

Glatiramer acetát a léčba roztroušené sklerózy

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová², MUDr. Ludovít Hofmann Klzo, Ph.D.³

¹Neurologie – RS centrum s.r.o., Hradec Králové

²Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

McDonaldova kritéria revidovaná v roce 2010 reflektují klinický požadavek stanovit diagnózu roztroušené sklerózy (RS) již po první atace neurologických příznaků, v časném stadiu – klinicky izolovaného syndromu (CIS). CIS indikuje diagnostickou triádu paraklinických vyšetření, která mohou podpořit hypotézu první demyelinizační ataky RS a predikovat pravděpodobnost konverze do definitivní RS – CDMS. Časná diagnostika determinuje splnění požadavku časně léčby RS. Léčba glatiramer acetátem (GA) nebo dalšími léčivými přípravky první linie léčby RS (interferon-beta nebo teriflunomid) má zásadní význam pro redukci rizika konverze do CDMS a pro léčebnou strategii ovlivnění prognózy RS. Kazuistika prezentuje léčbu RS glatiramer acetátem po první demyelinizační atace RS.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, roztroušená skleróza, McDonaldova kritéria, magnetická rezonance, glatiramer acetát.

Glatiramer acetate and treatment of multiple sclerosis

The 2010 revised McDonald criteria reflect the clinical requirement to establish the diagnosis of multiple sclerosis (MS) as early as the initial attack of neurological symptoms, in an early stage – that of clinically isolated syndrome (CIS). CIS is the indication for a diagnostic triad of paraclinical investigations that can support the hypothesis of the initial demyelinating attack of MS and predict the likelihood of conversion to clinically definite MS – CDMS. Early diagnosis is required to meet the need for early MS treatment. Treatment with glatiramer acetate (GA) or other medicinal products for the first-line treatment of MS (interferon-beta or teriflunomide) is of essential importance in reducing the risk of conversion to CDMS and in the therapeutic strategy for influencing MS prognosis. The case report presents treatment of MS with glatiramer acetate following the initial demyelinating attack of MS.

Key words: clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, McDonald criteria, magnetic resonance imaging, glatiramer acetate.

Úvod

Časná diagnóza je pro nemocného s RS prognosticky rozhodující z důvodu možnosti zahájení časně léčby s cílem oddálit konverzi do definitivní formy RS (CDMS = clinically definite multiple sclerosis) nebo zabránit progresi onemocnění a invalidizaci, kterou tato choroba způsobuje a realizovat stav kvalitní remise podle konceptu NEDA-4 (no evidence of disease activity) (Kappos et al., 2009; Nixon et al., 2014). Stupeň diagnostické jistoty RS byl formulován na prahu 21. století. Nejprve v roce 2001 diagnostická McDonaldova kritéria definovala RS (McDonald et al., 2001) od klinicky definitivní RS po laboratorně biomarkery dokumentovanou definitivní RS. Tato kritéria byla revidována a aktualizována v roce 2005 (McDonald/Polmanova kritéria) s cílem snadnější aplikace v klinické praxi a klinických studiích. Poslední aktualizace McDonaldových kritérií v r. 2010 (Polman et al., 2011) revidovala zejména MR (magnetická rezonance) kritéria pro diseminaci lézí v prostoru (DIS) a diseminaci lézí v čase (DIT). V porovnání s předchozími verzemi McDonaldových kritérií jasně definují klinický požadavek stanovit diagnózu RS již po první atace neurologických příznaků, v časném stadiu – klinicky izolovaného syndromu (CIS). CIS indikuje diagnostickou triádu paraklinických vyšetření, která mohou podpořit nebo vyloučit hypotézu první demyelinizační ataky RS a pre-

dikovat pravděpodobnost konverze do CDMS. Zároveň potvrzují diagnostická specifika korelace CIS s multifokálním MR zobrazením lézí mozku a míchy a predilekcí pro RS (Polman et al., 2011).

Klinicky izolovaný syndrom

Klinicky izolovaný syndrom (CIS) podle McDonaldových kritérií je definován jako objektivní důkaz klinické epizody a současně magnetickou rezonancí (MR) zobrazenou diseminací v prostoru a čase: pro DIS: ³¹ T2 léze nejméně ve 2 ze 4 typických lokalizací v CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální nebo míšní) a pro DIT: simultánní zobrazení asymptomatických Gd-enhancing a non-enhancing lézí v čase; nebo nová T2 nebo Gd-enhancing léze na následném MR zobrazení (Moltaban et al., 2010).

