

Glatiramer acetát a tři kazuistiky

MUDr. Zbyšek Pavelek¹, MUDr. Pavel Ryška, Ph.D.², doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

²Radiologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Jedná se o onemocnění autoimunitní povahy, které je svými klinickými projevy značně heterogenní. Jeden ze základních léků první linie pro relaps/remitentní formu roztroušené sklerózy či klinicky izolovaný syndrom je glatiramer acetát (Copaxone). Tato práce popisuje mechanismus účinku, indikace, použití a možné nežádoucí účinky glatiramer acetátu. Jsou prezentovány tři kazuistiky, na kterých jsou demonstrovány možné důvody k nasazení glatiramer acetátu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, glatiramer acetát.

Glatiramer acetate and three case reports

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. This autoimmune disease manifests itself with various symptoms. Glatiramer acetate (Copaxone) is a drug of the the first line treatment for relaps/remitent type of multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. This review explore the mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis, its indication for treatment, use and possible side effects too. We report three cases from our own patients base through we demonstrate possible use of glatiramer acetate.

Key words: multiple sclerosis, glatiramer acetate.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým postižením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku (Krejsek, 2014). Přes značné pokroky v diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění zůstává etiologie RS neznámá. V patogenezi se předpokládá vliv genetických i environmentálních faktorů (Steinman, 2001). U takto geneticky disponovaného jedince dojde vlivem působení vnějších faktorů k rozvoji zánětlivé odpovědi vedoucí k demyelinizaci, axonální a neuronální ztrátě (Pavelek, Krejsek et Vališ, 2016). Klinické obtíže jsou závislé na lokalizaci lézí. Zahrnují projevy motorické, senzorické, diplopii, sfinkterovou dysfunkci, poruchu rovnováhy a jiné. Cílem imunomodulační léčby RS je snížení četnosti relapsů, zmenšení objemu lézí, pokles počtu aktivních lézí na MR nálezech, zpomalení atrofie mozku a rovněž

zpomalení disability. Jedním z účinných preparátů v léčbě RS je glatiramer acetát (Copaxone).

Mechanismus účinku

Glatiramer acetát (GA) byl pod původním jménem Copolymer 1 vyvíjen v 60. letech minulého století ve Weizmannově institutu věd v izraelském městě Rechovot. GA je směs syntetických polypeptidů obsahující L-aminokyseliny, kyselinu glutamovou, alanin, lysin a tyrosin. Mechanismus účinku GA není přesně objasněn. Působení GA je imunomodulační. GA tlumí záněť a současně má i vlastnosti neuroprotektivní. GA způsobuje přesmyk od aktivity subpopulace Th1 T-lymfocytů k aktivitě subpopulace Th2 T-lymfocytů. Subpopulace Th1 T-lymfocytů je odpovědná za rozvoj cytotoxické reakce. Th1 T-lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny interleukon γ (INF γ), Tumor Necrosis Factor β (TNF β)

a interleukin 2 (IL-2). Naproti tomu Th2 subpopulace T-lymfocytů působí v antagonistickém vztahu k Th1 subpopulace T-lymfocytů a produkuje protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-13. Pomocí antigen prezentujících buněk, jako jsou monocyty a dendritické buňky, mění funkci CD4+ and CD8+ T-lymfocytů. Váže se s vysokou afinitou na molekuly MHC (hlavní histokompatibilní komplex) II. třídy na buňkách prezentujících MBP (bazický protein myelinu) a takto znemožňuje předkládáním antigenních fragmentů odvozených od MBP. Jinými slovy, soutěží s imunogenními fragmenty MBP o receptory na autoreaktivních T-lymfocytech, ty pravděpodobně anergizuje nebo způsobuje jejich apoptózu (Ziemssen et Schrempf, 2007).

