

Jaterní postižení při léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní dimethyl-fumarátem

MUDr. Květoslava Aiglová, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

II. interní klinika gastroenterologická a hepatologická, FN Olomouc

Dimethyl-fumarát (DMF) je lékem indikovaným u relabující-remitující formy roztroušené sklerózy. Léčba vede ke snížení počtu relapsů, oddálení invalidity a potlačení projevů aktivity nemoci patrné na magnetické rezonanci. Léčba DMF má i nežádoucí účinky včetně gastrointestinálních a zvýšení aktivity jaterních enzymů. V klinických studiích DEFINE a CONFIRM byla elevace ALT zaznamenána v 6 % případů a vysazení léčby vedlo vždy k normalizaci jaterních testů. DMF je účinný a bezpečný lék, možné zvýšení jaterních testů nepředstavuje závažné riziko, pro které by měla léčba být přerušena.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, relabující-remitující forma, dimethyl-fumarát, jaterní testy.

Hepatic impairment during the treatment multiple sclerosis by dimethyl-fumarate

Dimethyl-fumarate (DMF) is a drug indicated for relapsing-remitting forms of multiple sclerosis. Treatment leads to reduction of relapses, delays invalidity and suppresses manifestations of disease shown on MRI. Treatment by DMF has also side effects, including gastrointestinal side effects and increase of liver enzymes activity. Clinical trials DEFINE and CONFIRM shown elevation of ALT in 6 % cases and discontinuation of treatment led to normalisation of liver tests. DMF is an effective and safe drug, possible increasing of liver tests does not mean serious risk, for which the treatment should be discontinued.

Key words: multiple sclerosis, relapsing-remitting MS, dimethyl-fumarate, liver tests.

Úvod

Dimethylfumarát (DMF), organická bílá krystalická ve vodě, acetonu a chloroformu dobře rozpustná látka, je ester kyseliny fumarové.

Kyselina fumarová a její deriváty jsou od roku 1994 v Německu a později i v dalších zemích například Holandsku užívány k dlouhodobé lokální nebo orální léčbě psoriázy ev. jiných chronických zánětlivých onemocnění kožních (Reich et al., 2009). Léčba však bývá provázena komplikacemi, zejména gastrointestinálními, hepatologickými a nefrologickými. Nicméně příznivý účinek fumarátu na těžké formy psoriázy byl jen krokem k jejímu orálnímu zavedení i u jiné choroby s autoimunitní patogenezi, relabující-remitující formy roztroušené sklerózy (Prosperini et Pontecorvo, 2016). Etiologie roztroušené sklerózy (MS), zánětlivého onemoc-

nění postihujícího centrální nervový systém, postihující zejména mladé osoby, častěji ženy je stále nejasná.

Léková hepatotoxicita (LHT nebo DILI – Drug Induced Liver Injury)

Definujeme ji jako poškození jater způsobené léky, bylinami nebo jinými xenobiotiky ev. výživovými doplňky (HILI – herbal induced liver injury). Vývoj nových diagnostických a léčebných metod zlepšuje prognózu mnoha onemocnění, někdy však za cenu nárůstu incidence iatrogenního poškození. To se týká zejména poškození jater. Játra jsou klíčovým orgánem při biotransformaci a eliminaci xenobiotik včetně léků a nepřekvapí, že je jejich poškození exogenními látkami časté. Přestože

se v posledních letech výzkum v této oblasti zintenzivnil a provádí se celá řada opatření, například povinné hlášení lékových vedlejších účinků, iatrogenních lékových poškození přibývá. Hepatotoxické látky lze klasifikovat podle různých hledisek – podle chemické povahy toxické látky, podle typu léze, kterou vyvolávají, podle buněčného mechanismu toxického účinku, podle cílové struktury v játrech, která je postižena. Z praktického hlediska je účelné hepatotoxické látky dělit na (Červinková et Šperl, 2014):

■ skutečné hepatotoxiny – pravé, přímé **obligátní**, jejich podávání vyvolá poškození jater u všech jedinců, jsou-li podávány v dostatečné dávce; vykazují závislost na podané dávce, poškození lze reprodukovat v experimentu a typickým průvodním znakem je

konstantní latentní období; téměř výhradně se jedná o produkty chemického průmyslu, ev. některé přírodní produkty; zcela výjimečně jde o léky

