

Klinicky izolovaný syndrom a léčba glatiramer acetátem

MUDr. Radek Ampapa¹, MUDr. Vladislav Cunder¹, MUDr. Martin Svárovský²

¹Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava

²Oddělení zobrazovacích metod, Nemocnice Jihlava

V tomto kazuistickém sdělení prezentujeme pacienta s klinicky izolovaným syndromem, který je téměř čtyři roky léčen glatiramer acetátem. Diagnóza byla stanovena na podkladě nálezů na magnetické rezonanci a v mozkomíšním moku, dále i dle typického klinického průběhu. Léčba byla zahájena po krátkém období aplikace interferonu beta, která musela být ukončena pro rozvíjející se hepatopatii. Pacient je po dobu léčby glatiramer acetátem bez další ataky. Přestože vstupní neurologické příznaky odpovídaly těžšímu relapsu, nedochází k progresi invalidity. Také nález na magnetické rezonanci neprokazuje nové ani sytící se demyelinizační léze. Glatiramer acetát zůstává i přes rozšiřování léčebných možností účinnou alternativou v léčbě roztroušené sklerózy.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, roztroušená skleróza, glatiramer acetát.

Clinically isolated syndrome and treatment with glatiramer acetate

This case report presents a patient with clinically isolated syndrome who has been treated with glatiramer acetate for nearly four years. The diagnosis was made based on the findings on magnetic resonance imaging and in the cerebrospinal fluid as well as according to a typical clinical course. The treatment was initiated after a short period of administration of interferon beta that had to be terminated due to the development of hepatopathy. The patient has had no further attacks while being treated with glatiramer acetate. Although the initial neurological signs were consistent with a severe relapse, there has been no progression of disability. Magnetic resonance imaging failed to show any new or enhancing demyelinating lesions. Despite expanding treatment options, glatiramer acetate remains an effective alternative in treating multiple sclerosis.

Key words: clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, glatiramer acetate.

Neurol. praxi 2015; 16(2): 103–106

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní zá-
nětlivé onemocnění, při kterém dochází k poškození
centrálního nervového systému (CNS). Zánětlivý
proces je směřován vůči obalům nervových vlák-
nen tvořených myelinem. Diagnostika choroby
se opírá ve většině případů o typický klinický prů-
běh doplněný korelujícími nálezy na magnetické
rezonanci (MRI) a v mozkomíšním moku. V klinic-
kém průběhu odlišujeme fázi klinicky izolované-
ho syndromu a definitivní roztroušené sklerózy.
Klinicky izolovaný syndrom (CIS) je první epizoda
neurologických příznaků v trvání alespoň 24 hodin,
které jsou způsobeny demyelinizačním poškozením
CNS. Po zavedení revidovaných diagnostických
kritérií RS z roku 2010 (Polman et al., 2010) došlo
ke zjednodušení stanovení diagnózy definitivní
RS (tabulka 1). Oproti původním diagnostickým
kritériím z roku 2005 lze nyní stanovit diagnózu
klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS)
již po prvním relapsu při současném naplnění MRI
parametrů pro diseminaci v prostoru a čase. Nová
diagnostická kritéria bohužel nebyla prozatím im-
plementována do úhradových kritérií imunomo-
dulační léčby v ČR, což přináší obtíže při indikaci
této léčby u nově diagnostikovaných pacientů.

Glatiramer acetát (GA) je směs syntetických
polypeptidů složených ze 4 aminokyselin (gluta-

mát, lysin, alanin, tyrosin) původně vytvořených
jako peptidový analog myelinového bazického
proteinu (MBP). MBP tvoří více jak 30 % myelinu,
což je jedna ze základních složek bílé hmoty
mozku a míchy, existence myelinu a jeho správná
distribuce je nutnou podmínkou správné funk-
ce centrální nervové soustavy. GA byl vyvinut
v roce 1970 ve Weizmannově institutu v Izraeli,
původně s úmyslem imitovat MBP jako antigen
k vyvolání experimentální autoimunitní encefalo-
myelitidy (EAE). EAE je obvyklým laboratorním
modelem relaps remitentní roztroušené sklerózy.
Avšak vytvořené molekuly GA měly nečekaně
efekt spíše potlačující EAE, což vedlo k myšlen-
ce možné suprese EAE. Tento efekt byl poprvé
publikován v roce 1971, experimenty u primátů
byly provedeny v roce 1977. Následovaly menší
studie u pacientů s RS. V roce 1991 bylo zahá-
jeno klinické hodnocení, kterého se zúčastnilo
251 pacientů s RS. Byl pozorován 29% pokles
v počtu relapsů ve srovnání s placebem, zlepšení
EDSS (Expanded disability status scale) nálezu
u 24,8% pacientů (ve srovnání 15,2% u pacientů
léčených placebem). Nebyl zaznamenán rozdíl
ve 3měsíční progresi onemocnění (Johnson et
al., 1995). Na základě těchto dat byl GA schválen
FDA (Food and drug administration) pro léčbu
relaps remitentní sklerózy. Pacienti byli nadá-