Indikace

Glatiramer acetát patří mezi léky ovlivňující průběh onemocnění (DMD) první volby, obdob-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zbyšek Pavelek, zbysekpavelek@email.cz

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(4): 250–253

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 22. 7. 2016

ně jako interferon beta-1a, interferon beta-1b a teriflunomid. GA je indikován pro léčbu pacientů s jedinou demyelinizační příhodou a aktivním závažným procesem, která byla natolik závažná, že k léčbě bylo nutno podat intravenózně kortikoidy. U těchto pacientů byla vyloučena jiná možná diagnóza a bylo u nich stanoveno vysoké riziko klinicky definitivní roztroušené sklerózy. Rovněž je indikován pro léčbu pacientů s jistou diagnózou atakovitě formy roztroušené sklerózy mozkomíšní v remitentním stadiu choroby, pokud je přítomna vysoká aktivita choroby (2 dokumentované a léčené relapsy za 1 rok nebo 3 relapsy za poslední 2 roky) a invalidita nepřesahuje stupeň 4.5 EDSS (expanded disability status scale). Léčba je ukončena při neefektivitě (2 těžké relapsy za rok, zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců, ztráta schopnosti chůze). Tzv. switch-in, neboli přechod na léčbu GA v 1. linii léčby, je vhodný u pacientů se špatnou snášenlivostí interferon beta (chřipkovité příznaky, deprese) nebo u nemocných se sníženou biologickou dostupností interferonu- β IFN vlivem neutralizačních protilátek. Je příhodný u mladých žen plánujících otěhotnění, neboť má ze všech DMD nejmenší teratogenní riziko (skupina B) a z hlediska potenciálního těhotenství je považován za nejbezpečnější léčbu (Buraga et Popovici, 2014).

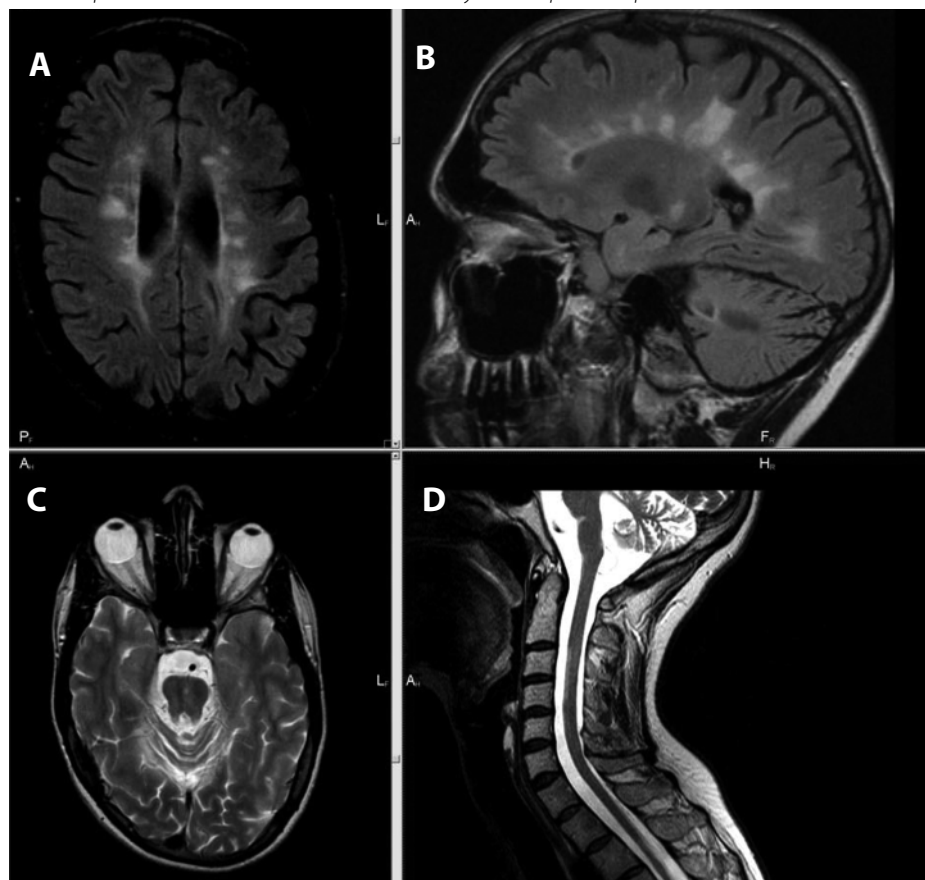
Způsob podání

Jedná se o injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Doporučené dávkování u dospělých je 20 mg GA (jedna předplněná injekční stříkačka) podaného subkutánní injekcí jedenkrát denně nebo 40 mg GA (jedna předplněná injekční stříkačka) podaného subkutánní injekcí 3x týdně. Studie GLACIER, která srovnávala léčbu GA v dávce 40 mg 3x týdně s.c. v porovnání s GA v dávce 20 mg 1x denně s.c., prokázala výrazně nižší výskyt nežádoucích lokálních postinjekčních reakcí (Wolinsky et al., 2015).

