflunomid, mladé ženy, těhotenství, urychlená eliminace.

Teriflunomide in young women

Teriflunomide is medicine used for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. It is administered as oral tablet once daily. Its safety profile and effectiveness were verified in four clinical trials and is supported with 13 years of clinical experience. Medicine is well tolerated by patients, adverse effects are mostly mild to moderate. This article shows on important data for clinical practice especially focused on treatment of young women, that are necessary to consider before and during treatment with teriflunomide.

Key words: multiple sclerosis, teriflunomide, young women, pregnancy, accelerated elimination.

Úvod

Teriflunomid je první perorální lék, který je možné použít v rámci léčby první linie u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) v České republice. Lék lze předepsat již po prvních příznacích RS u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) nebo u pacientů v remitentně-relabujícím stadiu onemocnění (RR RS), u kterých v posledním roce proběhly dvě léčené ataky a invalidita nepřesahuje stupeň EDSS 4,5 (tj. schopnost samostatné chůze na minimální vzdálenost 300 m). Výhodou léku je jeho perorální podávání, protože všechny ostatní léky první linie pro RS jsou podávány subkutánně nebo intramuskulárně. Další předností je jeho dávkování jednou denně v dávce 14 mg a možnost užít tabletu kdykoliv nezávisle na jídle a dále i skutečnost, že není nutná titrace dávky. Lék je tak pacienty velmi dobře snášen.

Teriflunomid byl schválen v Evropské unii pro léčbu pacientů s RS od srpna 2013 (EMA, 2013). Jedná se o aktivní metabolit leflunomidu, který je

již od roku 1999 schválen k léčbě dospělých pacientů s revmatoidní artritidou (RA) (SPC Arava). Dlouholeté zkušenosti s leflunomidem tak přinesly důležité bezpečnostní informace i pro užívání teriflunomidu, tyto údaje jsou zahrnuty i do SPC. Je však nutné si uvědomit, že leflunomid je podáván u pacientů s RA, kteří mají často řadu přidružených onemocnění a dále i to, že při metabolismu leflunomidu nevzniká jen teriflunomid, ale také další metabolity, které tak mohou ovlivňovat bezpečnostní profil specifický pro leflunomid (Chan et al., 2016). Tyto letité zkušenosti s léčbou leflunomidem u RA jsou však nespornou výhodou i pro bezpečnost pacientů s RS léčených teriflunomidem.

Mechanismus účinku teriflunomidu je dán jeho vlivem na rychle se dělící lymfocyty. Teriflunomid selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotát-dehydrogenázu (DHO-DH), který je potřebný pro syntézu pyrimidinu de novo (Bar-Or et al., 2014). Lék tedy tímto prostřednictvím redukuje proliferaci aktivovaných B a T lymfocytů,

kteří syntézu pyrimidinu potřebují k růstu. Klidové lymfocyty využívají k pokrytí své potřeby pyrimidinu záchrannou cestu, kterou teriflunomid neovlivňuje, čímž jsou tyto buňky imunitního systému zachovány pro imunitní dohled. Přesný mechanismus účinku v rámci RS není zcela znám, je však založen na snížení počtu lymfocytů.

Klinické studie s teriflunomidem

Bezpečnost a účinnost teriflunomidu u RS byla ověřena ve čtyřech klinických studiích. Jednalo se o placebem kontrolované studie TEMSO s 1 088 pacienty, TOWER s 1 169 pacienty a studii TOPIC s 618 pacienty s CIS, dále o studii TENERE, kde byla účinnost teriflunomidu srovnávána se subkutánním interferonem beta u 324 pacientů (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014; Miller et al., 2014; Vermersch et al., 2014). Ve všech těchto studiích byla potvrzena účinnost léku s významným snížením ročního výskytu relapsů (ARR) o 31,5 % u studie

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Praksová, Ph.D., praksova@neurologie-lidicka.cz
Neurologie Lidická, s.r.o., Lidická 24, 602 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(6): 436–439

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 11. 11. 2018

TEMSo, o 36 % u studie TOWER (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014). Snížené bylo i riziko progresu disability a to o 30 % u studie TEMSo a o 32 % u studie TOWER v porovnání s placebem (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014). U pacientů s CIS bylo prokázáno snížení rizika druhého relapsu o 43 % v porovnání s placebem ve studii TOPIC (Miller et al., 2014). Při srovnání účinnosti teriflunomidu a subkutánního interferonu beta ve studii TENERE nebyl zjištěn žádný rozdíl u sledovaného ukazatele, kterým byla doba do selhání léčby definovaného jako potvrzený relaps nebo trvalé vysazení léčby (Vermersch et al., 2014). Celkově byli pacienti více spokojeni s léčbou a udávali méně únavy u teriflunomidu než u interferonu beta (Vermersch et al., 2014).