CIS je termín užívaný v současnosti pro první ataku neurologických příznaků trvajících nejméně 24 hodin, zapříčiněný zánětlivým demyelinizačním jednoloziskovým nebo víceložiskovým poškozením centrálního nervového systému (CNS). Klinicky izolovaný syndrom je monofázická klinická manifestace izolovaného ložiskového poškození nervového systému (mozku nebo míchy), která je první demyelinizační atakou RS (Polman et al., 2011). Nejčastěji se jedná o optickou neuritidu (ON), transverzální myelitidu (TM), kmenový či mozečkový syndrom. V daném okamžiku nelze

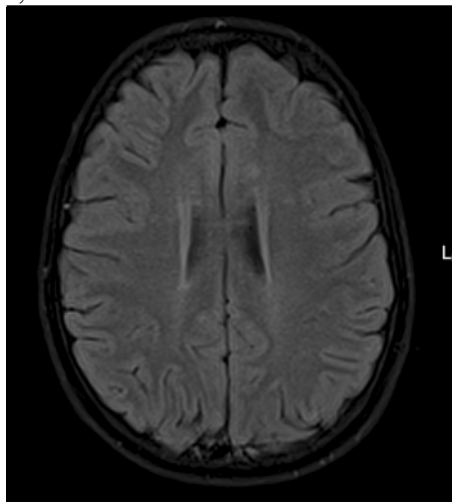
rozhodnout, zda se jedná o první demyelinizační ataku RS či o jednorázovou manifestaci např. post-infekční encefalomyelitidy, event. zcela jinou poruchu. Proto je vždy nutná precizní diferenciální diagnostika vylučující terapeuticky řešitelné choroby i hereditární neurodegenerativní, mitochondriální a metabolická onemocnění CNS. V diferenciální diagnostice u dětí je nutno na prvním místě zvažovat akutní diseminovanou encefalomyelitidu (ADEM), zejména před 10. rokem života.

CIS je monofokální nebo multifokální klinická jednotka, která zpravidla dříve nebo později konvertuje do CD MS. U dětí je také nejčastější CIS optická neuritida, v polovině případů oboustranná na rozdíl od dospělých s RS, prognosticky s příznivým vývojem, s obnovou zrakové ostroty v více jak 80% dětí. Pravděpodobnost vývoje RS stoupá, pokud se vyvinou další demyelinizační ataky nebo jsou přítomny další neurologické symptomy nebo léze zobrazené na MR (Banwell et al., 2007; Wilejto et al., 2006). Důkazem je následující kazuistika.

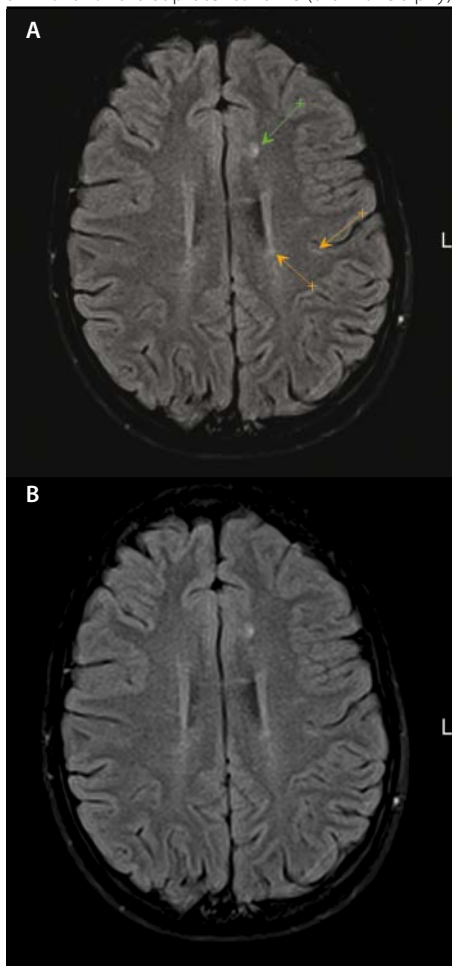
Léčba CIS léky onemocnění ovlivňující (DMD) – disease modifying drugs (interferon-beta nebo glatiramer acetát nebo teriflunomid) je v současnosti léčbou první linie RS.

