

ANNIKKA KALLIOKOSKI

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Yliääkäri, Fimea

TERIFLUNOMIDI

Aubagio 14 mg kalvopäällysteinen tabletti, Sanofi-Aventis Groupe

Suun kautta otettava Aubagio on tarkoitettu aikuispotilaiden aaltomaisen MS-taudin hoitoon. Teriflunomidi voi aiheuttaa sikiövaurioita, joten hedelmällisessä iässä olevan potilaan luotettavasta ehkäisystä on huolehdittava. Teriflunomidi poistuu elimistöstä tavattoman hitaasti, mutta tarvittaessa poistumista voidaan nopeuttaa.

Multippeliskleroosia (MS-tauti) sairastaa Suomessa noin 7 000 henkilöä (Tienari 2013), ja se diagnosoidaan keskimäärin 30-vuotiaana. Suurimmalla osalla potilaista tauti puhkeaa aaltomaisena tautimuotona, jossa esiintyy jaksottaisesti toimintakykyä heikentäviä oireita (ns. shuubeja eli relapseja). Oireiden välissä vointi on vakaa. Pieni osa potilaista sairastuu tautimuotoon, jossa toimintakyky heikkenee alusta pitäen etenevästi. Aaltomainen MS-taudin muoto muuttuu keskimäärin 10 vuoden kuluttua sairastumisesta niin sanotusti toissijaisesti eteneväksi (Kuusisto 2012).

Akuuteissa pahenemisvaiheissa hoitona käytetään suuriannoksista metyyliiprednisolonia pulssihoitona. Taudinkulkua hillitsevän, pitkäaikaisen hoidon vaihtoehtoja ovat ensisijaisesti beetainterferonit ja glatirameerisaattati (Copaxone) sekä toissijaisesti natalitsumabi (Tysabri) ja fingolimodi (Gilenya) (Käypä hoito 2012). Myös mitoksantronia tai atsatiopriinia voidaan käyttää. Tautiin liittyviä eri oireita, kuten virtsarakon toimintahäiriöitä, on tärkeää lievittää oireenmukaisin tukilääkityksin.

Aubagio on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on aaltomainen MS-tauti. Hoito on aloitettava MS-taudin hoi-

toon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Aubagion suositeltu annos on 14 mg kerran vuorokaudessa. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera, ja ne voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman.

Ennen Aubagion aloitusta on arvioitava potilaan verenpaine, ALAT-arvo ja täydellinen verenkuvaa. Näitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana valmisteyhteenvedon ohjeiden mukaisesti.

Teriflunomidi voi aiheuttaa vakavia sikiövaurioita, joten sen käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin teriflunomidin pitoisuus plasmassa on yli 0,02 mg/l.

Farmakologia

Teriflunomidi on immunomodulatorinen aine, jonka tarkkaa vaikutusmekanismia MS-taudin hoidossa ei tiedetä. Se vähentää aktivoitujen lymfosyyttien määrää, minkä ajatellaan vähentävän keskushermoston tulehdusreaktiota ja myeliinivaurioita.

Teriflunomidi on leflunomidin (Arava) päämetaboliitti. Leflunomidia käytetään nivelreuman ja psoriaasiartriitin hoitoon. Leflunomidista 70 % metaboloituu teriflunomidiksi.

Teriflunomidi poistuu elimistöstä erittäin hitaasti, ja ilman nopeutettua poistamista kestää keskimäärin 8 kuukautta saavuttaa alle 0,02 mg/l:n pitoisuus plasmassa. Joillakin potilailla tämän pitoisuuden saavuttamiseen voi kuluja jopa 2 vuotta. Teriflunomidin poistumista elimistöstä on mahdollista nopeuttaa toistuvalla kolestyramiinin tai aktiivihien annolla.

Rifampisiin toistuva antaminen pienensi teriflunomidin pitoisuutta 40 %. Sama vaikutus voi olla muillakin vahvoilla CYP-isoentsyymien tai transportterien indusoijilla, kuten karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla, fenytoiinilla ja mäkikuismalla. Teriflunomidi voi suurentaa

Aubagio-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 26.8.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdeltä Product information. Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

CYP2C8:n substraattien ja pienentää CYP1A2:n substraattien pitoisuuksia elimistössä. Teriflunomidi voi myös estää eri transportterien toimintaa. Esimerkiksi rosuvastatiinin annosta suositellaan pienennettäväksi 50 % yhteiskäytössä teriflunomidin kanssa.

