

Poléková hepatopatie při léčbě fingolimodem

MUDr. Petra Praksová, Ph.D., MUDr. Magdaléna Hladíková, Ph.D.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Prezentujeme kazuistiku 34letého muže s roztroušenou sklerózou (RS), u kterého se po podání Gilenye v prvním půlroce po zavedení léčby opakovaně objevila hepatopatie s toxicitou stupně 3. Pro tuto hepatopatii bylo nutné dvakrát přerušit léčbu Gilený. V následném 1,5letém období již nedošlo k návratu hepatopatie. Pacient je klinicky i radiologicky stabilní.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, poléková hepatopatie, fingolimod.

Drug induced hepatopathy after fingolimod treatment

We report a case of 34-year-old man with multiple sclerosis with recurrent hepatopathy of toxicity grade 3 after Gilenya treatment in the first 6 months of our treatment. We must twice discontinue treatment with Gilenya due to hepatopathy. There was no episode of recurrent hepatopathy in the next 1,5 year. Our patient is clinically and radiologically stabilized.

Key words: multiple sclerosis, drug induced hepatopathy, fingolimod.

Neurol. praxi 2015; 16(4): 223–226

Úvod

Fingolimod (Gilenya) je první perorální chorobu modifikující lék (DMD, disease modifying drug), který byl schválen pro léčbu remitentně-relabující roztroušené sklerózy a je podáván v dávce 0,5 mg jedenkrát denně (Izquierdo et al., 2014).

Fingolimod (FTY720) byl poprvé syntetizován v roce 1992 chemickou modifikací imunosupresivního přírodního produktu ISP-I (myriocinu). ISP-I byl izolován z kultivačního média vřeckovýtrusé houby *Isaria sinclairii* parazitující na vose, která byla v tradiční čínské medicíně považována za nositelku věčného mládí (Kunimoto et al., 2007).

Mechanismus účinku fingolimodu spočívá v blokádě výstupu aktivovaných lymfocytů z lymfatických uzlin pomocí vazby na jejich sphingosin-1-fosfátový receptor (S1P), ale má pravděpodobně i neuroprotektivní vliv vazbou fingolimodu na S1P receptor na buňkách v centrálním nervovém systému (Sellebjerg et al., 2015).

Mezi nejčastěji udávané nežádoucí účinky, které vedly k ukončení podávání fingolimodu v klinických studiích, byla lymfopenie, zvýšení alaninaminotransferázy (1,4 %), bradykardie a makulární edém (1,1 %) (Izquierdo et al., 2014).

Po lymfopenii bylo zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nejčastější laboratorní abnormalitou. Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) či bilirubinu bylo méně časté. Abnormality byly většinou mírné a asymptomatické, nevyskytly se případy závažného poškození jater (Cohen et al., 2011).

V naší kazuistice popisujeme případ pacienta s polékovou hepatopatií, která se opakovaně objevila v prvním půlroce v souvislosti s podáváním Gilenye, v následném 1,5letém období se pak již neopakovala.

Kazuistika

Popisujeme případ 34letého muže s roztroušenou sklerózou, který prodělal první ataku demyelinizačního onemocnění ve 29 letech. V rodině pacienta se nevyskytly žádné závažné neurologické diagnózy, prarodiče se léčili s diabetem mellitem 2. typu. V jeho osobní anamnéze byla lehká přetrvávající hepatopatie po prodělané infekční mononukleóze v 15 letech s hodnotami jaterních testů v 5/2011 ALT 0,55 ukat/l, AST 0,59 ukat/l, GGT 2,18 ukat/l, bilirubinu 13,7 umol/l, ALP 1,2 ukat/l (tabulka 1). Pacient byl nekuřák, udával konzumaci dvou piv týdně, pracoval jako technik.