V léčbě RS je využíván komplexní imunomodulační efekt **IFN-beta**: snížení aktivity a průniku autoagresivních T-lymfocytů do CNS, snížení produkce prozánětlivých cytokinů interferonu gama (IFN-g),

Obrázek 1. FLAIR obraz s potlačením signálu tuku axiálně – vstupní MR mozku – jen velmi diskrétní nehomogenity ložiskového charakteru subependymálně bilaterálně frontálně



Obrázek 2. FLAIR obraz s potlačením signálu tuku axiálně – kontrola po 1 roce – progresi velikosti ložiska F vlevo subependymálně (zelená šipka) a 2 nová ložiska supratentoriálně (oranžové šipky)



tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) a naopak zvýšení tvorby protizánětlivých cytokinů interleukinu 10 (IL-10), transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β), snížení exprese MHC proteinů II. třídy (major histocompatibility complex) zásadních pro prezentaci antigenu CD4+ lymfocytům, zlepšení funkce regulačních T lymfocytů a dalších funkcí.

Teriflunomid je aktivní metabolit leflunomidu s imunomodulačním a protizánětlivým účinkem, který blokuje syntézu pyrimidinu cestou reverzibilní blokady mitochondriálního enzymu dihydroorátdehydrogenázy, a tím inhibuje proliferaci aktivních T a B lymfocytů, které syntézu pyrimidinu k růstu potřebují, a potlačuje produkci protilátek v periférii. Přesný mechanismus, na kterém je založen terapeutický účinek teriflunomidu u RS, však není založen na snížení počtu lymfocytů. V důsledku léčby dochází k ústupu zánětlivých projevů. Teriflunomid nepřestupuje hematoencefalickou bariéru. Plazmatická koncentrace teriflunomidu klesá pomalu po perorálním podání 14 mg v 1 tbl. denně s poločasem eliminace 10–12 dní. Eliminaci je možno urychlit cholestyraminem nebo aktivním uhlím bez zjevného rebound fenoménu jeho protizánětlivého efektu (Claussen et Kom, 2012; Gold et Wolinsky, 2011).

Glatiramer acetát (GA, copolymer-1) je heterogenní, ale standardizovaný copolymer syntetických polypeptidů L-glutaminu, L-lysinu, L-alaninu a L-tyrosinu průměrné molekulové hmotnosti 6400 Da. GA se podobně jako jiné peptidové antigeny váže na MHC molekuly II. třídy antigen prezentujících buněk (APC) a je rozpoznáván pomocí jejich antigen-specifických T buněčných receptorů (TCR). Subpopulace Th1 CD4+ buněk secernuje prozánětlivé cytokiny, interferon-gama podmiňující aktivaci makrofágů (antigen prezentující buňky = APC). GA kompetitivně vytěsňuje ostatní antigeny, tím může být nezpracovaný předkládán CD4+ nebo CD8+ buňkám, což má za následek indukci a pomnožení GA-specifických T buněk.

Kazuistika

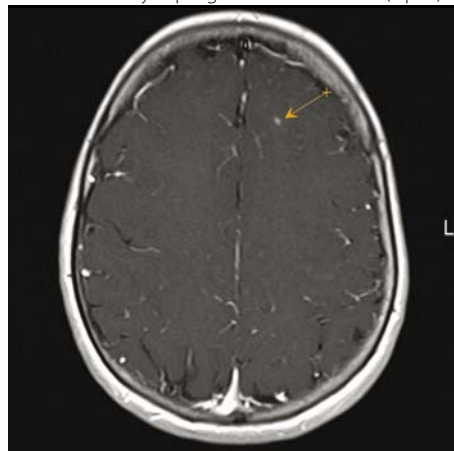
Nyní již 18letá dívka bez pre- a perinatálních rizik z první fyziologické gravidity, z plného zdraví začátkem prosince 2011 náhle zjistila zhoršené a zamlžené vidění, dále zúžení zorného pole na levém oku bez bolestí, ostatní neurologický náález byl fyziologický. Na očním pozadí byl zjištěn edém papily zrakového nervu vlevo. O asi dva týdny později provedena MR mozku a oční (obrázek 1) s nálezem zvýšené intenzity signálu n. opticus vlevo a jen velmi diskrétní nehomogenity ložiskového charakteru subependymálně bilaterálně frontálně. Zrakové evokované potenciály (VEP) byly s nálezem prodloužené latence vlny P100 vlevo. V průběhu hospitalizace na dětském neurologickém oddělení v lednu 2012 byla v neurostatu konstatována přítomnost patologických reflexů na DK bez lateralizace a hybného deficitu, EDSS 1.5. V séru byly zjištěny protilátky proti EBV třídy IgG (3.62 arb.j.), v likvoru 14/3 buněčných elementů a 10 oligoklonálních IgG pásů převážně v alkalické frakci,

