

Léčba interferonem beta navzdory perzistující elevaci jaterních enzymů

MUDr. Magdaléna Hladíková, Ph.D.¹, MUDr. Petra Praksová, Ph.D.¹, MUDr. Hana Dujsíková, Ph.D.²

¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU, Brno

²Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU, Brno

Interferon beta 1b (Betaferon) je nejdéle užívaný chorobu modifikující lék u roztroušené sklerózy. Mezi jeden z vedlejších účinků patří i elevace jaterních aminotransferáz, jež jsou odrazem hepatocelulárního poškození. K jakým přesným změnám jaterního parenchymu dochází, ale není známo. K dispozici máme jen údaje z jaterních biopsií od pacientů s fulminantním hepatálním selháním, vznikajícím na jiném podkladě. V naší kazuistice prezentujeme případ pacienta léčeného od roku 1999 preparátem Betaferon, u kterého se již během prvního roku léčby objevila elevace jaterních enzymů s postupným nárůstem a přechodně bylo dosaženo až 3. stupně toxicity. Vzhledem k dlouhodobé klinické i radiologické stabilizaci a pro odmítavý postoj pacienta k případné změně léčby bylo na základě výsledků jaterní biopsie rozhodnuto o pokračování v léčbě interferony i přes trvale zvýšené hodnoty jaterních enzymů.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, interferon beta 1b, jaterní biopsie, elevace aminotransferáz.

Treatment with interferon beta despite persistent elevation of liver enzymes

Interferon beta 1b (Betaferon) has been the longest used disease-modifying drug in multiple sclerosis. Its side effects include, among other things, elevated liver aminotransferases, which reflects hepatocellular injury. It is, however, unclear what exact changes in the liver parenchyma occur. Data are available only from liver biopsies of patients with fulminant hepatic failure, resulting from another underlying cause. Our case report presents a patient treated with Betaferon since 1999 who had developed elevation of liver enzymes with a gradual increase as early as the first year of treatment and, transiently, third-degree toxicity was reached. Given the long-term clinical and radiological stabilization and the patient's negative attitude to a possible treatment switch, the decision was made based on the liver biopsy results to continue the treatment with interferons despite persistently elevated liver enzyme levels.

Key words: multiple sclerosis, interferon beta 1b, liver biopsy, elevated aminotransferases.

Neurol. praxi 2015; 16(4): 219–221

Úvod

Interferon beta 1b (Betaferon) představuje nejdéle užívaný chorobu modifikující lék u roztroušené sklerózy (RS), jehož účinnost, snášenlivost a bezpečnost byla opakovaně ověřena rozsáhlými multicentrickými randomizovanými zaslepenými studiemi. Do klinické praxe byl uveden poprvé před více než 20 lety (1993 – preparát Betaseron) a znamenal zásadní průlom v léčbě této závažné choroby. I přes mohutný a rychlý rozvoj nové účinnější biologické léčby tvoří interferony (IFN) u pacientů s RS v ČR stále nejčastěji předepisované chorobu modifikující léky (DMD), a to jak v indikaci remitentně relabující formy, tak již ve stadiu klinicky izolovaného syndromu. Jejich hlavní předností je dobrý bezpečnostní profil. Mezi negativa, především z pohledu pacienta, patří injekční aplikace a obtěžující pseudochřipkové příznaky. Z pohledu lékaře je to například lokální reakce v podobě abscesů či kožních nekróz, jež jsou indikací k ukončení léčby. Z celkových nežádoucích účinků je nutné mít na zřeteli zvýšený výskyt depresí a monitorovat změny v laboratorních parametrech jako anémii, trombocytopenii, lymfopenii či elevaci jaterních enzymů, jež při perzistenci a klinické symptomatice opět mohou vést k přerušení terapie.