le léčeni GA a byl sledován jejich klinický stav.
V roce 2008 byla zhodnocena klinická i MRI data
se závěrem, který potvrdil GA jako dlouhodobě
bezpečnou léčbu. Většina pacientů měla nízkou
aktivitu choroby s minimální progresí, u 57%
pacientů bylo EDSS stabilní nebo došlo k jeho
zlepšení, u přibližně dvou třetin pacientů užívá-
jících GA již 15 let nedošlo k přechodu choroby
do stadia sekundární progresie, 82% pacientů
bylo nadále schopných chůze bez opory (Ford
et al., 2010). Další klinická studie z roku 2001 se
zaměřila na sledování účinnosti GA u aktivní
formy RS, sledování zahrnovalo 239 pacientů,
kteří měli na vstupní MRI přítomnou Gd sytící
se lézi. Statisticky signifikantní efekt byl pozpo-
rován u MRI parametrů již po 6 měsících léčby.
Dlouhodobé sledování těchto pacientů proká-
zalo negativní efekt oddálení zahájení léčby,
pravděpodobnost potřeby pomůcky při chůzi
byla po 6 letech sledování signifikantně zvýše-
na u pacientů léčených v prvních 9 měsících
placebem (Rovaris et al., 2007). Vliv léčby GA
na oddálení konverze onemocnění do CDMS byl
zkoumán u 500 pacientů s proběhlou jedinou
atakou choroby ve studii PreCISe. Výsledkem by-
lo klinicky významné zpomalení vývoje choroby
a tedy i zkrácení doby do druhého relapsu. Už
v průběžném hodnocení GA snížil riziko konver-

Obrázek 1. MRI mozku 29letého pacienta z období diagnostiky roztroušené sklerózy (2011)



Obrázek 2. MRI Th míchy stejného pacienta (2011)



Obrázek 3. MRI mozku po 3 letech léčby glatiramer acetátem stabilizace desmyelinizačního poškození (2014)



Obrázek 4. MRI Th míchy po 3 letech léčby glatiramer acetátem, bez dynamiky nálezu (2014)



ze do CDMS o 45 %, čas do výskytu další ataky byl o 115 % delší ve srovnání s placebem. Dále byl prokázán pozitivní efekt léčby GA na vznik nových T2 i Gd sytících se lézí na MRI. Počet nových T2 lézí byl nižší o 42 %, redukce jejich objemu o 22 %, snížení počtu Gd enhancujících lézí o 53 %, redukce nových T1 hypointenzních lézí o 52 %. Všechny MRI parametry byly srovnávány vůči placebové skupině. Původně na 3 roky plánovaná iniciálně dvojité zaslepená studie byla v 3. roce vzhledem k dostupným průběžným výsledkům předčasně zastavena, odslepena a účinná léčba byla nabídnuta i pacientům původně v placebové větvi. Celkově po 5 letech trvání studie bylo 66,7 % pacientů léčených od začátku GA bez relapsu, pacienti ze skupiny oddáleného zahájení léčby byli bez relapsu v 50,4 % (Comi et al., 2009). Bylo provedeno i několik „head to head“ srovnávacích studií porovnávajících efekt GA vůči interferonům beta (Become, Beyond, Regard), ve výsledcích nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl v klinické či MRI účinnosti.

V České republice je GA užíván v léčbě CIS od roku 2011, předtím bylo možné léčit GA pacienty pouze v případě stanovení definitivní formy RS se současným splněním podmínky 2 proběhlých relapsů v roce (respektive 3 relapsů za 2 roky). Mechanismus účinku GA je protizánětlivý i neuroprotektivní. GA aktivuje Th2 lymfocyty, které přestupují hematoencefalickou bariéru a v centrálním nervovém systému vedou k potlačení zánětlivého procesu pomocí produkce protizánětlivých cytokinů IL-4, IL-5, IL-10 a TGF beta (Schrempf et Ziemssen, 2007). Dále GA vyvolává produkci mozkového neurotrofického faktoru (BDNF – brain derived neurotrophic factor), který je důležitý pro diferenciaci a přežití různých populací neuronů, plasticitu CNS a ochranu tkáně CNS v průběhu zánětu (Khan et al., 2005). V běžné klinické praxi je GA aplikován subkutánně v dávce 20 mg jedenkrát denně. Je dobře tolerován, má minimum nežádoucích účinků. Nejčastěji se objevují reakce v místě vpichu jako zarudnutí či zatvrdnutí v podkoží, při dlouhodobém užívání je riziko vzniku lipoatrofie. Z celkových vedlejších účinků byl pozorován rozvoj histaminové reakce s doprovodnou tachykardií, dyspnoí, tlakem na hrudi, zrudnutím a s úzkostí. Nevyskytují se pseudochřipkové (flu-like) reakce jako u interferonů. Nebylo pozorováno zvýšení frekvence infekcí. GA nemá vliv na jaterní funkce, štítnou žlázu ani rozvoj depresí, v případě přítomnosti těchto komorbidit bývá ve volbě léků v první linii preferován.