- potenciální hepatotoxiny – netypické, nepřímé, **fakultativní**; typické pro ně je, že poškození vyvolají jen u některých jedinců, nevykazují závislost na podané dávce, neexistuje experimentální model na zvířeti a latentní období je značně variabilní; do této skupiny patří především léky

Mechanismy toxického účinku léků resp. cílové struktury poškození se prolínají a výsledné jaterní poškození je kombinací různých účinků – deplece glutathionu, porucha intracelulární homeostázy vápníku, lipoperoxidace, apoptóza hepatocytů. V důsledku těchto a dalších mechanismů dochází k strukturálním a funkčním poruchám jater tj. zejména ke poškození buněčných membrán, k poškození buněčného cytoskeletu a k lýze buněk (Devanhavi, 2012).

Klinická klasifikace. Historicky první klasifikace byla navržena v roce 1981. Byla jednoduchá, ale s nízkou senzitivitou. Později byly klasifikace pařížská (1989), CIOMS (Counsil for International Organization of Medical Sciences 1993), RUCAM (Rousel Uclaf Causality Assessment Method 1993 resp. 2016 (Szántová, Sedlačko et Jakobovičová, 2018). Dle EASLu je současný doporučený postup pro diagnostiku a léčbu DILI ve stadiu příprav.

Kritéria pro diagnostiku DILI:

- **chronologická kritéria:** interval mezi užitím léku a klinickou manifestací jaterního poškození je jeden týden až tři měsíce; ústup známek lékového poškození je po vysazení léku; relaps poškození po jeho opakovaném podání; je velmi nepravděpodobné, aby se příznaky lékového jaterního poškození objevily za jeden nebo dva dny po užití léku, stejně tak za půl roku nebo ještě delší době; za regresi lékového jaterního poškození se považuje pokles aktivity aminotransferáz (ALT, AST) na polovinu týden po vysazení léku (hodnoty jsou různé v jednotlivých klasifikačních systémech)
- **klinická kritéria** jsou dvojí – *eliminační*: je nutné vyloučit akutní virové hepatitidy, chronické hepatitidy, abúzus alkoholu, biliární etiologii, autoimunitní hepatitidu, jaterní steatózu jiné příčiny, jaterní ischemii, Wilsonovu chorobu, případně další; *pozitiv-*

ní kritéria: věk nad 50 let, užívání většího množství léků, genetické faktory

- **jaterní biopsie** není obvykle přínosem pro diagnostiku lékového jaterního poškození; histologické změny jsou obecně nespecifické a biopsie má hlavní význam ve vyloučení jiné etiologie

Lékové jaterní poškození může obecně probíhat pod různým klinickým obrazem. Jsou to v první řadě akutní a chronické hepatitidy, dále lékové vaskulární léze a jaterní tumory.

Akutní polékové poškození jater

Akutní poléková hepatocelulární hepatitida. Hlavním histologickým znakem je nekróza. Obraz se podobá akutní virové hepatitidě. Hlavním laboratorním nálezem je zvýšená sérová aktivita ALT a AST. Ta může být někdy jediným patologickým nálezem u jinak asymptomatického průběhu hepatitidy. Na druhé straně ikterická forma akutní polékové hepatitidy má až ve 20 % fulminantní průběh. Z léků, který je dnes hlavní příčinou akutní polékové hepatitidy, je to paracetamol. Podle Kieslichové je 25,1 % případů akutního jaterního selhání léčených v IKEM Praha v důsledku DILI, hlavně paracetamolu (Kieslichová, 2018). Dříve byl častou příčinou polékové hepatitidy halotan. Existují stovky léků, po kterých byla popsána akutní hepatocelulární hepatitida.

Akutní léková cholestatická hepatitida.

Cholestázu definujeme jak stav, kdy žluč nedosáhne v adekvátním množství a kvalitě duodena. V případě lékového poškození se jedná o cholestázu intrahepatocytární ev. intrahepatokanikulární. V histologickém nálezu je intracelulárně patrný bilirubinový pigment a bilirubinové tromby ve žlučových kanálcích. V klinickém obraze dominuje žloutenka, svědění kůže, tmavá moč a světlá stolice. Laboratorně prokazujeme zvýšenou aktivitu ALP a GGT, ale také ALT a AST. Představitelem léků s tímto hepatotoxickým účinkem je ajmalin a chlorpromazin, ale také orální kontraceptiva, anabolické steroidy a další.

