

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., А.Н. БОЙКО^{1,2}, д.м.н., профессор, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ^{1,2}, д.м.н., С.Н. ЗОЛотова¹, Н.В. ХАЧАНОВА^{1,2}, к.м.н., С.Н. ШАРАНОВА¹

¹ Межотделное отделение рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

ТЕРИФЛУНОМИД – НОВЫЙ ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕМИТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР)

В данном обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследований нового перорального препарата терифлуноמיד для патогенетического лечения рассеянного склероза (РС). Приведены механизм действия, данные клинических исследований II и III фаз по клинической эффективности, переносимости и безопасности. Обсуждается место терифлуномида в патогенетическом лечении РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терифлуноמיד.

E.V. POPOVA^{1,2}, PhD in medicine, A.N. BOYKO^{1,2}, MD, Prof., M.V. DAVYDOVSKAYA^{1,2}, MD, S.N. ZOLOTOVA¹, N.V. KHACHANOVA^{1,2}, PhD, S.N. SHARANOVA¹

¹ Interretional department of disseminated sclerosis on the basis of SBHI Municipal Clinical Hospital No. 24 of Moscow Healthcare Department

² Neurology, neurosurgery and medical genetics department of Pirogov Russian National Research Medical University
TERIFLUNOMIDE - A NEW TABLETED DRUG FOR THERAPY OF REMITTING DISSEMINATED SCLEROSIS (REVIEW)

This review includes results of experimental and clinical studies of new oral drug teriflunomide for pathogenetic treatment of multiple sclerosis (MS). Given the mechanism of action, clinical data of the studies II and III phases of clinical efficacy, tolerability and safety. Discusses the place of teriflunomide in pathogenetic treatment of MS.

Keywords: multiple sclerosis, teriflunomide.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим, аутоиммунным заболеванием, при котором поражается центральная нервная система (ЦНС). Впервые данное заболевание было описано в 1986 г. Ж.М. Шарко. Но только в конце прошлого века появились первые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). К настоящему времени имеется уже достаточно широкий арсенал ПИТРС. Однако большая часть этих препаратов являются инъекционными, что приводит к снижению приверженности терапии у больных РС [28]. В связи с этим продолжается поиск новых препаратов с более удобным применением для повышения приверженности к терапии. Одним из таких препаратов и является терифлуноמיד (Абаджидо®).

МЕТАБОЛИЗМ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА

Терифлуноמיד является активным метаболитом лефлуномида, который в свою очередь уже достаточно долгое время применяется для лечения другого аутоиммунного заболевания – ревматоидного артрита.

Препарат применяется per os, независимо от приема пищи, и уже через 1–4 часа после первого приема отмечается максимальная концентрация в плазме [1]. Стабилизация концентрации в плазме достигается примерно через 3 месяца приема препарата, что связано с периодом полувыведения, который составляет в среднем 10–12 дней. Терифлуноמיד не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) благодаря тому, что практически полностью связывается с белками плазмы. Препарат метаболизируется путем гидролиза, с минимальным участием CYP450, в связи с чем отмечается низкий потенциал для лекарственного взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися с помощью CYP9 или CYP3A [1]. Терифлуноמיד выводится из организма в большей степени через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и в меньшей степени через мочевыделительную систему. В ЖКТ препарат подвергается всасыванию через слизистую оболочку тонкого кишечника и впоследствии происходит печеночно-кишечная рециркуляция [2]. При необходимости быстрой элиминации препарата из организма применяют холестирамин или активированный уголь, кото-

рые препятствуют обратному всасыванию препарата слизистой оболочкой кишечника, что приводит к снижению концентрации препарата на 98% уже на 11-й день отмены терапии.

Иммуномодулирующий эффект препарата терифлуномид реализуется за счет ингибирования дигидрооротат-дигидрогеназы (ДГОДГ), ключевого митохондриального фермента синтеза пиримидина *de novo*, потребность в котором возрастает в быстро делящихся В- и Т-лимфоцитах. Это приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции. В связи с тем, что препарат терифлуномид блокирует образование пиримидина только через ДГОДГ, который не требуется для гомеостатической пролиферации иммунных клеток, защитные иммунные реакции в отношении инфекционных и онкологических процессов сохраняются [3,4].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование препарата терифлуномид в ходе многоцентровых международных клинических исследований в отношении эффективности и безопасности его применения у больных рассеянным склерозом началось в 2003 году. Были проведены сравнения терифлуномида с плацебо и высокодозным бета-интерфероном-1а (ВИФН-1а) [5–9]. В ходе нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых международных исследований II фазы была выявлена эффективность и безопасность препарата терифлуномид, что стало поводом для проведения дальнейших исследований.

