

Léčba roztroušené sklerózy přípravkem 1. linie a těhotenství

MUDr. Mgr. Matouš Rous, MUDr. Zuzana Rous, Ph.D.

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Teriflunomid je léčivý preparát pro léčbu roztroušené sklerózy jako jedna z možností terapie 1. linie. Dle studií na zvířatech má teratogenní a embryotoxický potenciál. Data o užívání v těhotenství u žen jsou omezená a jeho užívání v graviditě je kontraindikováno. Článek se zabývá problematikou gravidity během expozice teriflunomidem.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, teriflunomid, těhotenství.

Treatment of multiple sclerosis with first-line therapy and pregnancy

Teriflunomide is a disease modifying drug for treatment in multiple sclerosis as one of the options for first-line therapy. It has teratogenic and embryotoxic potential according to animal studies. The data on pregnancy use in women are limited and its use in pregnancy is contraindicated. However, there are cases where women have taken teriflunomide during conception and pregnancy.

Key words: multiple sclerosis, teriflunomide, pregnancy.

Úvod

Teriflunomid je lékem první linie k léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Dle úhradové vyhlášky je určený pro léčbu pacientů s první demyelinizační příhodou, která byla natolik závažná, že si vyžádala léčbu intravenózními kortikoidy, a pro léčbu pacientů s jistou diagnózou relaps-remitentní formy RS při vysoké aktivitě choroby (dva dokumentované a léčené relapsy za jeden rok). Další podmínka úhrady této terapie je daná hodnotou Expanded Disability Status Scale (EDSS), která při zahájení terapie nesmí přesáhnout hodnotu 4,5. EDSS je škála určující postižení nervového systému na základě hodnocení jednotlivých funkčních systémů (Dufek, 2011). Při hodnotě EDSS 4,5 musí být pacient schopen ujit bez opory a odpočinku 300 metrů. Dle úhradových kritérií je léčba ukončená při neefektivitě, to znamená při výskytu dvou těžkých relapsů za rok nebo při zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců nebo při ztrátě schopnosti chůze. Při výskytu nežádoucích účinků nebo při intoleranci terapie

je možné převést léčbu na jiný léčivý přípravek (LP) první linie (www.sukl.cz).

Teriflunomid selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotát dehydrogenázu, který je důležitý pro syntézu pyrimidinu de novo. Inhibicí enzymu tedy dochází ke snížení proliferace rychle se dělících buněk, mezi které patří i aktivované T a B lymfocyty u RS. Účinek teriflunomidu byl prvně zkoumán na zvířecích modelech, u kterých došlo ke snížení infiltrace centrálního nervového systému (CNS) lymfocyty, k redukci ztráty axonů a ke snížení progresu neurologického deficitu (Bar-Or et al., 2014). Následovaly klinické studie zabývající se účinností teriflunomidu u pacientů s RS. Proběhly tři velké studie, a to TEMSO a TOWER u pacientů s relaps-remitentní RS (RR RS) a studie TOPIC u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS). Do studie TEMSO a TOWER bylo zařazených více jak 2000 pacientů, do studie TOPIC přes 600 pacientů. Ve všech třech studiích byli pacienti randomizováni do třech skupin. První skupina užívala terifluno-

mid v dávce 7 mg denně, druhá v dávce 14 mg denně a třetí skupina užívala placebo. Ve studiích TOWER a TEMSO byla prokázána účinnost teriflunomidu na snížení počtu relapsů za rok v porovnání s placebem, ve studii TOPIC bylo prokázáno snížení výskytu dalšího relapsu RS v porovnání s placebem. Dále byl prokázán příznivý vliv na snížení progresu disability a na magneticko-rezonanční parametry. Příznivějších výsledků dosáhla skupina užívací teriflunomid v dávce 14 mg v porovnání se skupinou pacientů užívacích teriflunomod v dávce 7 mg (Miller et al., 2012; Confavreux et al., 2014; Miller et al., 2014).

Praktické aspekty terapie teriflunomidem

Léčivý přípravek Aubagio je jediný perorální přípravek první linie a má srovnatelnou účinnost s jinými preparáty této linie. Výhodou je, že se jedná o perorální preparát užívaný jedenkrát denně. Při jeho užívání není nutná úprava jídelníčku a nejsou nutná žádná speciální opatření při uchování



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Mgr. Matouš Rous, mrrous@email.cz