Doposud nejrozsáhlejší postmarketingová data týkající se výskytu hepatopatií u RS pacientů léčených interferony beta přináší retrospektivní studie Helen Tremlett, jež analyzovala soubor o cca 840 pacientech v průběhu 6 let (Tremlett et al., 2003). De novo se elevace jaterních aminotransferáz objevila u 284 z 835 (34%) pacientů. Byl tak prokázán výrazně vyšší podíl výskytu hepatopatií u RS pacientů léčených interferony s nejvýraznějším rozdílem především u IFNβ 1b, kde se hodnoty oficiálních klinických studií a postmarketingových výzkumů liší až o téměř 30% (11% oproti 37–39%). Ve shodě jsou i data z další rozsáhlé studie z roku 2001 (Durelli et al., 2001). V rámci jaterního souboru dochází k elevaci především alaninaminotransferázy (ALT) a asparátaminotransferázy (AST), jež jsou přednostně přítomny v cytoplasmě jaterních buněk. Z toho vyvozujeme, že se jedná primárně o hepatocelulární typ poškození, nikoli o změny cholestatické. K jakým přesným změnám jaterního parenchymu dochází a jak závažná je míra a typ poškození jaterní buňky však není doposud objasněno. K dispozici jsou výsledky jaterních biopsií pouze od pacientů, u kterých došlo během léčby interferony k fulminantnímu jaternímu selhání na podkladě idiosynkrastické reakce (typ B) či exacerbací preexistujícího autoimunitního

onemocnění (Tremlett et al., 2004; Chan et al., 2011; Villamil et al., 2015). Za zvýšením jaterních enzymů u RS pacientů léčených IFN však v naprosté většině stojí reakce typu A, dávkově závislá, pro kterou nemáme doposud žádná obdobná data.

Kazuistika

Popisujeme případ pacienta s negativní rodinnou anamnézou stran RS, u kterého se v roce 1995 ve věku 38 let objevují parestezie prstů rukou, jakožto první projev demyelinizačního onemocnění. Jedná se do té doby o zcela zdravého muže, s anamnézou pouze jednoho operačního výkonu (operace burzy pravého kotníku), s negativní farmakologickou anamnézou. V následujícím roce 1996 se objevují potíže s chůzí, ztuhlost dolních končetin, jež pacienta výrazně limitují v běžném životě (bez limitace chůze maximálně do 1 km, EDSS 3,5). V dalším roce následuje retrobulbární neuritida a okohybná porucha. Vzhledem k podezření na diagnózu sclerosis multiplex je doplněno vyšetření mozkomíšního moku s nálezem 16 oligoklonálních pářů. V korelaci s touto diagnózou je též elektrofyziologické vyšetření (pozitivní VEP oboustranně, pozitivní SEP HKK i DKK) a průkaz atrofie papil zrakových nervů oboustranně. V dubnu 1998 prove-

Tabulka 1. Laboratorní vyšetření

Krevní obraz, koagulace, jaterní soubor (celkový a přímý bilirubin, alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, gama-glutamyltransferáza, alkalická fosfatáza), lipidy (cholesterol, triacylglyceroly), C-reaktivní protein, ceruloplazminu, transferinu, feritinu, volné a vázané železo, měď, alfa-fetoprotein, albumin, celková bílkovina, ionty, dusíkaté látky (urea, kreatinin), serologie hepatitid (HBsAg, anti HCV, anti HBcIgM, anti HBc, anti HAV IgG, anti HAV IgM), vyšetření hladin imunoglobulinů (IgG, IgM, IgA), vyšetření autoprotilátek (ANA, ENA, ASMA, pANCA, cANCA, dsDNA, anti LKM, AMA)

