

Procedura przyśpieszonej eliminacji teriflunomidu — w jakich przypadkach i jak poprawnie przeprowadzić



dr n. med. Stanisław Rusek

Oddział Neurologii i Udarów Mózgu,
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera sp. z o.o. w Krakowie

Obecnie w leczeniu stwardnienia rozsianego stosowane jest około 19 leków zarówno o umiarkowanej jak i wysokiej aktywności (HETs, *high efficacy therapies*).

Decyzja o zmianie terapii powinna być omówiona przez lekarza z pacjentem, powinna uwzględniać zarówno aktywność choroby, historię leczenia, jak i preferencje chorego.

Powody zmiany terapii mogą być następujące:

- 1) brak stabilizacji choroby na dotychczasowym leczeniu (zarówno aktywność kliniczna — rzuty, progresja niepełnosprawności, jak i rezonansowa — pojawianie się nowych/wzmacniających się po podaniu kontrastu zmian demielinizacyjnych bądź ich powiększanie),
- 2) pojawienie się chorób współistniejących,
- 3) przejście choroby w postać wtórnie postępującą (SPSM, *secondary progressive sclerosis multiple*),
- 4) brak tolerancji dotychczasowego leczenia i objawy niepożądane dotychczasowej terapii,
- 5) planowanie rodziny,
- 6) brak przestrzegania zleceń,
- 7) przyczyny psychospołeczne.

Ad. 1. W przypadku stosowania leków o umiarkowanej skuteczności zmianę na lek o wyższej aktywności może dyktować: pojawienie się rzutów choroby, ale także nowych ognisk gadolino-dodatnich (Gd+ w czasach T1) i/lub ognisk w sekwencjach T2-zależnych w badaniu rezonansem magnetycznym (MR, *magnetic resonance*).

W przypadku, gdy aktywność pojawia się w trakcie leczenia lekiem o wysokiej skuteczności, należy rozważyć zmianę na lek o wysokiej skuteczności o innym mechanizmie działania.

Ad. 2. Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą trwającą całe życie. U części pacjentów mogą pojawić się choroby układu krążenia, metaboliczne czy onkologiczne, co może być przyczyną konieczności zmiany dotychczasowego leczenia.

Ad. 3. U większości pacjentów po kilkunastu bądź kilkudziesięciu latach postać rzutowo-remisyjna ulegnie konwersji do postaci SP. Obecnie w programie lekowym NFZ istnieje możliwość leczenia aktywnych postaci SPSM (siponimod, interferon β -1b), poza programem znajduje też czasem miejsce mitoksantron.

Ad. 4. W przypadku pojawienia się objawów niepożądanych, zarówno klinicznych (np. ból głowy, objawy gastryczne, zaczerwienienie skóry), jak i laboratoryjnych, w pierwszej kolejności powinno się wdrożyć leczenie objawowe bądź czasową modyfikację dawki. W przypadku braku poprawy zaleca się zmienić na lek o innym mechanizmie działania. Podobnie w przypadku znaczących odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych (np. podwyższone poziomy enzymów wątrobowych, limfopenia, leukopenia), jeżeli utrzymują się i nie ulegają wyrównaniu pomimo modyfikacji dawki, powinny skłonić do zmiany na lek o innym mechanizmie.

Ad. 5. Planowanie rodziny jest ważnym czynnikiem w wyborze leku, należy uwzględnić okresy połowicznego rozkładu leków, a także ewentualne skutki ich działania. Obecnie przyjmuje się, że bezpiecznymi lekami w tym okresie są β -interferony i octan glatirameru. Przy wysokiej aktywności choroby do rozważenia jest utrzymanie leczenia natalizumabem.

Ad. 6. Brak przestrzegania zaleceń, częstość przyjmowania leków i konieczność wykonywania monitorujących badań laboratoryjnych również mogą być przyczyną zmiany terapii na lek, który pozwoli utrzymać adekwatny schemat leczenia.

Ad. 7. Prowadzący lekarz zawsze powinien brać pod uwagę stosunek pacjenta do określonej terapii, który może wynikać z różnych czynników psychospołecznych.

Teriflunomid ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji (około 19 dni), dlatego po odstawieniu leku może upłynąć od 8 miesięcy do 2 lat zanim lek osiągnie niewykrywalne stężenie we krwi ($< 0,02$ mg/l). Dlatego w niektórych przypadkach istnieje konieczność przyspieszonej eliminacji leku. Eliminacja teriflunomidu z krążenia może być przyspieszona po podaniu cholestyraminy lub węgla aktywowanego, przypuszczalnie wskutek przerwania procesów wchłaniania zwrotnego na poziomie jelit. Stężenia teriflunomidu mierzone podczas 11-dniowej procedury mającej na celu przyspieszenie jego eliminacji (przy użyciu 8 g cholestyraminy trzy razy na dobę, 4 g cholestyraminy trzy razy na dobę lub 50 g węgla aktywowanego dwa razy na dobę) po przerwaniu stosowania wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina wykazała szybsze działanie od węgla aktywowanego. Po przerwaniu stosowania teriflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę stężenie teriflunomidu w osoczu zmniejsza się o 52% na koniec 1. doby, o 91% na koniec 3. doby, o 99,2% na koniec 7. doby i o 99,9% po upływie 11. doby. Wybór pomiędzy tymi trzema procedurami eliminacji powinien zależeć od tolerancji pacjenta. Jeżeli cholestyramina w dawce

8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę. Można także zastosować węgiel aktywowany, przy czym nie musi to być kolejnych 11 dni, chyba że wystąpiła potrzeba szybkiego zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu.