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 60–62

Článek přijat redakcí: 11. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 12. 2019

nebo transportu, což je výhoda pro pacienty, kteří často cestují. Před nasazením terapie i během léčby je nutná pečlivá monitorace, a to měření krevního tlaku (TK), kompletní rozbor krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a odběry jaterních enzymů. Během prvních šesti měsíců od nasazení je nutná kontrola TK a odběry jaterních enzymů každé dva týdny. Dle zkušenosti z praxe jsou z nežádoucích účinků nejčastější elevace alanin-aminotransferázy (ALT), nauzea, průjem, vypadávání nebo změna kvality vlasů a bolesti hlavy. Výskyt těchto nežádoucích účinků jako nejčastějších byl potvrzen i analýzou dat ze studií (Comi et al., 2016). Dle zkušeností jsou tyto nežádoucí účinky ve většině případů mírné a reverzibilní a do půl roku od zahájení terapie dochází u většiny pacientů k normalizaci ALT, kvalita vlasů se obnoví a gastrointestinální potíže regredují. Stran možné elevace TK je nutná opatrnost hlavně při nasazování LP Aubagio u pacientů s arteriální hypertenzí.

Teriflunomid ve vztahu k fertilitě a těhotenství

Vzhledem k tomu, že RS je nejčastěji diagnostikovaná v produktivním a fertilním věku pacientů, je nutné při nasazování DMD (Disease Modifying Drugs, tj. léky modifikující průběh onemocnění) terapie probrat s pacienty veškeré úskalí dané léčby vzhledem k možné graviditě pacientky nebo partnerky pacienta. Dle platného SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/teriflunomid-epar-product-information_cs.pdf) je užívání LP Aubagio v těhotenství kontraindikováno pro svůj teratogenní potenciál. Embryotoxický a teratogenní potenciál u teriflunomidu byl zjištěn na zvířatech. Dle zjištění je ale inhibice dihydroorotát dehydrogenázy u potkanů výrazně vyšší než u lidí a antiproliferativní účinek teriflunomidu je cca 145x větší u potkanů než u člověka. Potkani jsou tedy mnohem senzitivnější na teriflunomid ve srovnání s člověkem (Davenport et al., 2015; Ullrich et al., 2001).

Teriflunomid se z plazmy eliminuje pomalu, průměrná doba eliminace je osm měsíců, ale u některých pacientů může trvat i dva roky. V případě plánované gravidity nebo potvrzeného těhotenství nebo z jiných důvodů je možné použít metodu zrychlené eliminace pomocí cholestyraminu užívaného v dávce 8 g třikrát denně po dobu 11 dnů nebo pomocí aktivního

uhlí v dávce 50 g každých 12 hodin po dobu 11 dnů. Pak je nutné provést kontrolu hladin teriflunomidu dvěma samostatnými testy v intervalu alespoň 14 dnů a po prvním dosažení plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l je nutné počkat jeden a půl měsíce a až poté se lze pokoušet o otěhotnění (SPC). Ženy ve fertilním věku jsou informované, že při nasazení a během léčby musí užívat účinnou antikoncepci.

Kazuistika

Kazuistika uvádí případ 34leté ženy, která otěhotněla během terapie teriflunomidem. Před diagnózou RS se pacientka s ničím neléčila, nebyla sledovaná pro žádná onemocnění. V rodině pacientky se nevyskytovala žádná neurologická zátěž. Pacientka měla dvě děti, jedno narozené v roce 2007 a druhé v roce 2009, obě děti prospívají a jsou zdravé. V roce 2008 pacientka překonala spontánní potrat.

První potíže kompatibilní s RS se u pacientky vyskytly v říjnu 2010, kdy bylo vysloveno podezření na retrobulbární neuritidu pravého oka. Byla doplněna paraklinická vyšetření, a to vizuální evokované potenciály (VEP) s nálezem demyelinizačního postižení pravého optického nervu a magnetická rezonance (MR) mozku a krční míchy s nálezem demyelinizačních ložisek, které svým charakterem a rozložením imponovaly jako postižení při RS. Dále bylo doplněno likvorologické vyšetření, jehož výsledky také podporovaly diagnózu autoimunitního postižení. Pacientka byla přeléčena methyprednisolonem intravenózně (i.v.) v celkové dávce 5 g, po přeléčení došlo k regresi neurologického deficitu. U pacientky byla stanovena diagnóza klinicky izolovaného syndromu (CIS) a v prosinci 2010 byla zařazena do studie TOPIC. Účastníci studie byla do února 2015. Během celé doby byla pacientka klinicky stabilní, bez rozvoje dalšího relapsu onemocnění, EDSS při zahájení studie i při ukončení studie bylo 1,5. Po uvedení LP Aubagio na trh byla pacientka od února 2015 léčená tímto přípravkem nadále. Pacientka docházela na pravidelné kontroly. V únoru 2016 se ale pacientka na pravidelnou kontrolu nedostavila, pacientka se jenom dostavila k vyzvednutí medikace v neplánovaný termín, klinickou kontrolu neabsolvovala. Ke klinické kontrole se dostavila až v prosinci 2016, kdy oznámila, že je v 15. týdnu těhotenství. Pacientka uvedla, že užívala teriflunomid do srpna 2016, tedy přibližně do doby početí, bez použití eliminační metody cholestyraminem