které nebyly nalezeny v séru. Doplněná MR krční a hrudní míchy zobrazila celkem 4 intramedulární ložiska, z nichž největší bylo v úrovni segmentu C7 dorzolaterálně o délce 10 mm bez známek aktivity po aplikaci Gadolinia (Gd) i.v. (Gadovist 7,5 ml i.v.). Pacientka byla léčena celkem 3x1 000 mg methyprednisolonu i.v. (IVMP) s následným postupným taperingem do vysazení. Kontrolní MR mozku a C míchy po dvou měsících od vstupní MR prokázala stacionární náález. Pacientka splnila kritéria léčby I. linie DMD a byla zahájena koncem března 2012 léčba glatiramer acetátem v době, kdy již poruchy vidění na levé oko významně regredovaly. Klinický stav byl stabilní, porucha vidění se upravila prakticky ad integrum. Kontrolní MR mozku po roce léčby zobrazila (obrázek 2 A, B) progresi velikosti ložiska F vlevo subependymálně a 2 nová ložiska supratentoriálně. Pacientka pokračovala v léčbě glatiramer acetátem (Copaxone 20 mg s.c. denně) s dobrou tolerancí. Kontrolní MR mozku za 2 roky po první MR – po aplikaci kontrastní látky – enhancující lézi frontálně vlevo (obrázek 3). Přes klinicky stabilní náález bylo indikováno přeléčení 3x1 000 mg methyprednisolonu i.v. s následným taperingem do úplného vysazení. Léčba glatiramer acetátem pokračovala bez celkových a lokálních komplikací, EDSS 1.0. Dosud se jednalo klinicky o stav po první demyelinizační atace RS. V současné době po 4 letech, klinicky nedošlo ke konverzi do CD MS, pokračuje léčba GA, v průběhu prokázaná subklinická aktivita zobrazená na MR mozku byla léčena IVMP.

Diskuze

První demyelinizační ataka RS–CIS je definována v McDonaldových diagnostických kritériích a jeho klinická manifestace neznamena RS, pouze riziko vývoje RS. McDonaldova kritéria definují podmínky (Tintoré et al., 2001) pro vývoj klinicky definitivní formy RS (CDMS). Mezi hlavní prediktory stoupajícího rizika konverze CIS do CDMS a progresi RS patří průkaz oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku a multifokální náález abnormalit v bílé hmotě na magnetické rezonanci mozku. Klinická aplikace kritérií McDonalda pro určení míry rizika vývoje CIS v CDMS je determinována mírou senzitivity (83 %), specificity (83 %), pozitivní prediktivní hodnotou (89 %) a přesností (83 %). Časná diagnostika umožňuje časně zahájení léčby a snížení míry rizika vývoje CDMS. Důkazy přinesly klinické studie léčby první demyelinizační ataky (CHAMPS, ETOMS, BENEFIT, PreCISE), kde pouze ve 34–35 % po první demyelinizační atace RS došlo ke konverzi na CDMS oproti placebo ve 45–50 % (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2001; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2009). Konverze před 18. rokem života navíc predikuje agresivní průběh RS.

Obrázek 3. T1 obraz mozku axiálně, technika magnetizačního transferu. Kontrolní MR vyšetření mozku za 2 roky po prvním MR – po aplikaci kontrastní látky prokazujeme porušení hematoencefalické bariéry v novém ložisku frontálně vlevo – grafická známka aktivity – progresse onemocnění (šipka)



Celosvětovým standardem léčby první demyelinizační ataky RS–CIS je v současné době intravenózní aplikace methylprednisolonu. V dávkování je obecný konsensus od 30 mg/kg/den do 1 000 mg/den, po dobu 3–5 dnů s tendencí aplikace co nejvyšší dávky při prevenci a monitorování možných nežádoucích účinků. V prezentované kazuistice byla pacientka celkem 2× léčena IVMP, poprvé na začátku onemocnění po první atace klinických příznaků – optická neuritida, která vzhledem k podporujícím nálezům na MR a v likvoru byla klasifikována jako CIS. Následně léčena IVMP pro aktivitu zobrazenou na MR mozku a dokazující diseminace v čase.