Teho

Aubagion teho aaltomaisessa MS-taudissa osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (TEMSo ja TOWER, ks. **taulukko 1**). Kummassakin tutkimuksessa oli lisäksi haara, jossa potilaat saivat teriflunomidia 7 mg vuorokaudessa. Tutkimusten ensisijaisena päätetapahtumana olivat vuotuiset pahenemisvaiheet, joita teriflunomidia saaneilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän lumetta saaneisiin verrattuna (**taulukko 1**).

Kolmannessa 324 potilaan tutkimuksessa (TENERE) teriflunomidi (14 mg/vrk) oli yhtä tehokas kuin ihon alle annettu beetainterferoni 1a (44 µg kolmesti viikossa), kun ensisijaisena päätetapahtumana oli hoidon epäonnistumisen vaara (relapsi tai pysyvä hoidon keskeytys).

Haittavaikutukset

Lumelääkekontrolloitu yhdistetty haittavaikutusanalyysi perustui 844 potilaaseen, jotka saivat teriflunomidia tutkimuksissa. Teriflunomidin tavallisimpia haittoja olivat influenssa, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, paresesia, ripuli, pahoinvointi, suurentunut ALAT-arvo ja hius-tenlähtö.

Maksa-arvojen nousu oli yleensä lievää, mutta vakavan maksavaurion mahdollisuus on olemassa. Valkosolujen määrä laski lähtötilanteesta keskimäärin alle 15 %.

Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 2,2 %:lla teriflunomidia saaneista ja 0,6 %:lla lumetta saaneista. Verenpaineen nousu oli yleistä mutta yleensä vähäistä.

Eläinkokeissa on todettu sikiötoksisuutta. Siksi valmistetta ei saa käyttää raskaana oleville eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei raskauden luotettavasta ehkäisystä ole huolehdittu.

Pohdinta

Aaltomaisen MS-taudin lääkehoitovalikoima on laajentumassa teriflunomidin ja alemtutumabin (Lemtrada) myyntiluvan myötä. Euroopan lääkeviraston EMAn lääkevalmistekomitea (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) on suosittanut myyntiluvan myöntämistä myös dimetyylifumaraatille (Tecfidera). Suun kautta otettavat lääkkeet (dimetyylifumaraatti, fingolimodi, teriflunomidi) helpottanevat hoidon toteuttamista.

Lääkkeillä voidaan lievittää aaltomaista MS-tautia sairastavan potilaan taudinkulkua, mutta varsinaista parantavaa lääkettä ei ole olemassa. Primaaristi etenevään MS-tautiin ei edelleenkään ole käytössä taudinkulkuun vaikuttavaa lääkehoitoa. Tilanne on sama aaltomaisen MS-taudin muuttuessa toissijaisesti eteneväksi. ■

Kirjallisuutta

Kuusisto H. Koska tulee epäillä MS-tautia ja kuinka se diagnosoidaan? Suom Lääkäril 2012; 67(7): 299–503.

MS-tauti. Käypä hoito -suositus (päivitetty 20.12.2012). www.kaypahoito.fi.

Tienari P. MS-tauti. Lääkärin käsikirja (päivitetty 23.3.2013). www.terveysportti.fi.

Taulukko 1. Teriflunomidilla (14 mg/vrk) tehdyt lumekontrolloidut tutkimukset.

	TEMSo	TOWER
Potilaiden lukumäärä	Teriflunomidi: 358 Lume: 363	Teriflunomidi: 370 Lume: 388
Tutkimuksen kesto	108 vko	vähintään 48 vko
Keski-ikä	37,9 v	37,9 v
Aaltomainen MS-tauti	92 %	98 %
Taudin kesto	8,7 v	8,0 v
Relapseja vuoden sisällä ennen tutkimusta	1,4	1,4
EDSS-pisteet	2,5	2,5
Ei taudinkulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 edeltävänä vuotena	73 %	67 %
Vuosittainen relapsimäärä	Teriflunomidi: 0,36 Lume: 0,54 (Ero 0,17; p < 0,001)	Teriflunomidi: 0,32 Lume: 0,50 (Ero 0,18; p < 0,0001)
3 kk:n pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen	Teriflunomidi: 20 % Lume: 27 % (HR 0,70; p < 0,05)	Teriflunomidi: 16 % Lume: 20 % (HR 0,68; p < 0,05)

EDSS = Expanded Disability Status Scale (esim. 0 = normaalit neurologiset löydökset; 5 = potilas pystyy kävelemään ilman apua vähintään 500 metriä, mutta ei pysty kokopäivätyöhön; 10 = potilas menehtyy MS-tautiin)