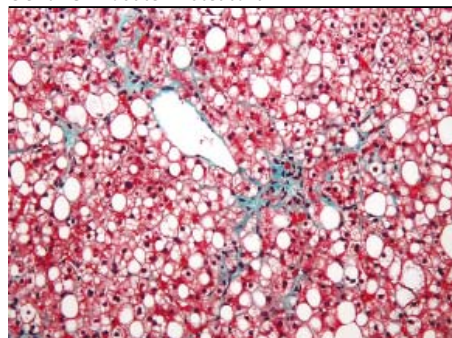
dená MRI prokazuje demyelinizační změny mozku, mozečku, kmene, prodloužené i krční míchy. Ještě téhož roku následuje ataka levostranné hemiparézy s levostrannou hemihypestezií a opětovné zhoršení chůze (pacient je schopen ujit bez limitace nekonstantně 300–500 m, EDSS 4,5). V tomto roce je pacient na základě splnění kritérií 3 proběhlých a přeléčených atak v průběhu dvou let indikován k léčbě IFN β 1b (Betaferonem). Léčbu zahajuje začátkem února 1999 s normálními vstupními laboratorními parametry včetně jaterních enzymů (EDSS 4,0) bez anamnesticky dokumentovaného jaterního onemocnění, s rok a půl trvající léčbou kortikoidy (prednison 5 mg) a baclofenem. Již během prvních dvou měsíců však dochází k přechodné elevaci aminotransferáz asi na dvojnásobek normy. Ještě téhož roku však krátce po zahájení léčby následují další 3 ataky vedoucí k přechodné limitaci chůze na 200 m a dle tehdejších doporučení je tak léčba posílena o další imunosupresivum – azathioprin (s potenciálně hepatotoxickým efektem) v udržovací dávce 2 $\times$ 50 mg. Dochází ke stabilizaci onemocnění. Při DMD léčbě se postupně zlepšuje celková kondice pacienta, zlepšuje se chůze (schopen ujit 500 m bez limitace, EDSS 4,5). Objevuje se však trvalé izolované zvýšení aminotransferáz bez současné elevace cholestatických enzymů. Doporučena je jaterní dieta a alkoholová abstinence (do té doby abúzus 2 piva denně) a od poloviny 2001 je postupně i vzhledem ke stabilizaci klinického stavu (EDSS 4,5) vysazen Imuran i snížena dávka prednisonu a baclofenu. Hladina jaterních enzymů přechodně klesá (cca 1,5 $\times$ norma). Do medikace jsou přidána hepatoprotektiva (Phospholipida essentialia, silymarinum), cestou sektorové gastroenterologické ambulance jsou doplněna podrobnější laboratorní vyšetření k vyloučení jiné příčiny elevace aminotransferáz a sonografie jater, vše s normálním nálezem. Vzhledem k trvale narůstající hladině ALT a AST je pacient gastroenterologicky dispenzarizován v místě bydliště. Hodnoty jaterních enzymů postupně dosahují 2. stupně toxicity, tedy více jak 2,5 násobek horní hranice normy (ULN) a následně překračují i 6 ULN (3. stupeň toxicity). Pacientovi je opakovaně navrhována změna léčby na neinterferonový preparát (glatiramer acetát), kterou však pacient vzhledem k nutnosti frekventnější aplikace (každodenně místo ob den) opakovaně odmítá. Přechodně je tedy snížena frekvence aplikací IFN na 1 $\times$ týdně s částečným efektem (pokles pod