První příznaky roztroušené sklerózy měl ve 29 letech s míšním syndromem s hypestezií od Th10 distálně, centrální monoparézou levé dolní končetiny lehkého stupně. Pacient byl odeslán k došetření této neurologické symptomatiky do RS centra Neurologické kliniky FN Brno. Provedené likvorologické vyšetření vyloučilo infekční zánětlivé postižení, potvrdilo podezření na roztroušenou sklerózu s nálezem 9 oligoklonálních páسů v likvoru nepřítomných v séru, pozitivní MRZ reakcí (morbili, rubeola, varicella zoster virus). Na magnetické rezonanci (MR) mozku, krční a hrudní míchy bylo prokázáno demyelinizační postižení na úrovni obou

mozkových hemisfér a demyelinizační plaka v oblasti Th9.

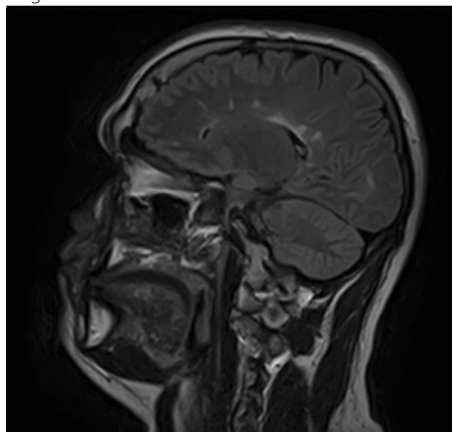
Do dvou měsíců od diagnózy v 5/2011 byla u pacienta zavedena léčba glatiramer acetátem jako monoterapie RS. Při zahájení léčby měl pacient EDSS 2,0 (Expanded Disability Status Scale). V 8/2011 prodělal lehkou ataku s hypestezií v oblasti n. trigeminus vpravo a levé horní končetiny akrálně. Následně se v 9/2012 objevily příznaky třetí ataky s centrální monoparézou PDK lehkého stupně s následnou plnou regresí po kortikoterapii. V 12/2012 pacient prodělal čtvrtou ataku s centrální triparézou levé horní a obou dolních končetin s parciální regresí po kortikoterapii, EDSS měl 3,5. Provedená kontrolní MR mozku a C míchy prokázala progresi demyelinizačního postižení s progresí počtu a velikosti ložisek supratentoriálně (obrázek 1, obrázek 2). U pacienta byla potvrzena JCV pozitivita (John Cunningham virus).

Na základě výše uvedených skutečností bylo rozhodnuto o nutnosti eskalace terapie, pacient ukončil léčbu glatiramer acetátem a podstoupil vstupní interní, kardiologické a oční vyšetření a kontrolu laboratorních parametrů před zahájením léčby fingolimodem. Vstupní laboratorní vyšetření potvrdilo normální parametry krevního obrazu, přítomnost protilátek proti varicelle, hodnota celkového bilirubinu byla 4,4 umol/l,

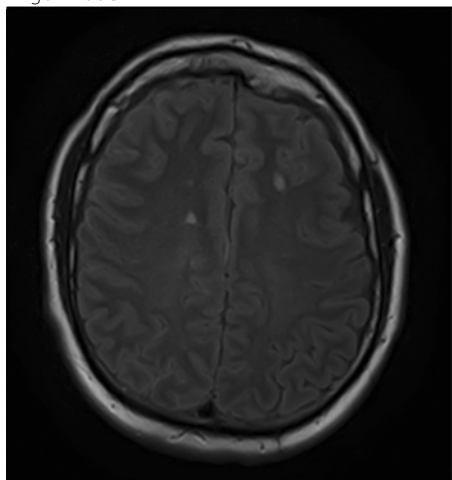
Tabulka 1. Vývoj jaterních parametrů našeho pacienta

Vyšetření (jednotky, norma)	5/2011	3/2013	4/2013	6/2013	9/2013	10/2013	5/2015
Bilirubin (umol/l, 2–21)	13,7	4,4	11,8	14,6	12,2	20,4	4,2
ALT (ukat/l, 0,17–0,85)	0,55	0,42	1,58	0,36	1,79	0,29	0,34
AST (ukat/l, 0,17–0,85)	0,59	0,39	0,78	0,35	1,24	0,30	0,33
GGT (ukat/l, 0,13–1,02)	2,18	1,91	6,69	1,99	7,35	3,87	1,51
ALP (ukat/l, 0,67–2,15)	1,2	1,13	2,0				