V blízké budoucnosti by měl být zvýšen komfort pacientů díky možnosti léčby glatira-

mer acetátem v dávce 40 mg, který si pacienti budou aplikovat třikrát týdně. Klinického hodnocení GALA se zúčastnilo více než 1 400 pacientů, u kterých byl srovnáván glatiramer acetát v dávce 40 mg vůči placebu. Hodnocenými parametry byl roční počet relapsů a změny na MRI v obou skupinách. Výsledky jsou srovnatelné s původním glatiramer acetátem v dávce 20 mg (Khan et al., 2013).

Kazuistika

V osobní anamnéze měl 29letý pacient pouze běžné dětské choroby a drobné úrazy, operaci žádnou neprodělal. Pro neurologické onemocnění se nikdo z rodiny neléčil. Pacient byl kuřák.

První příznaky demyelinizačního onemocnění se u pacienta projeví v dubnu roku 2011. Byl vyšetřen neurologem pro nestabilitu chůze a poruchu citlivosti dolních končetin. Ve stejném měsíci byla provedena MRI mozku, krční a hrudní míchy. Nález prokázal typická demyelinizační ložiska supratentoriálně (obrázek 1), dále ložisko charakteru demyelinizační plaky v úrovni Th7/8 (obrázek 2). Bylo doplněno vyšetření mozkomíšního moku, kde byla po podrobném imunologickém vyšetření izofokusací prokázána přítomnost 19 oligoklonálních pásmů bez korelace v séru (vzorec II). S ohledem na uvedené výsledky a klinický průběh byla stanovena diagnóza klinicky izolovaného syndromu. Provedená vyšetření proběhla v rychlém sledu v průběhu prvních 5 dnů hospitalizace. Trvajících klinická symptomatologie – hyperreflexie na dolních končetinách, svalová síla snížena na 3–4 akčně a chůze o širší bazi vedla k intravenózní aplikaci metylprednisolonu (Solu-Medrol) v dávce 5 gramů. Po ukončení infuzní léčby byl podán taper perorálním metylprednisolonem. Po ukončení léčby relapsu bylo rozhodnuto o zahájení dlouhodobé imunomodulační léčby. Byl zvolen interferon beta 1a s frekvencí aplikace jedenkrát týdně intramuskulárně. Jeden měsíc po zahájení léčby v červnu 2011 bylo zjištěno zvýšení jaterních testů nad 5násobek horní hranice normálního rozmezí. Léčba interferonem beta byla okamžitě ukončena. Po krátkém období bez terapie byla v srpnu 2011 zahájena léčba glatiramer acetátem. S ohledem na minimální vliv léku na jaterní funkce byl GA optimální volbou. V době zahájení léčby odpovídal neurologický deficit skórování EDSS hodnotě 3,5. Pacient měl lehkou paraparézu dolních končetin, snížení vibračního a taktilního citu opět na dolních končetinách. Byl limitován ve fyzické aktivitě i své běžné pracovní zátěži. Každodenní aplikaci glatiramer acetátu zvládal již od počátku bez

Tabulka 1. Revidovaná diagnostická kritéria roztroušené sklerózy z roku 2010

Klinický obraz ATAKY	Klinický obraz OBJEKTIVNÍ LÉZE	Doplňující údaje potřebné k dg RS
2 nebo více*	2 nebo více	Žádné, klinická symptomatika je dostačující
2 nebo více	1	■ diseminace v prostoru dle MR mozku ≥ 1 T2 léze minimálně ve 2 ze 4 MS typických oblastí CNS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně nebo v míše) nebo ■ další klinická ataka z jiné lokalizace
1	2 nebo více	■ diseminace v čase podle MR (současná přítomnost asymptomatičké Gd enhancující léze a neenhancující léze) nebo nová T2 a/nebo Gd enhancující léze na následující MR ve srovnání k MR vstupní nebo druhá klinická ataka
1	1	■ diseminace v prostoru podle MR mozku ≥ 1 T2 léze minimálně ve 2 ze 4 MS typických oblastí CNS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně nebo v míše) ■ diseminace v čase podle MR (současná přítomnost symptomatické Gd enhancující léze a neenhancující léze nebo nová T2 a/nebo Gd enhancující léze na následující MR ve srovnání k MR vstupní nebo ■ další klinická ataka z jiné lokalizace
0 (progrese od počátku)	1	Progrese nemoci po 1 rok (retro- či prospektivně) a nejméně 2 ze 3 následujících: ■ pozitivní MR mozku ≥ 1 T2 léze minimálně ve 2 ze 4 MS typických oblastí CNS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně nebo v míše) s pozitivními VEP ■ pozitivní MR míchy (2 a více fokálních T2 lézí) ■ pozitivní likvor na OCB a/nebo IgG syntéza