3 ULN), avšak zaznamenána je ataka. Frekvence aplikací je navržena ke standardnímu dávkování, postupně ale dochází k dalšímu pozvolnému nárůstu jaterních parametrů, tentokrát již včetně cholestatických enzymů (2. stupeň toxicity). Pacient je proto odeslán na III. interní gastroenterologickou kliniku FN Brno–Bohunice k podrobnému vyšetření s cíleným dotazem rizika jaterního poškození v případě pokračující interferonové léčby. Zde je podroben klinickému a komplexnímu laboratornímu vyšetření (tabulka 1). Vyloučena je infekční, metabolická či autoimunitní příčina hepatopatie. Doplněna je kontrolní sonografie jater, opět s normálním nálezem. Gastroenterologem je proto indikováno podrobnější došetření k bližšímu určení skutečného poškození jaterní tkáně s využitím jaterní biopsie. Ta je prováděna bez ultrazvukové kontroly po lokálním umrtvení 1% Mesocainem v oblasti 8. mezižebří pomocí setu Hepafix, získán je vzorek velikosti cca 30 mm. Tento je následně histologicky zpracován, standardně barven hematoxilin-eozinem a mikroskopicky vyhodnocen. Invazivní výkon probíhá zcela bez komplikací, bez poklesu v krevním obraze při kontrolním vyšetření. Pacient je propuštěn druhý den po výkonu domů. Histologicky je přítomen obraz mírné (steato) hepatitidy s mírnou lobulární aktivitou (grade 3 dle Ishaka, stadium 1). Steatóza je pouze velmi lehká, centrolobulární, malo i velkokapénková. Etiologicky se jedná o nespecifický obraz připouštějící toxonutritivní a/nebo polékové poškození. V souhrnu je nález uzavírán jako hepatopatie v.s. poléková s možným podílem toxonutritivním, bez kontraindikace v pokračování léčby interferony. Doporučena je opětovně alkoholová abstinence, hepatoprotektiva, jaterní dieta a kontrola jaterních enzymů v dosavadním režimu á 3 měsíce. Vzhledem k dlouhodobě uspokojivému stavu po dobu dvanácti let interferonové léčby (6 atak z toho 3 krátce po zahájení léčby, progresi o 1 stupeň EDSS, minimální radiologická progresi) je v terapii Betaferonem pokračováno. Monitorace hladin jaterních enzymů je ponechána ve standardním tříměsíčním režimu, pacient zůstává v dispenzarizaci gastroenterologické kliniky s kontrolou 1 $\times$ ročně a možností konzultace v případě zhoršení laboratorních parametrů. Hodnoty aminotransferáz kolísají mezi 2 až 2,5 ULN a dosahují tak 1., maximálně 2. stupně toxicity. Subjektivně zůstává pacient zcela bez závažných potíží, klinicky bez známek ikteru.

Diskuze

Přestože jsou interferony k dispozici pro léčbu pacientů s roztroušenou sklerózou již více než 20 let a mezi jeden z dobře známých vedlejších účinků patří i elevace jaterního souboru, neexistují v současné době u nás ani v zahraničí jasné guidelines na to, jak postupovat při jejich záchytu. Dle současných klinických doporučených postupů je indikováno při léčbě IFN β pravidelné sledování jaterních testů a krevního obrazu á 3 měsíce v prvním roce léčby a dále s odstupem 6 měsíců (Suchý et al., 2012). Dle oficiálního SPC preparátu Betaferon je zvýšení sérových transamináz důvodem k pečlivému monitorování a vyšetření. Je-li zvýšení hladin signifikantní nebo je-li spojeno s klinickými příznaky, jako je například žloutenka, mělo by se zvážit přerušení léčby Betaferonem. Nejsou-li klinické projevy poškození jater, lze po úpravě hladin jaterních enzymů zvážit obnovení terapie při řádném průběžném sledování jaterních funkcí (Souhrn údajů o přípravku Betaferon). Na rozdíl například od fingolimodu, u kterého indikační omezení i SPC (Souhrn údajů o přípravku) jasně říká, že elevace hodnot jaterních enzymů nad pětinašobek normy, tedy na 3. stupeň toxicity, je indikací k přerušení léčby, obdobná kritéria pro interferony stanovena nebyla. Přechod na některý z preparátů 2. linie z důvodu nežádoucí reakce v podobě hepatopatie odporuje současným úhradovým kritériím. Určitá pravidla pro postup při elevaci jaterních enzymů při léčbě interferony poskytují některé ze studií zahraničních autorů. Dle Mosese (Moses et al., 2008) by dosažení 1. stupně toxicity mělo vést k častější kontrole jaterních enzymů (1 $\times$ měsíčně). Při jejich perzistenci či dosažení 2. stupně toxicity by měla být snížena frekvence aplikace IFN a ve této snížené dávce ponechána do normalizace stavu. Vysazení či změna léčby je indikována u stupně toxicity 3 a více. Výše zmiňovaná studie Hellen Tremmlet (Tremmlet et al., 2003) doporučuje změnu terapie již při elevaci nad dvojnásobek UNL. Naopak dle Francise (Francis et al., 2003) by k záměně či vysazení léčby mělo být přistoupeno až při dosažení 4. stupně toxicity, tedy více jak 20 ULN. U pacientů s nižším stupněm toxicity by měla být dávka pouze snížena a takto ponechána až do normalizace či dosažení stupně toxicity 2 (2,5–5 UNL).