Nejčastější nežádoucí účinky sledované v klinických studiích u $\geq 10\%$ pacientů léčených teriflunomidem zahrnovaly průjem, nauzeu, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a řídnutí vlasů (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014). Tyto účinky byly většinou mírné až střední intenzity, měly přechodný charakter a pouze zřídka vedly k přerušení léčby (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014).

Nebyl zaznamenán vyšší výskyt závažných infekcí v porovnání s placebem. Na další méně časté nežádoucí účinky upozorňuje SPC.

Teriflunomid a těhotenství

Zvířecí studie potvrdily embryotoxicitu a teratogenitu teriflunomidu u potkanů a králíků. U myši, křečků a potkanů exponovaných teriflunomidu se nepotvrdila mutagenita in vitro ani klastogenní účinky in vivo (Davenport et al., 2013). Studie na zvířatech nepozorovaly nežádoucí efekt teriflunomidu na fertilitu (Kieseier et Benamor, 2014). Teriflunomid vykazuje vyšší afinitu k potkaní DHO-DH než k lidské DHO-DH a tato vyšší senzitivita tak může objasnit, proč obdobná plazmatická koncentrace teriflunomidu je teratogenní pro potkany, ale není teratogenní pro člověka (Davenport et al., 2013).

Do 5/2016 bylo hlášeno 231 případů těhotenství u žen užívajících teriflunomid nebo těch, které otěhotněly do dvou let od vysazení teriflunomidu (Vukusic, 2017). Z tohoto celkového počtu případů je znám výsledek těhotenství u 129 případů. Z těchto 129 případů těhotenství se narodilo 54 živých dětí (Vukusic, 2017). Byly reportovány tři případy strukturálních abnormalit u dětí matek exponovaných teriflunomidu. Jednalo se

o defekt ledvinné pánvičky a ureteru, kongenitální hydrocefalus a cystický hygrom detekovaný již prenatálně ultrazvukem (Vukusic, 2017). Celkové procento malformací plodu po expozici teriflunomidem u známých výsledků těhotenství bylo 3,7 % (Vukusic, 2017). V obecné populaci se průměrné procento fetálních malformací pohybuje kolem 3–7 % (Queisser-Luft et al., 2002).

Počty spontánních potratů mezi ženami užívajícími teriflunomid byly obdobné jako v běžné populaci (Vukusic, 2017). V klinické praxi je teriflunomid kontraindikován u těhotných či kojících žen a žen v reprodukčním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci a následně i po vysazení léčby do té doby, dokud neklesnou plazmatické koncentrace léku pod bezpečnou hodnotu 0,02 mg/l. Při opakovaně potvrzené plazmatické koncentraci teriflunomidu nižší než 0,02 mg/l se neočekává žádné nežádoucí riziko pro plod (Kieseier et Benamor, 2014).

Odhadovaná plazmatická expozice teriflunomidu u žen partnerů užívajících teriflunomid, který by mohl přestoupit ze semenné plazmy, je odhadovaná 100násobně nižší než po přímém užití 14 mg dávky teriflunomidu (Kieseier et Benamor, 2014).

Možnosti urychlené eliminace teriflunomidu

Teriflunomid je z plazmy eliminován pomalu, průměrně trvá osm měsíců, než je dosaženo plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l, vzhledem k individuálním rozdílům může přirozená eliminace trvat až dva roky (Kieseier et Benamor, 2014). Teriflunomid se vylučuje gastrointestinálním traktem a prochází enterohepatálním oběhem, postup urychlené eliminace přeruší reabsorpci teriflunomidu na úrovni střeva (Chan et al., 2016).

Ke zrychlené eliminaci se používá postup, kdy se během 11 dní podává 8 g nebo při horší toleranci 4 g cholestyraminu 3x denně nebo lze použít aktivní uhlí v dávce 50 g 2x denně také po dobu 11 dní (Tallantyre et al., 2008). Následně po tomto procesu urychlené eliminace se odebírají dva vzorky krve s odstupem 14 dní (12. den a 26. den od zahájení procesu urychlené eliminace) k ověření účinnosti eliminace, kdy je nutné, aby naměřená plazmatická koncentrace byla $<0,02$ mg/l. Pokud není dosaženo této hodnoty, nebyla eliminace úspěšná a je nutné celý proces zopakovat.

Je třeba upozornit, že pacientky užívající perorální antikoncepci by měly při urychlené eliminaci používat alternativní metodu antikoncepce,

protože cholestyramin i aktivní uhlí mohou negativně ovlivňovat absorpci estrogenů a gestagenů (SPC Aubagio).

Vyšetření doporučované před zahájením léčby teriflunomidem

Před zahájením léčby je nutné s pacientem probrat veškeré léčebné alternativy včetně cesty podání léků, jejich terapeutický efekt, ale i nežádoucí účinky. V případě teriflunomidu je pak zejména nutné upozornit na jeho teratogenitu a nutnost monitorace krevního obrazu a jaterních testů v průběhu prvního půl roku léčby.