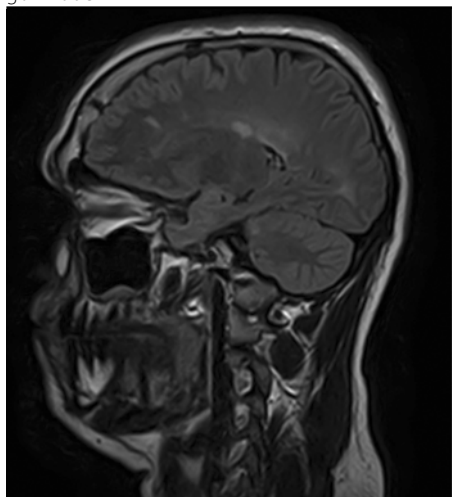
Obrázek 1. MR mozku pacienta před léčbou fingolimodem



Obrázek 2. MR mozku pacienta před léčbou fingolimodem



Obrázek 3. MR mozku pacienta po léčbě fingolimodem



ALT 0,42 ukat/l, AST 0,39 ukat/l, GGT 1,91 ukat/l, ALP 1,13 ukat/l.

V 3/2013 byla pacientovi podána první dávka Gilenye 0,5 mg, následná 6hodinová kardiiovaskulární monitorace včetně kontinuálního EKG byla v normě. Po měsíci užívání Gilenye byla v 4/2013 opakovaně zjištěna hepatopatie s elevací ALT 1,58 ukat/l, GGT 6,69 ukat/l, ostatní parametry byly v normálním rozmezí včetně AST 0,78

ukat/l, bilirubinu 11,8 umol/l, ALP 2 ukat/l. Léčba Gilený byla proto přerušena v 4/2013, pacient byl poučen o dietních opatřeních, začal užívat hepatoprotektiva s kyselinou ursodeoxychovou. Kontrolní gastroenterologické vyšetření vyloučilo chronickou cholestatickou jaterní lézi i autoimunitní hepatopatii, která by nesouvisela s léčbou fingolimodem. V 5/2013, tedy v době, kdy měl pacient vysazenou Gilený pro hepatopatii, došlo u pacienta k další atace roztroušené sklerózy s centrální monoparézou PDK lehkého stupně s následnou plnou regresí symptomatiky po kortikoterapii.

Po vysazení Gilenye došlo do 6 týdnů k úpravě jaterních enzymů, na počátku 6/2013 byly hodnoty ALT 0,36 ukat/l, AST 0,35 ukat/l, GGT 1,99 ukat/l, bilirubin 14,6 umol/l. V 6/2013 byla tedy znovu zahájena léčba Gilený, kontrolní kardiiovaskulární monitoring byl v normě. Pacient následně docházel na pravidelné měsíční kontroly jaterních enzymů, byl pod dohledem naší neurologické ambulance i gastroenterologa. Za 3 týdny od znovuzahájení léčbou Gilený prodělal pacient další lehkou ataku s diplopií při lézi n. abducens vpravo, která se po kortikoterapii zcela upravila.

Za 3 měsíce od znovunasazení Gilenye na konci 9/2013 byla opět zjištěna hepatopatie s hodnotou bilirubinu 12,2 umol/l, ALT 1,79 ukat/l, AST 1,24 ukat/l, GGT 7,35 ukat/l. Z tohoto důvodu bylo nutno léčbu Gilený znovu přerušit.

Do 4 týdnů po přechodném vysazení léčby Gilený došlo ke zlepšení jaterních testů, bilirubin měl hodnotu 20,4 umol/l, ALT 0,29 ukat/l, AST 0,30 ukat/l, GGT 3,87 ukat/l. Léčba Gilený byla tedy znovuzahájena v 10/2013. Pacient pokračoval v dodržování dietních opatření, medikaci hepatoprotektivy.

Kontrolní hodnoty jaterních testů v měsíčních intervalech jsou až do 5/2015 stabilní, bez progresu hepatopatie, bilirubin 4,2 umol/l, ALT 0,34 ukat/l, AST 0,33 ukat/l, GGT 1,51 ukat/l (tabulka 1). Pacient je neurologicky stabilní, od 7/2013 neprodělal další ataku, aktuální hodnota EDSS je 2,5 (obrázek 3).