Nežádoucí účinky

Nežádoucími účinky jsou lokální injekční reakce (zrudnutí, bolest) a změny v místě vpichu v podobě lipoatrofií, jež lze zmírnit péčí o místo vpichu a správnou technikou aplikace. Méně časté jsou celkové (postinjekční) reakce vegetativního charakteru, které spontánně vymizí. Mezi tyto reakce řadíme tlak na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie. Křeče, anafylaktoidní nebo alergické reakce jsou vzácné. Vzácně se mo-

Obr. 1. A + B – vyšetření mozku v sekvenci FLAIR prokazující víceložiskové postižení s predilekcí do periventrikulární lokality a s mírnou difúzní mozkovou atrofií; C + D – vyšetření v sekvenci FLAIR prokazující ložiskové postižení mozkového kmene a krční míchy v rámci postižení při RS



hou objevit i těžké hypersenzitivní reakce (např. bronchospasmus či anafylaxe).

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

Pacientkou je 36letá žena, v jejíž anamnéze je léčená autoimunitní tyreoidita. V říjnu 2007 byla vyšetřována pro retrobulbární neuritidu vpravo. V rámci vyšetřovacího procesu absolvovala magnetickou rezonanci mozku. Nález splňoval kritéria pro demyelinizační onemocnění typu RS s ložisky periventrikulárně a juxtakortikálně. V likvoru bylo přítomno 15 oligoklonálních pásmů, což svědčilo pro jistou diagnózu RS. Zrakové evokované potenciály (VEP) podporovaly diagnózu retrobulbární neuritidy s prodloužením latence vlny P 100 na relevantní straně. Léčebně podstoupila pulzní kortikoidní léčbu metylprednisolonem (IVMP) v dávce 3x 1000 mg intravenózně s následným pozvolným snižováním dávky perorálními kortikoidy (postupně á 3 dny v mg 32-16-0, 16-16-0, 16-0-0, 8-0-0 a ex za gastroprotektu a suplementace kalia) s kompletní úpravou deficitu. Další ataka manifestní pravostrannou senzitivní symptomatikou se objevila v listopadu 2007. Nemocná byla opět přeléčena

IVMP a následně zajištěna azathioprinem v dávce 50 mg. V prosinci 2007 byla zahájena léčba glatiramer acetátem v dávce 20 mg denně subkutánně při EDSS 1.5 odpovídající minimálnímu deficitu. Kontrolní MR v letech 2009, 2011 a 2014 neprokázaly progresi ložiskového postižení centrálního nervového systému. Při léčbě GA byla pacientka bez nežádoucích účinků a lokálních reakcí. V lednu 2014 byl vysazen azathioprin, stav nemocné je nadále stabilní s EDSS 2.0, pacientka pracuje na plný úvazek a pokračuje v léčbě Copaxone 20 mg s.c. denně.

Kazuistika č. 2

Další pacientkou je 40letá žena, která byla vyšetřována v listopadu 2010 privátním neurologem pro parestazie pravé horní končetiny. Stav byl uzavřen jako pravostranný cervikobrachální syndrom. V únoru 2011 byly obtíže nemocné z oblasti mozkového kmene. Dle magnetické rezonance byla naplněna kritéria pro RS (postižení bílé hmoty s T2 hyperintenzními ložisky supratentoriálně, infratentoriálně i v distribuci krční míchy) (obrázek 1). Diagnózu RS podpořilo i vyšetření mozkomíšního moku (4 oligoklonální pásy v likvoru, které neměly korelát v séru). Po přeléčení pulzní korti-

koidní léčbou byla v dubnu 2011 zahájena léčba interferonem beta-1a 30 µg jednou týdně i. m. při EDSS 2.5. První ataku při DMD léčbě nemocná vyvinula v lednu 2012 (pravostranný senzitivní hemisyndrom). Kontrolní MR zobrazilo jedno nové T2 hyperintenzní ložisko supratentoriálně vlevo. Další potřeba intravenózní kortikoidní léčby pro ataku manifestní vestibulocerebelární symptomatikou byla v dubnu 2013, kdy již byla zaznamenána pozitivita neutralizačních protilátek. Pro narůstající pozitivitu neutralizačních protilátek a pozitivní MxA indukční test byl u nemocné proveden switch-in v rámci 1. linie léčby na glatiramer acetát při EDSS 3.0. V současné době je pacientka nadále zajištěna GA, pro incipientní lipoatrofie však již v dávce 40 mg podávaného subkutánní injekcí 3x týdně, hodnota EDSS je stabilní.