nebo aktivním uhlím. Pacientka absolvovala gynekologické vyšetření, při kterém byla potvrzená vícecetná gravidita, pacientka čekala dvojčata. První i druhý gynekologický screening byl v normě, bez podezření na vrozenou vývojovou vadu. Poslední neurologická kontrola před porodem byla u pacientky provedena v 36. týdnu těhotenství, klinický stav byl stabilní. V 38. týdnu těhotenství v květnu 2017 pacientka porodila dvojčata plánovaným císařským řezem. Císařský řez byl indikován gynekologem vzhledem k mnohočetnému těhotenství. Obě děti byly zdravé, nebyla jim zjištěna žádná malformace, kojené byly pět týdnů. K další kontrole přišla pacientka až v září 2017, kdy vyvinula relaps s lehkou levostrannou hemiparézou, byla přeléčena i.v. methyprednisolonem v celkové dávce 5 g, načež došlo k regresi neurologického deficitu. V říjnu 2017 byla u pacientky znovu zahájena terapie teriflunomidem. Pacientka měla plánovanou i kontrolní MR, na kterou se ale nedostavila. K dalšímu termínu MR se pacientka dostavila, ale vzhledem k nově zjištěné klaustrofobii nebylo vyšetření dokončeno. V lednu 2018 vyvinula další lehký relaps s levostrannými hemihypesteziemi, opět byla přeléčena i.v. methyprednisolonem s efektem. Pacientka prodělala dva relapsy během půlroku, ale vzhledem k tomu, že jenom jeden z těchto relapsů byl při léčbě teriflunomidem, pacientka nebyla indikována k eskalaci terapie. Pacientka se k další kontrole dostavila v dubnu 2018, kdy uvedla, že v mezidobí podstoupila na vlastní žádost umělé přerušení těhotenství v 7. týdnu gravidity, léčba teriflunomidem přerušena nebyla. Pacientka dosud pokračuje v terapii teriflunomidem, je klinicky stabilní (EDSS t.č. je 2,0), s léčbou je pacientka spokojená. Dvojčata prospívají, jsou zdravá. Aktuálně má pacientka plánovanou kontrolní MR mozku a krční míchy.

Diskuze

Data ze studií o podávání jakýchkoli DMD preparátů těhotným pacientkám a jejich vlivu na plod a průběh těhotenství jsou omezená, protože těhotné pacientky do studií obecně nevstupují a během studie by pacientky měly užívat účinnou antikoncepci. V klinické praxi jsou zase s pacientkami probrány možnosti terapie, při které mohou bez obav otěhotnět, a naopak možnosti terapie, při které je nutné užívat účinnou antikoncepci. Některé z DMD preparátů představují zvýšené riziko potratů, jiné mají teratogenní potenciál nebo mohou způsobit například změny krevního obrazu

Obr. 1. Známé výsledky těhotenství pacientek exponovaných teriflunomidem (podle Vukusic et al., 2019)

u novorozenců (Alroughani et al., 2016). I přes tato doporučení se vyskytnou pacientky ve studiích i klinické praxi, které doporučení nedodržují.

Recentní práce Vukusic et al. (2019) analyzuje data pacientek, které byly během početí nebo gravidity exponované teriflunomidem. Dle této práce bylo celkem 437 potvrzených gravidit u pacientek exponovaných teriflunomidem a z toho 222 se známým výsledkem (161 prospektivních a 61 retrospektivních těhotenství). Do práce byly zahrnuty pacientky ze studií i z klinické praxe po uvedení teriflunomidu na trh. Průměrná expozice teriflunomidem byla u pacientek z klinických studií do 2,8 týdne gravidity a u pacientek ve skupině po uvedení na trh do 7,7 týdne gravidity. Týden gravidity se počítal od poslední menstruace. Z 222 známých výsledků porodů bylo 107 živě narozených dětí, 63 umělých přerušení, 47 spontánních potratů, 3 mimoděložní těhotenství, 1 narození mrtvého dítěte a 1 smrt matky (obrázek 1). Ze 107