V případě našeho pacienta bylo rozhodování a volba toho nejvhodnějšího postupu komplikována několika faktory. Tím prvním a nejproblematictější byl jednoznačně odmítavý postoj pacienta k navrhované změně léčby. Důvodem byla především obava z frekventnější aplikace preparátu. Z pohledu lékaře však ukončení léčby u dlouhodobě klinicky i radiologicky stabilního pacienta (respondenta ke zvolenému typu léčby) či zahájení na jiném principu fungující terapie nebylo též úpl-

Obrázek 1. Jaterní steatóza

http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:-Non-alcoholic_fatty_liver_disease1.jpg

ně jednoznačné. Zvláště v úvodu, kdy hodnoty dosahovaly pouze 1. stupeň toxicity. Přistoupeno proto bylo k frekventnější kontrole aminotransferáz 1x měsíčně a gastroenterologickému vyšetření. S následným nárůstem hladin jaterních enzymů na 2. (přechodně i 3.) stupeň toxicity byla poté snížena frekvence aplikací preparátu, jak je doporučováno dle Mosese (Moses et al., 2008). Plánováno bylo ponechání aplikace 1x do doby úplné úpravy JT. Situace se zde však zkomplikovala atakou a i vzhledem k obavám pacienta o zhoršení stavu tak byla aplikace upravena ke standardnímu dávkování. Jelikož v průběhu několika následujících měsíců sice došlo opět k elevaci JT, ale hodnoty dosahovaly maximálně 2. stupně toxicity, nedošlo ke klinickému či radiologickému zhoršení, subjektivně byl pacient zcela bez potíží a i nadále odmítal změnu terapie, byl nakonec opětovně podroben kontrolnímu gastroenterologickému vyšetření. To, s využitím jaterní biopsie, jež neprokázala závažné poškození vlastního jaterního parenchymu, nakonec rozhodlo o možnosti pokračování ve stávající léčbě.

Jak tedy postupovat u pacientů s výskytem elevace JT v průběhu léčby interferony? V úvodu je vždy nutné vyloučení jiné příčiny elevace JT, jakými jsou toxické poškození konkomitantní medikací, abúzus alkoholu či vyloučení jiných závažných onemocnění jater (hepatitidy, autoimunitní onemocnění, ...). Pokud je příčinou hepatopatie léčba interferony, můžeme volit několik postupů. Tím prvním může být přechodná redukce dávky do normalizace parametrů, která však naráží na riziko relapsu (obdobně jako v našem případě). Volbou může být změna léčby z interferonu vysokodávkového na nízkodávkový s o něco menší pravděpodobností rozvoje hepatopatie, což s sebou opět nese riziko relapsu z důvodu odlišné účinnosti léčby. Ideálním a nejčastěji voleným postupem se zdá být switch na neinterferonový preparát glatiramer acetát. Problematická zde ale

může být snížená compliance vzhledem k frekventnější aplikaci, s tím související též vyšší riziko lokálních reakcí v podobě lipodystrofií i případná odlišná odezva k léčbě s jiným mechanismem účinku (non-respondenti).