větších komplikací. V rámci běžných pravidelných kontrol byly prováděny laboratorní odběry, kde byl normální nález vyjma mírné přetrvávající elevace jaterních testů. Lokální reakce v místě vpichu byly nevýznamné intenzity. Přibližně v jednorokém intervalu byl kontrolován nález na MRI, kde nedocházelo k výskytu nových lézí, ani nebyly pozorovány léze sytící se kontrastní látkou. V průběhu klinických kontrol docházelo k postupnému zlepšování neurologického nálezu na dolních končetinách, došlo k normalizaci motorických funkcí, přetrvávalo mírné snížení citlivosti pro vibrační čítí. Na naše doporučení pacient přestal kouřit.

Poslední kontrolní MRI vyšetření bylo provedeno v prosinci roku 2014 se stacionárním nálezem demyelinizačních lézí na mozku i hrudní míše, nebylo přítomno syčení kontrastní látkou (obrázky 3, 4). Klinický nález odpovídá na škále EDSS skóre 1,5 (snížení vibračního čítí na dolních končetinách, nevýznamné odchylky v pyramidové funkční škále). Nedošlo tedy k progresi invalidity. V průběhu téměř čtyřleté léčby pacient neprodělal další ataku onemocnění. Navíc dle orientačního hodnocení atrofie nedošlo ke změně v objemu corpus callosum. Sledování případné atrofie corpus callosum může predikovat budoucí časnou progresi invalidity (Vaněčková

et al., 2012). Lze tedy konstatovat, že klinicko-radiologický vývoj prozatím odpovídá konceptu „Freedom from disease activity“ (Havrdová et al., 2010), přestože je nutné přiznat, že 4leté sledování je u pacienta s chronickým onemocněním typu RS relativně krátkým obdobím. Dosavadní pozitivní vývoj choroby ovšem potvrzuje zásadní význam časného zahájení imunomodulační léčby u nově diagnostikovaných pacientů.

Závěr

Uvedená kazuistika reprezentuje pacienta s klinicky izolovaným syndromem, u kterého nedošlo po téměř čtyřech letech léčby k dalšímu relapsu ani MRI progresi onemocnění. Nebyla tedy stanovena diagnóza klinicky definitivní roztroušené sklerózy. S ohledem na uvedené se v tuto chvíli jeví nastavená imunomodulační léčba jako optimální. Glatiramer acetát je stejně jako preparáty interferonu beta dlouhodobě ověřenou imunomodulační léčbou v první linii léčby RS. V současnosti dochází k rozšiřování možností léčby RS příchodem hned několika nových léků na trh (teriflunomid, dimethylfumarát, alemtuzumab). Dlouho očekávané «neinjekční» imunomodulační preparáty mohou v příštích letech významně změnit léčbu roztroušené sklerózy. V rozhodnutí, kte-

rým lékem zahájit léčbu, by nám mohlo pomoci nalezení biomarkerů či jiných ukazatelů, které by predikovaly vývoj choroby u konkrétního pacienta při užití konkrétního léku. Bohužel i přes četné probíhající klinické studie zatím takový ukazatel nemáme.

Literatura

1. 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 (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–1511.
2. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, Luzzio C, Myers L, Panitch H, Preiningerova J, Pruitt A, Rose J, Rus H, Wolinsky J. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010; 16(3): 342–350.
3. Havrdová E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(Suppl 3): S3–7.
4. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing – remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo controlled trial. The copolymer 1 Multiple Sclerosis Group. *Neurology* 1995; 45(7): 1268–1276.
5. Khan O, Shen Y, Caon C, Bao F, Ching W, Reznar M, Buccheister A, Hu J, Latif Z, Tselis A, Lisak R. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective affect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 646–651.
6. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013; 73(6): 705–713.
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdová 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(2): 292–302.
8. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Valsasina P, Ladkani D, Pieri E, Weiss S, Shifroni G, Wolinsky JS, Filippi M. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: A multicenter, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler* 2007; 13: 502–508.
9. Schrempf W, Ziemssen T. Glatiramer acetate: Mechanism of action in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 469–475.
10. Vaněčková M, Krásenský J, Horáková D, Mašek M, Burgetová A, Havrdová E, Seidl Z. Measurement of Corpus Callosum and Comparison of MRI Techniques for Monitoring of Multiple Sclerosis. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(6): 742–747.

Článek doručen redakci: 6. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2015

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
ampapar@gmail.com