Kombinovaná forma akutní hepatitidy.

Jde o kombinaci hepatocelulárního a cholestatického postižení. Tento typ hepatitidy je nejčastější formou akutní polékové hepatitidy.

Jaterní steatóza. Některé léky mohou inhibovat beta-oxidaci mastných kyselin: aspirín, tetracyklin, antirevmatika, amiodaron a další. Mastné kyseliny jsou pak esterifikovány na trigly-

cerid a ty se akumuluji v játrech a jsou příčinou steatózy.

Chronické lékové jaterní poškození. Není žádná laboratorní nebo bioptická metoda, která by diagnózu chronického lékového jaterního poškození potvrdila. K chronickému poškození dochází buď proto, že nepříznivý účinek léků byl asymptomatický a lék byl podáván dlouhodobě nebo proto, že lék byl sice vysazen, ale po úpravě testů opět nasazen. Příkladem chronického poškození jater od samého začátku je amiodaron.

Lékové vaskulární jaterní léze. Patří mezi ně: perisinusoidální fibróza (hypervitaminóza A), peliós hepatis (anabolika, vinylchlorid, azathioprin), venookluzivní choroba (chemoterapeutika, některé čaje), Buddův-Chiariho syndrom (cytostatika, orální antikonceptiva).

Jaterní tumory. Benigní (orální antikonceptiva). Maligní (anabolické hormony, metotrexát, arsenové deriváty, thorotrast, vinylchlorid).

Zásady v diagnostice polékového jaterního poškození:

- mít na paměti, že prakticky každý lék může být hepatotoxický
- velmi pečlivá a objektivní anamnéza
- i při zdánlivě nevýznamných příznacích provést příslušná klinická i laboratorní vyšetření
- pokud se rozhodneme pro jaterní biopsii, pak úzce spolupracovat s histopatologem
- vyvarovat se polypragmatie
- v žádném případě neopakovat podání léku, o němž víme, že již jednou u nemocného vyvolal jaterní poškození, byť i málo významné
- být velmi uvážlivý při vyřčení diagnózy chronického polékového jaterního poškození (Ehrmann, Procházka et Šnajderka, 2001).

Cílem farmakoterapie roztroušené sklerózy

je dosažení dlouhodobé remise (koncept "no evidence of disease activity – NEDA"). Znamená to nepřítomnost relapsů, progresu neurologického nálezu a nepřítomnost nových nebo zvětšujících se lézí na MR a nepřítomnost gadolinium vychytávajících lézí na MR.

Léčba je zahajována již při prvních příznacích léky 1. volby, mezi které patří interferon beta 1a, interferon beta 1b, glatiramer acetát a teriflunomid, jsou indikovány u pacientů s izolovaným syndromem, u nemocných s relaps-remitující roztroušenou sklerózou (RR RS), kteří prodělali dvě dokumentované ataky za rok nebo tři ataky za

dva roky a invalidita nepřesahuje 4,5 stupně EDSS (Expanded Disability Status Scale). U pacientů, u kterých i při léčbě léky 1. volby došlo k alespoň jednomu středně těžkému nebo těžkému relapsu, je indikováno užití tzv. léčby 1,5 linie. Tuto léčbu představuje dimethyl-fumarát (Tecfidera) a fingolimod (Gilenya). U nemocných s rychle progredující závažnou formou roztroušené sklerózy jsou indikovány léky 2. volby, monoklonální protilátky natalizumab a alemtuzumab (Pitha, Vojtíšková et Král, 2017).

DMF je podáván perorálně ve formě enterosolventních tablet. Po požití je hydrolyzován esterázami zažívacího traktu na aktivní metabolit monomethyl-fumarát. Maximální plazmatické koncentrace dosáhne za 2–2,5 hodiny. Podání léku s jídlem oddálí jeho vstřebávání a maximální plazmatická koncentrace je potom za 5–6 hodin. Přípravek je vylučován vydechnutým vzduchem (60%), potom ledvinami a stolicí. Monomethyl-fumarát se v těle neakumuluje, jeho farmakokinetika je lineární. Biologický poločas monomethyl-fumarátu je přibližně jedna hodina a u většiny léčených pacientů jej za 24 hodin po požití nelze zjistit v žádném množství (Meluzínová et Bortlík, 2015). Do metabolismu není zapojen enzymatický systém cytochromu P450, což zmenšuje riziko případných lékových interakcí. Léčba DMF vede ke zmírnění zánětu a k omezení poškození myelinu a neuronů. Dochází ke snížení počtu relapsů nemoci o 49%, potlačení aktivity nemoci dokumentované na magnetické rezonanci (Havrdová, 2014).