Zarówno cholestyramina jak i węgiel aktywowany mogą wpłynąć na wchłanianie estrogenów i progestagenów w czasie przyspieszonej eliminacji, w związku z czym skuteczność leków antykoncepcyjnych może być wówczas niewystarczająca. Zalecane jest więc stosowanie innych metod antykoncepcji.

PRZYPADKI, W KTÓRYCH ISTNIEJE KONIECZNOŚĆ PRZYSPIESZONEJ ELIMINACJI

Planowanie ciąży

Teriflunomid może spowodować występowanie ciężkich wad wrodzonych jeśli jest podawany w okresie ciąży, dlatego też jest przeciwwskazany podczas jej trwania. Należy oznaczyć stężenie teriflunomidu w osoczu zanim kobieta podejmie próbę zajścia w ciążę. Po ustaleniu, że stężenie teriflunomidu w osoczu jest większe niż 0,02 mg/l, należy wdrożyć postępowanie zgodnie z protokołem szybkiej eliminacji (cholestyramina 4–8 g trzy razy dziennie przez 11 dni lub węgiel aktywowany 50 g dwa razy dziennie przez 11 dni). Ocena skuteczności eliminacji leku następuje w dwóch oznaczeniach stężenia leku w surowicy wykonanych w odstępie minimum 14. dni (stężenie teriflunomidu poniżej 0,02 mg/l). Przed próbą zajścia w ciążę konieczne jest odczekanie dodatkowo min. 6. tygodni od stwierdzenia po raz pierwszy stężenia leku w osoczu poniżej 0,02 mg/l.

Nietolerancja

Nie ma konieczności oznaczenia poziomu leku w surowicy po procedurze przyspieszonej eliminacji.

Ciężkie zdarzenie niepożądane

Nie ma konieczności oznaczenia poziomu leku w surowicy po procedurze przyspieszonej eliminacji.

Brak skuteczności

Nie ma konieczności oznaczenia poziomu leku w surowicy po procedurze przyspieszonej eliminacji.

ZAMIANA LECZENIA Z TERIFLUNOMIDU

Leki iniekcyjne

Leki iniekcyjne o umiarkowanej skuteczności:

- β -interferony,
- octan glatirameru.

Stosowane po zamianie z teriflunomidem nie wymagają oznaczania poziomu ani szybkiej eliminacji, gdyż wykazano, że ich stosowanie w skojarzeniu w teriflunomidem jest bezpieczne.

Przejęcie na terapię doustną

Modulatory receptora S1P:

- ozanimod,
- ponesimod,
- fingolimod,
- siponimod.

Konieczna jest przerwa wynosząca 5 okresów półtrwania czyli około 3,5 miesiąca, bądź zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji.

W naszym ośrodku procedurę szybkiej eliminacji zastosowaliśmy u części chorych przed włączeniem leczenia siponimodem. Byli to pacjenci, u których rozpoznaliśmy SPSM. Wynikało to raczej z pozamedycznych przyczyn (chęć pacjentów do jak najszybszego wykorzystania nowego leku). Większość leczonych teriflunomidem rozpoczęła leczenie siponimodem po zalecanym okresie *wash-out*, czyli po około 3,5 miesiąca.

- Fumaran dimetylu (DMF).

Zalecana jest procedura przyspieszonej eliminacji.

W naszym ośrodku nie mieliśmy przypadku zmiany leczenia z teriflunomidu na DMF. Taka zamiana wydawałaby się celowa w przypadku złej tolerancji leczenia teriflunomidem przy braku aktywności choroby.

Leki infuzyjne

- natalizumab
- leki anty-CD20 (okrelizumab, ofatumumab, rituksimab)

Zmiana leczenia z teriflunomidu na leki infuzyjne o wysokiej skuteczności wynika najczęściej z aktywności choroby, zarówno klinicznej jak i rezonansowej, pomimo stosowania teriflunomidu gdy niewskazane jest pozostawienie chorego bez leczenia. W tych przypadkach stosowaliśmy procedurę przyspieszonej eliminacji leku.

FINANSOWANIE

Artykuł powstał we współpracy z firmą Sandoz. SPEAK/SM/002/04-2024

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów

PIŚMIENNICTWO

1. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2018; 90(17): 789–800, doi: [10.1212/WNL.0000000000005345](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005345), indexed in Pubmed: 29686117.
2. Freedman MS, Wolinsky JS, Truffinet P, et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015; 1, doi: [10.1177/2055217315618687](https://doi.org/10.1177/2055217315618687), indexed in Pubmed: 28607708.
3. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the MRI Analysis Center. Teriflunomide added to interferon- in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology*. 2012; 78(23): 1877–1885, doi: [10.1212/WNL.0b013e318258f7d4](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f7d4), indexed in Pubmed: 22622860.
4. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, et al. French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Française de la Sclérose En Plaques (SFSEP). How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: guidelines from the french multiple sclerosis society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 53, doi: [10.1016/j.msard.2021.103076](https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076), indexed in Pubmed: 34161898.
5. Kulakowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A, et al. Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2023; 19(13): 163–189, doi: [10.5603/ppn.a2023.0018](https://doi.org/10.5603/ppn.a2023.0018).
6. Europejska Agencja Leków. Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio (teriflunomide).