živě narozených dětí byly dokumentovány čtyři vrozené vývojové vady a z toho jedna závažná. Jednalo se o ureteropyeloektázii. Matka byla kuřačka, v minulosti podstoupila třikrát umělé přerušení těhotenství a jedenkrát spontánní potrat, teriflunomid užívala do 6. týdne těhotenství a následně absolvovala eliminaci. Dítě s vývojovou vadou bylo z dvojčat, u obou byla již prenatalně diagnostikována vývojová a růstová retardace a perinatálně došlo k hypoxickému poškození mozku s hemoragiemi periventrikulárně a subependymálně. Po 17 dnech hospitalizace byly propuštěné do domácí péče. Další tři vývojové vady (kongenitální hydrocefalus, defekt komorového septa a malformace palce prave nohy) nevyžadovaly další péči. Důležité je, že po porovnání dat pacientek exponovaných teriflunomidem během těhotenství s daty zdravé populace nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Otázkou každodenní praxe je, jestli mohou partnerky mužů léčených teriflunomidem otěhot-

nět. Davenportem et al. (2013) byly na mezinárodním kongresu ECTRIMS (The European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis) prezentované výsledky vlivu teriflunomidu na spermatogenezi a fertilitu u mužů. V této práci byly sděleny výsledky z preklinických studií na zvířatech, kdy nebyl prokázán negativní efekt na motilitu spermií a došlo jenom k minimální redukci počtu spermií při užívání vysokých dávek teriflunomidu. Dále byla prezentována i data již narozených dětí pacientů léčených teriflunomidem. U 12 dětí narozených ženám partnerů léčených teriflunomidem nebyly zjištěny žádné metabolické ani strukturální defekty. Další práci, která se zabývá mužskými pacienty, je práce vycházející z Dánského registru. Dle této práce bylo 18 pacientů léčených teriflunomidem, když počali s partnerkou dítě. Z těchto 18 dětí se 17 narodilo po 37. týdnu těhotenství a jedno mezi 33.–36. týdnem těhotenství. Byla zaznamenána jedna kongenitální malformace a to plagiocefalie. Tato data jsou porovnatelná se zdravou populací (Andersen et al., 2018).

Závěr

Podávání přípravku Aubagio je v těhotenství kontraindikováno, i když zatím dostupná data ukazují, že nejsou rozdíly stran potratů a vrozených vad v porovnání se zdravou populací. Dle našich zkušeností ze studií i po uvedení LP Aubagio na trh je teriflunomid vhodný k léčbě RS všech věkových kategorií při dodržování bezpečnostních opatření. Obecně je dobře tolerován, a pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, pak jsou ve většině případů mírné.

LITERATURA

1. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, Sahraian M, Alsharoqi I, AlTahan A, Daif A, Dahdaleh M, Deleu D, Fernandez O, Grigoriadis N, Inshasi J, Karabudak R, Taha K, Totolyan N, Yamout BI, Zakaria M, Bohlega S. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Mult Scler Int.* 2016; 2016: 1034912. doi: 10.1155/2016/1034912. Epub 2016 Dec 18.
2. Andersen JB, Moberg JY, Spelman T, Magyari M. Pregnancy Outcomes in Men and Women Treated With Teriflunomide. A Population-Based Nationwide Danish Register Study. *Front Immunol.* 2018; 9: 2706. doi: 10.3389/fimmu.2018.02706. eCollection 2018.
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): 659–74. doi: 10.1007/s40265-014-0212-x.
4. Cofavreux 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): 247–56. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9. Epub 2014 Jan 23.
5. Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Miller AE, Wolinsky JS, O'Connor PW, Benamor M, Dukovic D, Truffinet P, Leist TP. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 5: 97–104. doi: 10.1016/j.msard.2015.11.006. Epub 2015 Nov 10.
6. Davenport L, Edling A, Finn P, Truffinet P, Cavalier S. Teriflunomide mechanism of action: linking species' sensitivities to pregnancy outcomes. Poster (P1033) presented at ECTRIMS 2015, 7–10 October, Barcelona, Spain. References from that poster.
7. Davenport L, Czich A, Turpault S. Teriflunomide: No Effects on Sperm DNA. Poster (P1187) presented at ECTRIMS 2013, 2–5 October, Copenhagen, Denmark. References from that presentation.
8. Dufek M. Roztroušená skleróza – EDSS (Expanded Disability Status Scale), tzv. Kurtzkeho škála. *Neurol. praxi* 2011; 12.
9. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, D'Castro L, Comi G, Freedman MS; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSo) of oral teriflunomide in relapsing mul-

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): 977–86. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7. Epub 2014 Sep 2.
11. Ullrich A, Knecht W, Fries M, Löffler M. Recombinant expression of N-terminal truncated mutants of the membrane bound mouse, rat and human flavoenzyme dihydroorotate dehydrogenase. A versatile tool to rate inhibitor effects? *Eur J Biochem.* 2001; 268(6): 1861–8.
12. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, Purvis A, Poole EM, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler.* 2019; 10: 1352458519843055. doi: 10.1177/1352458519843055.
13. (SPC): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_cs.pdf.