Léčbou demyelinizační ataky RS tam, kde není intravenózní léčba methylprednisolonom účinná nebo není tolerována, jsou intravenózní imunoglobuliny (IVIG) nebo plazmaferéza. IVIG se podávají v doporučené celkové dávce 2 g/kg v průběhu 2 až 5 dnů. Nejsou k dispozici klinické studie prokazující účinnosti léčby IVIG u RS, i když se empiricky užívá také pokračující léčba IVIG každé 4 týdny v dávce 0,2–0,4 g/kg/den po dobu dalších 6 až 12 měsíců (Banwell, 2004). Další alternativou u pacientů, kteří trpí těžkou steroidní rezistencí, je plazmaferéza, zejména u adolescentní formy RS (Lehmann et al., 2006).

Pokud je CIS podpořený diseminací abnormálních bílých hmot v prostoru a čase na MR, specifickými nálezy v likvoru ev. VEP, je indikována léčba I. linie RS – disease modifying drugs (DMD).

V prezentované kazuistice byla zvolena léčba GA, která je zahajována v plné dávce 20 mg/den, subkutánní inj. Nezávažné nežádoucí účinky jsou zaznamenávány celkem asi v 7–14 %. Jsou popisovány dyspnoe, bolesti na hrudníku, přechodné systémové reakce typu zčervenání a závratě, někdy bolesti hlavy a únava. Mezi lo-

kální komplikace řadíme bolest v místě vpichu, zarudnutí a později lokální podkožní lipodystrofie. Sledování jaterních funkcí a hematologických parametrů není nezbytné. Z publikovaných prací souhrnně European Regulatory Agency (EMA) uvedla, že profil léčby dětí ve věku 12–16 let odpovídá výsledkům včetně účinnosti a bezpečnosti léčby interferonem-beta a GA dospělých, zatímco není dost informací v případech léčby dětí mladších 12 let (Taláb, 2006; Farina et al., 2005).

GA je preferován u dětí, mladých žen a tam, kde je předpokládána nebo prokázána intolerance IFN-beta. U dívek a mladých žen také proto, že GA je hodnocen FDA (Food and Drug Administration) z hlediska teratogenity v kategorii II oproti IFN-beta, který je v kategorii III.

Kazuistika mladé ženy poukazuje na skutečnost, že kromě včasného zahájení léčby DMD, v prezentovaném případě za necelé 4 měsíce (v ČR nebylo v té době v platnosti nařízení vlády o zahájení léčby do 4 týdnů) jsou doporučenou volbou léky I. linie včetně GA. Systematický klinický ale i MR monitoring zejména v prvních letech onemocnění dokáže odhalit i subklinickou aktivitu onemocnění RS. Dosud není konsensus v léčbě aktivity onemocnění zobrazené na MR a v predikci eskalace léčby pro MR aktivitu. MR zobrazená aktivita onemocnění by měla být chápána jako ekvivalent klinické ataky RS a tedy důkaz pro indikaci eskalace léčby RS.

Závěr

První demyelinizační ataku RS, CIS je nutné léčit v akutním stadiu IVMP a následně v případě splnění McDonaldových kritérií 2010 zahájit do 4 týdnů léčbu DMD (v ČR). V případě dívek a mladých žen je v I. linii léčby RS vhodné zvažovat GA (Copaxone 20 mg s.c./den).

Literatura

1. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y, Lavie M, Gurevich M, Dolev M, Magalashvili D, Barak Y. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1515–1520.
2. Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 245–252.
3. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6: 887–902.
4. Claussen MC, Kom T. Immune mechanism of new therapeutic strategies in MS – Teriflunomide. *Clinical Immunology* 2012; 142: 49–56.
5. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung HP, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
6. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M,

Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCIS study): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.

7. Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol* 2005; 4: 567–575.

8. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 75–84.

9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.

10. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metzger C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C, for the BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-years active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–997.

11. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jacobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.

12. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stüve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol* 2006; 63: 930–935.

13. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, Van Den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121–127.

14. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, De Stefano N, Thompson A, Youssry T, Rovira A, Miller DH. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427–434.

15. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther*; www.advancesintherapy.com; 21 November 2014.

16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANN NEUROL* 2011; 69: 292–302.

17. Talab R. Glatiramer acetate. *Farmakoterapie*. 2006; 3: 271–276.

18. Tintoré M, Rovira A, Brieve L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2001; 7: 359–363.

19. Wileto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MR findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006; 67: 258–262.

Článek doručení redakci: 5. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 6. 2015

Převzato z *Neurol. praxi* 2015; 16(4): 231–235.

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologie – RS centrum s.r.o.,
Hradec Králové

Družstevní 1673/11A, 500 02 Hradec Králové
radomir.talab@gmail.com