В 2011 г. были опубликованы результаты III фазы международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (TEMSO), в ходе которого было рандомизировано 1 088 пациентов (91% с РРС и 9% с ВПРС) в группы *терифлуномид* (в дозировке 7 или 14 мг) и *плацебо* [7]. Применение терифлуномида привело в достоверному по сравнению с плацебо снижению частоты обострений (в группе терифлуномида 14 мг на 31,5%, $p<0,001$), а также было отмечено достоверное замедление прогрессирования инвалидизации для дозировки 14 мг ($p=0,03$). Клиническая эффективность была также подтверждена и данными МРТ исследований. В дальнейшем исследование было продолжено с целью перевода пациентов с плацебо на активный препарат (пациенты, исходно рандомизированные в группу плацебо, имели возможность получить терифлуномид в дозе 7 либо 14 мг). В ходе пролонгированного исследования было отмечено, что ежегодная частота обострений оставалась низкой на протяжении 5 лет во всех группах наблюдения.

Результаты другого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы TOWER были опубликованы в 2014 г. В данном исследовании приняло участие 1 169 пациентов с ремитирующим РС. В ходе исследования было подтверждено достоверное влияние препарата в обеих дозировках на частоту обострений РС (в группе терифлуномида 14 мг снижение на 36,3%,

$p<0,001$), а также достоверное замедление прогрессирования необратимой инвалидизации по сравнению с плацебо в группе терифлуномида 14 мг на 31,5% ($p=0,0042$) [8].

В последующем были опубликованы и результаты исследования III фазы TENERE, где в качестве препарата сравнения был использован высокодозный ВИФН-1а 44 мкг 3 раза в неделю подкожно. В ходе данного исследования не было выявлено различий между группами пациентов по частоте обострений, однако процент пациентов, прекративших терапию, был ниже, а удовлетворенность лечением – выше у больных, получавших терифлуномид, по сравнению с группой получавших высокодозный ВИФН-1а [9].

Иммуномодулирующий эффект препарата терифлуномид реализуется за счет ингибирования дигидрооротат-дигидрогеназы – ключевого митохондриального фермента синтеза пиримидина *de novo*, потребность в котором возрастает в быстро делящихся В- и Т-лимфоцитах

ВЛИЯНИЕ ТЕРИФЛУНОМИДА НА АТРОФИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

К настоящему времени уже достоверно известно, что с самого начала заболевания при рассеянном склерозе идут не только аутоиммунные воспалительные реакции, но и нейродегенеративный процесс, приводящий к атрофии ткани центральной нервной системы (ЦНС) за счет фокального и диффузного поражения [27, 24]. Ряд исследований показывает, что у пациентов с РС скорость атрофических процессов в головном мозге выше, чем у здоровых лиц, и составляет 0,5–1,0% по сравнению с 0,1–0,3% в год соответственно [24]. Понимание и контроль механизмов нейродегенерации при РС имеет большое значение, т.к. атрофия головного мозга коррелирует с физическим и когнитивным дефицитом [27, 16, 23]. В исследовании TEMSO проводилась оценка скорости атрофических процессов у больных РС. Было выявлено, что в группе терифлуномид 14 мг по сравнению с группой плацебо достоверно замедляется скорость атрофических процессов через 12 месяцев на 36,9%, а через 24 месяца – на 30,6%, что, в свою очередь, опосредованно влияло и на замедление скорости нарастания инвалидизации.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В ходе исследований как II фазы, так и III фазы было выявлено, что препарат имеет хороший спектр переносимости [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом терифлуномид были расстройства легкой либо средней степени тяжести со стороны ЖКТ (тошнота и диарея), которые исчезали в течение первых 3 месяцев от начала тера-

пии и не требовали проведения специфического лечения. Также в результате исследований было отмечено более частое транзиторное повышение АЛТ < 3 ВГН в группах терифлуномида, чем в группе плацебо. Данное повышение носило бессимптомный характер и отмечалось в первые 6 месяцев терапии. В дальнейшем показатели нормализовались без прерывания терапии. В то же время частота повышения АЛТ $> 3 < 5$ ВГН была лишь немного выше в группах терифлуномида, а частота повышения АЛТ > 5 ВГН была равнозначной во всех группах лечения. Прекращение терапии из-за повышения АЛТ встречалось редко и в основном было вызвано требованиями протоколов исследований, согласно которым терапия прекращалась при повышении АЛТ > 3 ВГН [17]. С целью контроля биохимических показателей рекомендован ежемесячный мониторинг в первые 6 месяцев с момента начала терапии, а в последующем – 1 раз в 8 недель.