Před léčbou teriflunomidem je třeba vyšetřit hodnoty jaterních enzymů (zejména ALT), úplný krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a počtu krevních destiček, zkontrolovat hodnoty krevního tlaku. U pacientů, kteří požívají ve větší míře alkohol, lze tento přípravek používat jen se zvýšenou opatrností.

Dále je nutné vyloučit pacienty kontraindikované k této léčbě a to pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C), těhotné a kojící ženy a ženy ve fertilním věku neužívající spolehlivou antikoncepci, pacienty se závažnými imuno-deficitními stavy (např. AIDS), pacienty se závažnou aktivní infekcí až do vyléčení (např. TBC), závažnou poruchou funkce ledvin podstupujících dialýzu a závažnou hypoproteinemii např. nefrotickým syndromem (SPC Aubagio). Závažnou hypoproteinemii je nutné vyloučit proto, že se lék vysoce váže na plazmatické bílkoviny a v případě nedostatku plazmatických bílkovin by tak byl pacient vystaven vysokým koncentracím léku (Chan et al., 2016).

Vyšetření v průběhu léčby teriflunomidem

Během léčby teriflunomidem je nutné sledovat hodnoty jaterních enzymů každé dva týdny v průběhu prvních šesti měsíců léčby a následně každých osm týdnů. Při zvýšení ALT nad dvojnásobek se doporučuje monitorace každý týden. Při potvrzeném zvýšení jaterních enzymů nad trojnásobek ULN se doporučuje zvážit vysazení léčby (Comi et al., 2016).

Dále je nutné v průběhu užívání teriflunomidu sledovat krevní obraz s diferenciálním rozpočtem dle klinických známek a případných příznaků nežádoucích účinků. V případě vzácného útlumu kostní dřeně je nutné zvážit zrychlenou eliminaci léku (Miller et al., 2014).

Je nutné monitorovat hodnoty krevního tlaku a jeho případné zvýšení řešit antihypertenzivou (O'Connor et al., 2011).

Je důležité sledovat výskyt infekcí a v případě závažné infekce přerušit léčbu a zvážit zrychlenou eliminaci léku (O'Connor et al., 2011).

V průběhu léčby se nesmí pacient očkovat živými atenuovanými vakcínami (Cahill et al., 2010).

Mimo jiné se musí hlídat i výskyt závažných kožních reakcí a léčbu ihned přerušit a provést zrychlenou eliminaci.

Stejný postup se zrychlenou eliminací je doporučen i v případě plánování těhotenství či v případě neočekávaného neplánovaného těhotenství.

Závěr

Při rozhodování o vhodnosti nasazení teriflunomidu u mladých žen, musíme brát v úvahu, že vzhledem k reprodukční toxicitě nesmí být lék podáván těhotným nebo kojícím ženám a dále ženám v reprodukčním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci a které plánují těho-

tenství. I přes toto omezení máme možnost tento lék mladým ženám podávat a to zejména těm, které již neplánují graviditu či které plánují otěhotnět v pozdější době. Pro tyto případy máme k dispozici urychlenou eliminaci léku, kdy již po 26 dnech od zahájení urychlené eliminace můžeme mít laboratorně potvrzené, že eliminace léku proběhla úspěšně a případné těhotenství je bezpečné. Díky těmto možnostem je možné teriflunomid efektivně využít i pro léčbu mladých pacientek s CIS či RR RS.

LITERATURA

1. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wien-dl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014; 74(6): 659–674.
2. Cahill JF, Izzo A, Garg N. Immunization in patients with multiple sclerosis. *Neurological Bulletin* 2010; 2: 17–21.
3. Comi G, Freedman MS, Kappos L, et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 97–104.
4. 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 Mar; 13(3): 247–256.
5. Davenport L, Czich A, Turpault S. Teriflunomide: no effects on sperm DNA. *Mult. Scler. J.* 2013; 19: P1187.
6. EMA approval of Aubagio, dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002514/WC500144913.pdf.
7. Chan A, de Seze J, Comabella M. Teriflunomide in patients with relapsing–remitting forms of multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2016; 30: 41–51.
8. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*. 2014 Nov 20; 3(2): 133–138.
9. 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 Oct; 13(10): 977–986.
10. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS for the TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
11. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefel K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998). *Arch Gynecol Obstet*. 2002 Jul; 266(3): 163–167.
12. Souhrn údajů o přípravku Arava, dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf
13. Souhrn údajů o přípravku Aubagio, dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf.
14. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *International MS Journal/MS Forum*. 2008; 15(2): 62–68.
15. Vermersch P, Czlonkowska 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.
16. Vukusic S. Pregnancy outcomes in patients with MS treated with teriflunomide: clinical study and post-marketing data. *ECTRIMS* 2017. Oct 27; oral presentation 205.