Nežádoucí účinky léčby dimethyl fumarátem

Terapie DMF s sebou nese kromě zlepšení neurologického nálezu také jistou záladnost v podobě možných nežádoucích účinků. Historicky jsou lékaři zvyklí počítat s nežádoucími účinky léků užitých v léčbě roztroušené sklerózy, řešit změny krevního obrazu ve smyslu anémie, leukopenie, alteraci jaterních testů při užití interferonu beta, patologické hodnoty jaterních testů a pokles počtu leukocytů při léčbě teriflunomidem. DMF v léčivém přípravku Tecfidera není výjimkou. Účinnost a bezpečnost DMF byly předmětem klinických studií **DEFINE** a **CONFIRM**. Šlo o randomizované, dvojité za-

slepené, placebem kontrolované multicentrické studie fáze III, které sledovaly po dobu dvou let účinnost a bezpečnost různých režimů dávkování, ve studii CONFIRM bylo kromě DMF i rameno s glatiramer acetátem. Později na tyto studie navázala další klinická studie ENDORSE, ve které jsou pacienti sledováni déle.

Byly popsány tyto nežádoucí účinky: gastrointestinální (bolesti břicha, zejména v epigastriu, nechutenství, průjem, zvracení, nauzea), zrudnutí v obličejí – tzv. flushing – objevuje se za 1–2 hodiny po požití léku, lymfopenie, pruritus, albuminurie, progresivní multifokální leukoencefalopatie, zvýšení aktivity jaterních enzymů. Z pohledu gastroenterologa jsou pro nás podstatné nežádoucí účinky s gastrointestinální symptomatologií a stavy s patologickými jaterními testy. Obtíže jako nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha se objevují zpravidla na začátku terapie, nejčastěji během prvního měsíce a poměrně rychle odezní, jen výjimečně jsou důvodem k přerušení léčby, podle klinické studie jen ve 3%. Lék je lépe tolerován, je-li užit s jídlem.

Elevace jaterních testů se většinou objevuje v prvních šestiměsících léčby. Jde většinou o mírné zvýšení hodnoty transamináz, byly však popsány případy s podstatně vyšší elevací ALT, více než pětinašobek horní hranice normy a také se zvýšením hodnoty celkového bilirubinu nad dvojnásobek. Vysazení DMF je následováno pozvolnou normalizací patologických hodnot ALT a bilirubinu. Je vždy nutné věnovat těmto nálezům patřičnou pozornost, vyšetřit všechny možné příčiny, které z diferenciálně diagnostického hlediska přicházejí v úvahu. Hodně napoví i chronologické souvislosti mezi začátkem medikace DMF a vznikem hepatopatie, mezi vysazením léku a regresí jaterního poškození.

Ve studiích DEFINE a CONFIRM bylo zaznamenáno zvýšení aktivity ALT nad trojnásobek normy v 6 % případů. V žádném případě nebyla jaterní patologie indikací k přerušení léčby DMF. V písemnictví lze najít případy s projevy jaterního selhání, s ikterem, koagulopatií a až dvacetinašobným zvýšením aktivity ALT. V histologickém nálezu z jaterní biopsie provedené transjugulární cestou byly popsány bridging nekrózy. I v tomto případě vysazení léku vedlo k úpravě hodnot jaterních testů

a normalizaci bilirubinu (Jungst, Yoo-Jin, Lammert, 2016). Zvýšení jaterních testů jako nežádoucí účinek DMF bylo popsáno již dříve, když byl tento lék ordinován z indikace léčby psoriázy. Přesný mechanismus vzniku jaterního poškození však nebyl doposud vysvětlen. Vzhledem ke zmíněným nežádoucím účinkům se proto doporučuje titrace dávky DMF po počáteční dávce 2x120 mg navýšit za 1–2 týdny na 2x240 mg. S ohledem na možnou elevaci jaterních testů jsou doporučena též laboratorní vyšetření před zahájením terapie, během léčby v tříměsíčních intervalech.