При анализе данных исследования TEMSO было отмечено, что в 10,3% случаев на фоне приема препарата терифлуномид в дозировке 7 мг и в 13,1% случаев – в группе терифлуномид 14 мг происходит истончение волосяного покрова. В группе плацебо это НЯ регистрировалось в 3,3% [22]. Схожие данные были получены и в исследовании TOWER [18]. В большинстве случаев истончение волосяного покрова при терапии терифлуномидом является легким или умеренным (серьезных НЯВЛ не наблюдалось), проявляется на ранних стадиях лечения (в течение 6 месяцев от начала терапии), поддается медикаментозной коррекции и самопроизвольно прекращается у большей части больных РС (85%) на фоне непрерывной терапии препаратом через 3–6 месяцев. И лишь у 0,5–2% пациентов, которые получали терифлуномид, истончение волосяного покрова послужило причиной прекращения приема препарата [25].

Терифлуномид, оказывая иммуномодулирующий эффект, снижает среднегодовую частоту рецидивов РС, прогрессирование инвалидизации, МРТ-параметры активности, а также скорость атрофии мозга

При более детальном исследовании данного нежелательного явления было выявлено, что истончение волос при применении терифлуномида носит диффузный характер, при котором происходит равномерное истончение волос по всей волосистой части головы. Это характерно для телогеновой алопеции, распространенной причины обратимого выпадения волос, характеризующейся ускоренным выпадением зрелых волос в фазу покоя, а не молодых волос в фазу роста. Различные физиологические стрессы (травмы, заболевания, применение некоторых препаратов) могут вызывать это явление. Истончение волос, связанное с применением терифлуномида, отличается по своему характеру и степени тяжести от выпадения волос при химиотерапии/лучевой

терапии; в последнем случае выпадение волос носит характер анагеновой алопеции и происходит быстрее и более выражено [19, 25].

Важно отметить, что частота злокачественных новообразований и серьезных инфекций была сопоставима в группах терифлуномида и плацебо.

ВОЗМОЖНА ЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ?

Учитывая многогранность патогенеза РС, при появлении каждого нового препарата естественно возникает вопрос: возможна ли комбинированная терапия с другими ПИТРС? К настоящему времени не изучалось применение препарата терифлуномид с иммуномодуляторами или иммуносупрессорами, используемыми для лечения РС, в связи с чем комбинированное использование терифлуномида с другими ПИТРС не рекомендуется. Учитывая данные клинических исследований, перевод с инъекционных ПИТРС 1-й линии на терифлуномид, а также наоборот, рекомендован без какого-либо периода отмыкания.

В отношении ПИТРС 2-й линии, учитывая возможные риски достаточно тяжелых осложнений, рекомендовано выдерживать некоторый интервал. Например, назначение первой дозы препарата терифлуномид после последней инфузии препарата натализумаб рекомендовано производить через 2 месяца, что обусловлено возможной одновременной экспозицией 2 препаратов на иммунную систему [12]. Хотя, учитывая возрастающие риски обострений уже к третьему месяцу после отмены натализумаба, в настоящее время вопрос остается открытым для обсуждения. У больных с высокими рисками развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) рекомендовано проведение МРТ-мониторинга в период прекращения терапии препаратом натализумаб на 3-й и 6-й месяцы после начала терапии препаратом терифлуномид [13].

Также с целью исключения сочетанного воздействия на иммунную систему после прекращения терапии препаратом финголимод терифлуномид рекомендовано назначать не раньше чем через 6 недель, и наоборот [12]. Перед началом терапии препаратом терифлуномид необходимо убедиться в том, что уровень лимфоцитов в крови у пациента восстановился до нормальных значений.

ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНОСТЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Терифлуномид – основной метаболит лефлуномида, который был одобрен для лечения ревматоидного артрита еще в 1984 г. Проанализировав накопленные данные за большой период времени применения лефлуномида в клинической практике, не было выявлено сигналов, указывающих на тератогенность препарата [17].