Kazuistika č. 3

Muž, 41 let, v anamnéze je stav po infekční mononukleóze v dětství, v březnu roku 2012 popisoval parestezie levostranných končetin. Z doprovodných vyšetření byla při MR mozku a krční míchy prokázána četná T2 hyperintenzní ložiska periventrikulárně, juxtakortikálně i v míšní distribuci, v likvoru 3 oligoklonální pásy, VEP oboustranně s normálním nálezem. Na základě výše uvedených klinických obtíží a paraklinických vyšetření byl diagnostikován klinicky izolovaný syndrom. Pacient podstoupil léčbu metylprednisolonom

intravenózně v dávce 3x 1000 mg s postupnou snižující se dávkou perorálními kortikoidy a byla zahájena léčba interferonem beta-1a 44 µg 3krát týdně s. c. Po nasazení léku však došlo k významnému zvýšení hodnot jaterního souboru (ALT i AST více než 5násobek normy), který přetrvával i přes léčbu hepatoprotektivy. Po vyloučení jiných příčin jaterního onemocnění byl stav uzavřen jako nežádoucí efekt léčby interferonem beta-1a. Pacientovi byla změněna léčba na GA v dávce 20 mg s. c. denně. V roce 2014 byl přeléčen pro lehkou ataku vyznačující se poruchou čítí, bez odezvy ve škále EDSS. V současné době je pacient nadále léčen GA, pro lepší komfort v dávce 40 mg 3x týdně.

Souhrn

Uvedené kazuistiky představují některé typické případy, které vedou k zahájení léčby glatiramer acetátem.

V prvním případě se jednalo o pacientku s anamnézou autoimunitní tyreoidy, u které byla zahájena léčba GA v roce 2007. Léčba interferony beta by byla méně vhodná, protože u těchto léčebných přípravků je větší riziko rozvoje nové či zhoršení poruchy štítné žlázy. V současné době by nemocná nebyla léčená azathioprinem souběžně s GA, nicméně v roce 2007 se jednalo o poměrně běžnou kombinaci.

Druhá kazuistika popisuje pacientku se selháním léčby interferonem beta-1a 30 µg jednou

týdně i. m, které se projevilo zvýšením počtu T2 hyperintenzních lézí intrakraniálně a klinickým projevem onemocnění ve smyslu relapsu manifestního vestibulocerebelární symptomatikou. Nutnost výměny dlouhodobé léčby podpořila narůstající pozitivita neutralizačních protilátek a pozitivní MxA indukční test, který je důkazem snížené biologické dostupnosti. V dnešní době by tato pacientka byla nejspíše indikována k eskalaci terapie na dimetylfumarát nebo fingolimod (utrpěla středně těžký relaps na léku 1. volby). V době, kdy u pacientky tento stav nastal, však tato indikace nebyla možná.

Třetí případ se zabývá nemocným, u kterého došlo k významnému zvýšení hodnot jaterního souboru při léčbě interferonem beta-1a 44 µg 3x týdně s. c. Switch-in na GA či primárně zahájení léčby GA je vhodné právě u nemocných s hepatopatií, protože interferony beta mohou způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání.

Závěr

Copaxone je jeden ze základních preparátů v 1. linii léčby roztroušené sklerózy, který vykazuje přetrvávající a dostatečnou účinnost projevující se v klinických parametrech redukcí počtu atak, stabilizací a zlepšením disability. Má příznivý vliv na kognitivní funkce, zmírnění únavy a deprese nejen v klinických studiích, ale i v podmínkách běžné klinické praxe.

LITERATURA

1. Buraga I, Popovici R. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *Scientific World J* 2014; 2014: 513160.
2. Krejsek J. Novinky v patogenezi roztroušené sklerózy. Co je skryto za disability pacientů s RS. *Remedia*, 2014; 52–4.
3. Pavelek Z, Krejsek J, Vališ M. Role T a B lymfocytů v patogenezi roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2016; 17(2):100–103.

4. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunol.* 2001; 2(9): 762–764.
5. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz V, Kolodny S; GLACIER Study Group. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg

- three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 370–376.
6. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79: 537–570.