

Cladribine (Mavenclad)	Labiální herpes, lymfopenie, snížení počtu neutrofilů, vyrážka, alopecie	Lymfopenie stupně 3 nebo 4, herpes zoster, mohou být aktivovány latentní infekce včetně TBC	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, infekce virem HIV, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), imunokompromitovaní pacienti, aktivní malignita, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin, těhotenství a kojení
-------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ALT – alaninaminotransferáza; AV – atrioventrikulární; DMD – disease modifying drugs; HIV – lidská imunodeficiencie; IFN – interferon; i.m. intramuskulárně; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie; s.c. – subkutánně

* Úplný výčet kontraindikací a nežádoucích účinků je uveden v SPC jednotlivých léčivých přípravků.

nárůst malformací nebo potrat (12). Ostatní nežádoucí účinky se vyskytly v obou skupinách se stejnou frekvencí. Jednalo se zejména o nauzeu, průjem, bolesti zad či neoplazmata.

Bylo však popsáno několik případů vzácných oportunních infekcí, například sepse navozená Klebsiellou, střední tuberkulóza či gramnegativní sepse. Byly také hlášeny případy významné neutropenie pod 900/ml (13). Tito pacienti se zvýšenou vnímavostí k teriflunomidu mohou být tedy ohroženi těžkými infekty. Dosud byly hlášeny dva případy PML, u jednoho pacienta léčeného pro revmatoidní arthritid leflunomidem a u jednoho pacienta léčeného po dobu 2,5 měsíců teriflunomidem v návaznosti na ukončení léčby natalizumabem (14).

Teriflunomid a leflunomid ovlivňují řadu enzymů, např. cytochrom P450 (CYP), substráty organického aniontového transportéru 3 (OAT3) a cancer resistant protein (BCRP), podléjících se na metabolismu některých léků. Proto je doporučována opatrnost v kombinaci s léčbou methotrexátem, rosuvastatinem, případně warfarinem.

Teriflunomid je kontraindikován u pacientů trpících závažnými aktivními nebo chronickými infekcemi, např. HIV, hepatitidou B, C, tuberkulózou, závažným onemocněním jater a ledvin. Před zahájením léčby je nutné vyloučit tyto aktivní nebo chronické infekce. Během léčby by měly být pravidelně monitorovány jaterní enzymy, diferenciální krevní obraz a krevní tlak. Pokud dojde k více než trojnásobnému zvýšení jaterních enzymů, léčba by měla být ukončena a teriflunomid by měl být aktivně eliminován.

V průběhu terapie teriflunomidem nesmíme očkovat živými, oslabenými vakcínami, inaktivované vakcíny lze aplikovat. Ženy nesmí v průběhu terapie otěhotnět a musí být řádně poučeny stran antikoncepce. V případě plánovaného těhotenství léčbu teriflunomidem ukončujeme a podáváme cholestyramin nebo aktivní uhlí k vyloučení léku z organismu.

Tab. 2. Ovlivnění imunitního systému DMD a jeho reverzibilita (5)

DMD	Efekt na imunitní buňky a mediátory	Doba nutná k rekonstituci imunity po vysazení
IFN beta-1b (Betaferon; Extavia) IFN beta-1a (Avonex) IFN beta-1a (Rebif) Peginterferon beta-1a (Pegridy)	Redukce migrace imunitních buněk přes HEB, redukce produkce prozánětlivých cytokinů a indukce protizánětlivých	Efekt trvá 5x poločas eliminace ze séra
Glatiramer acétát (Copaxone)	Protektce neuronů ochranou myelinu, zvyšuje produkci protizánětlivých cytokinů a redukuje prozánětlivé cytokiny	Efekt trvá 5x poločas eliminace ze séra
Teriflunomid (Aubagio)	Redukce Neu a Ly o 15 %, se zachováním normálního počtu	Neznáme; redukce leukocytů může být spojena se supresí kostní dřeně
Dimethyl fumarát (Tecfidera)	Celkový počet lymfocytů snížen o 30 % v průběhu 1. roku a zůstává stabilní na dolní hranici normy (př. $0,91 \times 10^9/l$), 6 % má počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$	> 4 týdny pro vzestup lymfocytů, ale nevrací se vstupní hodnoty
Fingolimod (Gilenya)	Na dávce závislá redukce periferních lymfocytů na 20–30 % vstupních hodnot Lymfopenie se vyskytla u 7 % léčených v základních studiích	≤ 2 měsíce k návratu na původní hodnoty; průměrný počet lymfocytů 80 % základních hodnot po 3 měs. od vysazení
Natalizumab (Tysabri)	Zvyšuje počet cirkulujících leukocytů (lymfocytů, monocytů, basofilů a eosinofilů). Natalizumab neovlivňuje počet cirkulujících neutrofilů	≤ 16 týdnů k návratu na původní hodnoty
Alemtuzumab (Lemtrada)	Rychlé snížení počtu T a B cirkulujících lymfocytů s nejnižší hodnotou během dnů po podání léku	Lymfocyty se obnovují po 8 měsících, ale T buňky potřebují více než rok k úplné rekonstituci, často se nevrací na vstupní hodnoty
Ocrelizumab (Ocrevus)	Rychlá deplece CD19+ B-buněk v krvi od 14 dnů po podání léku Postihuje pre-B buňky, paměťové B-buňky Kmenové a plazmatické buňky nejsou postiženy	Medián doby byl 72 týdnů (rozsah 27–175 týdnů) V průběhu 2,5 roku se počet B-buněk zvýšil buď na výchozí hodnotu nebo na LLN u 90 % pacientů
Cladribine (Mavenclad)	Rychlé snížení hladiny cirkulujících CD4+ a CD8+ T buněk CD8+ T buňky vykazují méně výrazné snížení a rychlejší zotavení než CD4+ T buňky, snižuje počet CD19+ B buněk a počet CD16+/CD56+ přirozených zabíječů, které se také zotavují rychleji než CD4+ T buňky	Přibližně 30 týdnů Po přibližně 90 týdnech se počet lymfocytů zvýšil na LLN u více než 75 % pacientů

DMD – disease modifying drugs; s.c. – subkutánně; i.m. – intramuskulárně; IFN – interferon.

Závěr

Teriflunomid je účinný DMD lék první volby u pacientů s CIS nebo RR RS. Bylo prokázáno signifikantní ovlivnění klinické i radiologické aktivity oproti placebo u RR RS ve

studiích TEMSO a TOWER a následně i v klinické praxi (Teri-PRO studie). Vzhledem k profilu nežádoucích účinků je kontraindikován u pacientů trpících závažnými aktivními nebo chronickými infekcemi, např. hepatitidou B, C,