На 18 октября 2013 г. в рамках клинических исследований терифлуномида было зарегистрировано 70 беременностей исход которых привел к: 26 новорожденным, 29 медицинским абортam, 13 спонтанным абортam.

На указанный период одна беременность была продолжающейся, исход еще одной беременности оставался неизвестен. Частота спонтанных абортс составила 18,6% на фоне приема терифлуномида и была сопоставима с таковой в общей популяции. Помимо этого, 19 беременностей были зарегистрированы у женщин партнеры, которых принимали препарат терифлуномид. Исход этих беременностей привел к 16 новорожденным, 1 медицинскому абортс, 1 спонтанному абортс. Каких-либо структурных или функциональных аномалий у новорожденных выявлено не было [20].

Несмотря на столь оптимистичные данные по исходам беременностей на фоне терапии терифлуномидом, применение данного препарата не рекомендовано во время беременности, поскольку исследования о потенциальном вреде для плода основываются на данных исследований на животных. В ходе этих исследований были зафиксированы эмбриотоксические и тератогенные эффекты терифлуномида у крыс и кроликов. Стоит, однако, отметить, что терифлуномид ингибирует фермент ДГОДГ у крыс сильнее, чем ДГОДГ человека [29], в результате чего его антипролиферативная активность у крыс в 145 раз больше [21]. Это может объяснить, почему схожая плазменная концентрация терифлуномида приводит к тератогенному эффекту у крыс, но не у человека.

Исследований на животных для оценки риска эмбриофетальной токсичности при приеме терифлуномида самцами не проводились. Тем не менее предполагается, что такой риск очень мал – у человека концентрация терифлуномида в организме женщины при экспозиции семени мужчины, принимающего терифлуномид, в ≥ 100 раз ниже, чем плазменные концентрации при пероральном приеме терифлуномида 14 мг. Также доклинические данные не выявили влияние терифлуномида на фертильность мужчин или повреждение ДНК.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, ПРИНИМАЮЩИХ ПРЕПАРАТ ТЕРИФЛУНОМИД

На фоне лечения препаратом терифлуномид необходимо использовать эффективные средства контрацепции в период лечения, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мг/л (обычно этот период составляет 8 месяцев). Женщинам, планирующим беременность, следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения препарата для быстрого снижения концентрации терифлуномида в плазме. В случае наступления беременности на фоне приема терифлуномида необходимо срочно информировать об этом лечащего врача для обсуждения всех рисков, связанных с беременностью, и для проведения процедуры активного выведения препарата:

1. пероральный прием препарата холестирамин в дозировке 8 г 3 раза в день в течение 11 дней, при плохой переносимости дозу препарата можно уменьшить до 4 г 3 раза в день;

2. пероральный прием активированного угля 50 г 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 11 дней.

После проведения ускоренной элиминации, если концентрация терифлуномида превышает 0,02 мг/л, рекомендуется повторить процедуру.

МЕСТО ТЕРИФЛУНОМИДА В СПИСКЕ УЖЕ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПИТРС

В настоящее время общепризнанной точкой зрения является то, что терапию ПИТРС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации инвалидизации пациентов. Но, учитывая разнообразие препаратов, появившихся к настоящему времени в арсенале практикующего врача, возникает совершенно закономерный вопрос: какой препарат назначить? Практикующий врач обязательно должен учитывать и специфику течения заболевания у каждого конкретного больного и весь спектр возможной соматической патологии у пациента при выборе того или иного препарата. Совместно с пациентом необходимо стремиться к сохранению высокой приверженности к терапии, для чего применяемый препарат должен быть и эффективен и хорошо переносится пациентом. И, конечно же, путь введения препарата тоже оказывает влияние на терапевтическую комплаентность – применение пероральных форм ПИТРС является более привлекательным для пациента в отличие от инъекционных форм [15]. Терифлуномид, оказывая иммуномодулирующий эффект, снижает среднегодовую частоту рецидивов, прогрессирование инвалидизации, МРТ параметры активности, а также скорость атрофии мозга, оставаясь важной опцией лечения пациентов с РРС. Данные расширенных клинических исследований и полученный к настоящему времени опыт из реальной клинической практики по применению терифлуномида позволяют говорить о хорошо изученном профиле безопасности и переносимости препарата, а также подтвердить его долговременную эффективность.