V námi prezentované kazuistice bychom rády nabídly možnost ještě jiného řešení, a tím je využití jaterní biopsie. Z pohledu neurologa může představovat invazivní a zbytečně rizikové vyšetření. Poněkud jinak je toto vyšetření vnímáno zkušenými gastroenterology i pacienty s roztroušenou sklerózou podstupující pravidelnou injekční léčbu. Na rozdíl od prostého stanovení hladiny jaterních enzymů přináší biopsie přesnou informaci o změnách vlastního jaterního parenchymu a umožňuje jednoznačně rozhodnout o nutnosti ukončení léčby v případě závažného poškození. Dokáže odlišit méně významné změny ve smyslu steatózy či mírné hepatitidy od závažnější fibrózy či nekrózy, odlišit změny chronické a akutní. Nejedná se jistě o vyšetření, jež by se mělo stát běžnou praxí, ale v opodstatněných případech může významně pomoci při rozhodování, zda pokračovat či nepokračovat v interferonové léčbě u klinicky i radiologicky dlouhodobě stabilního pacienta s perzistující elevací hladin aminotransferáz, obdobně jako v našem případě. Na misky vah se tak dostává na jedné straně ukončení léčby a switch dlouhodobě stabilního pacienta a na druhé komplikace související s invazivním výkonem. Vždy je zde nutná spolupráce se zkušeným gastroenterologem, který zváží veškerá rizika a přínos a je onou osobou, jež toto vyšetření indikuje. V případě přetrvávající či pokračující elevace JT je ke zvážení i případného opakování histologického vyšetření v čase či využití novější neinvazivní metody elastografie, která s využitím ultrazvuku umožňuje zobrazit elastické vlastnosti tkáně. V současné době neexistují žádná relevantní data, jež by sledovala vliv léčby interferony beta na stav jaterní tkáně, ať již s využitím jaterní biopsie či právě nově zaváděné neinvazivní elastografie. Ta by se tak mohla do budoucna stát jednou z metod, která by umožnila šetrnějším způsobem sledovat vývoj změn jaterního parenchymu v čase u konkrétního typu léčby. Jaterní biopsie ani elastografie (jež do budoucna pravděpodobně nahradí až 1/2 biopsií jater) však nejsou metody, jež by byly schopny jednoznačně říct, jaký bude další vývoj jaterního poškození u konkrétního pacienta, neboť ve hře je zde vždy více dalších faktorů (genetické nastavení, infekty, konkomitantní medikace, dieta, abúzus...). Spolehlivě ale odliší závažné poškození parenchymu, které by bylo jasnou indikací k ukončení léčby.

Souhrnně lze tedy jistě doporučit pravidelnou, optimálně minimálně tříměsíční, monitoraci jaterních enzymů nejen v průběhu prvních dvou let, ale po celou dobu léčby. Především tak můžeme nejen dávkově závislému poškození jaterního parenchymu, ale včasnými opatřeními i případné nutnosti změny doposud dobře fungující terapie. Jaterní biopsie může zastávat v rozhodování o ukončení léčby interferonem beta podpůrnou roli, primární je však vždy dynamika a stupeň elevace jaterních transamináz. Jasnou indikací k ukončení léčby jsou pak vždy klinické známky poškození jaterní tkáně, jakými je např. ikterus.

Literatura

1. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Betaferon Safety Trial (BEST) Study Group. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. *Neurology*. 2001; 57(8): 1363–1370.
2. Francis GS, Grummer Y, Alteri E, Micallef A, O'Brien F, Alsop J, Stam Moraga M, Kaplowitz NN. N. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf*. 2003; 26(11): 815–827.
3. Chan S, Kingwell E, Oger J, Yoshida E, Tremlett H. High-dose frequency beta-interferons increase the risk of liver test abnormalities in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Mult Scler* 2011; 17(3): 361–367.
4. Moses H Jr, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(9): 2679–2690.
5. Souhrn údajů o přípravku Betaferon dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf.
6. Suchý M, Bednář J, a kol. Klinické doporučené postupy v neurologii I. Univerzita Palackého v Olomouci 2012: 162.
7. Tremlett H, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003; 61(4): 551–554.
8. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251(11): 1297–1303.
9. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology*. 2004; 62(4): 628–631.
10. Tremlett HL, Oger J. Elevated aminotransferases during treatment with interferon-beta for multiple sclerosis: actions and outcomes. *Mult Scler*. 2004; 10(3): 298–301.
11. Villamil A, Mullen E, Casciato P, Gadano A. Interferon beta 1a-induced severe autoimmune hepatitis in patients with multiple sclerosis: report of two cases and review of the literature. *Ann Hepatol*. 2015; 14(2): 273–280.

Článek doručen redakci: 3. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 7. 8. 2015

MUDr. Magdaléna Hladíková, Ph.D.

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
magdalena.hladikova@fnbrno.cz