Možné zvýšení jaterních testů při terapii DMF není nikterak mimořádné při srovnání s dalšími léky užívanými v terapii roztroušené sklerózy. Asymptomatická elevace transamináz byla popsána u všech léků 1. a 2. linie určených k léčbě RR RS. Ve většině v písemnictví prezentovaných případů se patologické jaterní testy objevily v prvních měsících po zahájení léčby, bez ikteru. U **glatirameracetátu** byla zaznamenána elevace ALT nad trojnásobek normy v 7 % případů objevující se za 1–3 měsíce po zahájení léčby. Pozornost zaslouží fakt, že u některých nemocných byla zjištěna pozitivita autoprotilátek ANA a SMA, uvažuje se tedy o autoimunitní hepatitidě, k jejíž manifestaci přispěla právě medikace glatirameracetátu (Sinagra et al., 2014). **Fingolimod** rovněž tak vyžaduje kontroly jaterních testů, ve studii TRANSFORS byla zjištěna elevace ALT v 6,5 % případů (Cohen et al., 2010), bez projevů jaterního selhání. Léčba RR RS monoklonálními protilátkami, **alemtuzumab**, **daclizumab**, musí být také vedena s ohledem na anamnézu jaterního onemocnění s kontrolou jaterních testů. Rizikem je možná reaktivace infekce virem hepatitidy B, zhoršení chronické hepatitidy C, manifestace autoimunitní hepatitidy (Hui et al., 2008).

Závěr

Dimethyl-fumarát představuje novou perspektivní léčbu RR RS. Možné nežádoucí účinky, jako je zvýšení jaterních testů, nepředstavují riziko a nikterak nesnižují jeho terapeutický přínos a není zatížen rizikem závažného jaterního poškození. U nemocných, kteří mají zároveň i jaterní onemocnění, je indikována spolupráce s hepatologem.

LITERATURA

1. Cohen JA, Barkhof F, Comi G. TRANSFORMS study. N.Engl.J Med 2010; 362: 402–415.

2. Červinková Z, Šperl J. Toxické poškození jater. In Ehrmann J, Hůlek P. Hepatologie 2. vydání 2014; Grada Praha; 393–400.

3. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury. J Clin Exp Hepatol 2012; 2: 247–259.

4. Ehrmann J, Procházka V, Schneiderka P. Diferenciální diagnostika ikteru. *Postgrad Med* 2001; 3: 912–926.
5. Havrdová E. Dimethyl-fumarát. *Remedia*. 23. 4. 2014.
6. Hui CK, Cheung WW, Leung KW, Cheng VC, Tang BS, Li IW, Luk JM, Lee NP. Retracted: outcome and immune reconstitution of HBV-specific immunity in patients with reactivation of occult HBV infection after alemtuzumab-containing chemotherapy regimen. *Hepatology* 2008; 48: 1–10.
7. Jungst Ch, Yoo-Jin Kim, Lammert F. Severe drug-induced liver injury related to therapy with dimethyl-fumarate. 2016; <http://doi.org/10.1002/hep.28652>.
8. Kieslichová E. Terapeutický přístup k akutnímu selhání jater. Habilitační práce 2018; UK Praha, 1. LF.
9. Meluzínová E, Bortlík M. Dimethyl-fumarát v léčbě relaxující-remitující formy roztroušené sklerózy. *KlinFarmakol Farm* 2015; 29(3): 119–122.
10. Pišha J, Vojtišková J, Král N. Roztroušená skleróza. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné a praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; supplementum 2017.
11. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl – in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Therapeut Clin Risk Man* 2016; 12: 339–350.
12. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis – a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 603–611.
13. Sinagra E, Raimondo D, Cottone S, Guddo F, Gabriele Rizzo A, Amvrosiadis G, Perricone G, Cottone M, Madonia S. Does glatiramer acetate provoke hepatitis in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 266–268.
14. Szántová M, Sedláčko J, Jakobovičová M. Lieková a herbální hepatotoxicita: přehled klinických klasifikací. *Vnitřní Lék* 2018; 64: 384–393.