Терапия препаратом терифлуномид особенно показана пациентам с рассеянным склерозом, у которых наблюдается клиническая или нейровизуализационная активность заболевания, несмотря на проводимую терапию интерферонами бета и глатирамера ацетатом

В особенности терапия препаратом терифлуномид (Абаджио®) может быть показана пациентам с рассеянным склерозом, у которых наблюдается клиническая или нейровизуализационная активность заболевания, несмотря на проводимую терапию интерферонами бета и глатирамера ацетатом. Таким образом, терифлуномид может быть предложен, как альтернативный препарат 1-й линии терапии, больным с неполным ответом на терапию ИФН-бета либо глатирамера ацетатом. Неполный ответ на проводимую терапию интерферона-

ми бета и глатирамера ацетатом может быть обусловлен не соблюдением пациентом предписанного режима терапии, вызванного частым инъекционным введением препаратов, постинъекционными местными реакциями, страхом или усталостью от инъекций, а также появлением нейтрализующих антител, снижающих биологическую активность используемых препаратов и т. д.

Опыт работы с препаратом терифлуномид (Абаджио®), а также результаты международных исследований позволяют сделать вывод о том, что Абаджио® является эффективным, удобным, таблетированным препаратом с благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Claussen MKorn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS – Teriflunomide. *Clinical Immunology*. 2012;142(1):49-56. doi:10.1016/j.clim.2011.02.011.
2. O'Connor POH. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013;177. doi:10.2147/tcrm.s30947.
3. Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Experimental Neurology*. 2014;262:57-65. doi:10.1016/j.exp-neurol.2014.06.005.
4. Garnock-Jones K. Teriflunomide: A Review of Its Use in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2013; 27(12): 1103-1123. doi:10.1007/s40263-013-0118-2.
5. O'Connor P, Li D, Freedman M et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006;66(6):894-900. doi:10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31.
6. Confavreux C, Li D, Freedman M et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(9):1278-1289. doi:10.1177/1352458512436594.
7. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1293-1303. doi:10.1056/nejmoa1014656.
8. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):247-256. doi:10.1016/s1474-4422(13)70308-9.
9. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;20(6):705-716. doi:10.1177/1352458513507821.
10. Comi G, Freedman M, Kappos L et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;5:97-104. doi:10.1016/j.msard.2015.11.006.
11. HARRISON SBERGFELD W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76(6):361-367. doi:10.3949/ccjm.76a.08080.
12. Freedman M. Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2013;4(5):192-205. doi:10.1177/2040622313492810.
13. Dörr JPaul F. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(6). doi:10.1007/s11940-015-0354-5.
14. Kieseier Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy*. 2014;3(2):133-138. doi:10.1007/s40120-014-0020-y.
15. Utz K, Hoog J, Wentrup A et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2014;7(6):263-275. doi:10.1177/1756285614555335.
16. Calabrese, M. et al., 2009. Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*, 66(9), pp.1144–1150.
17. Comi, G. et al., 2016. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, pp.97–104.
18. Confavreux, C. et al., 2014. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(3), pp.247–256.
19. Harrison, S. & Bergfeld, W., 2009. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(6), pp.361–367.
20. Kieseier, B.C. & Benamor, M., 2014. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology and therapy*, 3(2), pp.133–138.
21. Knecht, W. et al., 1996. Functional expression of a fragment of human dihydroorotate dehydrogenase by means of the baculovirus expression vector system, and kinetic investigation of the purified recombinant enzyme. *European journal of biochemistry / FEBS*, 240(1), pp.292–301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8925840>.
22. O'Connor, P. et al., 2011. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *Chilly Mazarin (H.B., P.T.) – both in France Stockholm (T.P.O.)*; Sanofi-Aventis N Engl J Med, 14365(6), pp.1293–303.
23. Popescu, V. et al., 2013. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(10), pp.1082–1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524331>.
24. Riley, C. et al., 2012. Clinical applications of imaging disease burden in multiple sclerosis: MRI and advanced imaging techniques. *Expert review of neurotherapeutics*, 12(3), pp.323–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364331>.
25. Sartori, A., Carle, D. & Freedman, M.S., 2014. Teriflunomide: a novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(7), pp.1019–1027. Available at: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.2014.902936>.
26. Sormani, M.P., Arnold, D.L. & De Stefano, N., 2014. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 75(1), pp.43–49.
27. De Stefano, N. et al., 2014. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 28(2), pp.147–156.
28. Treadaway, K. et al., 2009. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *Journal of Neurology*, 256(4), pp.568–576.
29. Ullrich, A. et al., 2001. 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? *European Journal of Biochemistry*, 268(6), pp.1861–1868. atology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9):2896-2904.