Diskuze

Polékové jaterní postižení je možnou komplikací léčby u řady preparátů. Jako polékové jaterní postižení se označuje poškození jaterních funkcí anebo jaterního parenchymu, které vznikne v kauzální souvislosti s podáním léku (Hůlek et al., 2002). Probíhá nejčastěji pod obrazem akutní hepatitidy s obrazem hepatocelulárního postižení, cholestatické formy nebo smíšené formy (Culen, 2005). Méně často se setkáváme se subakutním či chronickým lékovým postižením.

Podle závažnosti hepatocelulárního postižení se vyskytují čtyři typy průběhu akutní lékové hepatitidy: izolované zvýšení hepatálních laboratorních parametrů (ALT, AST, ALP, GGT nebo bilirubinu) bez klinických příznaků, poléková anikterická akutní hepatitida, ikterická hepatitida, fulminantní selhání jater (Glasa et al., 2008).

Při léčbě fingolimodem v klinických studiích bylo udáváno mírné asymptomatické zvýšení jaterních enzymů, s kterým jsme se setkali také u našeho pacienta.

Ve studii FREEDOMS II bylo asymptomatické zvýšení jaterních enzymů, zejména alaninaminotransferázy (ALT), pozorováno u pacientů léčených fingolimodem v dávce 0,5 a 1,25 mg, míra zvýšení byla závislá na dávce fingolimodu. Zvýšení jaterních enzymů se upravilo při přerušení léčby fingolimodem a u žádného pacienta se nerozvinulo jaterní selhání (Calabresi et al., 2014).

Obvykle je klinicky signifikantní léky indukované poškození jater definováno jako zvýšení ALT nad trojnásobek horního limitu normy (ULN, upper limit of normal) (Ibanez et al., 2002).

Zvýšení ALT nad tři a vícenásobek normy se v klinických studiích u pacientů léčených fingolimodem v dávce 0,5 mg vyskytlo u 8%, v placebové skupině to bylo u 1,7% pacientů, ve skupině léčené interferonem beta-1a u 2% pacientů. Zvýšení ALT bylo pozorováno hlavně u mužů, nebylo spojené se zvýšením bilirubinu a bylo reverzibilní po přerušení léčby (Cohen et al., 2010). U 2% pacientů je pozorováno zvýšení nad pětinašobek horní hranice normy (SPC).

Přesný mechanismus vedoucí ke zvýšení jaterních enzymů u fingolimodu nebyl nalezen. Elevace jaterních enzymů byla většinou asymptomatická, objevila se po 3 až 4 měsících léčby a většinou se během dvou měsíců po přerušení léčby fingolimodem upravila k normě (Fazekas et al., 2012).

Stupně polékové hepatotoxicity jsou definovány výzkumnou skupinou zabývající se léčbou AIDS v národním institutu alergických a infekčních onemocnění (AIDS Clinical Trials Group, 1996). Jako klinicky signifikantní hepatotoxicita je obvykle definováno zvýšení ALT nebo AST nad 5,1–10 násobek horní hranice normy (označováno jako stupeň 3) nebo více jak 10 násobek horní hranice normy (stupeň 4) (AIDS Clinical Trials Group, 1996). U našeho pacienta jsme opakovaně při zahájení léčby Gilený zaznamenali až třetí stupeň toxicity, po přerušení léčby se však vždy hodnoty jaterních enzymů upravily k výchozí hodnotě. V následném 1,5letém období léčby fingolimodem, kdy byl pacient pravidelně laboratorně monitorován, již nikdy nedošlo ke klinicky signifikantnímu zvýšení jaterních enzymů.

Naše pozorování tak potvrzuje závěry z klinických studií, kde u většiny případů dochází při léčbě fingolimodem ke zvýšení hladin transamináz během prvních 12 měsíců (SPC). Po přerušení léčby fingolimodem byla pak průměrná doba do úpravy ALT pod dvojnásobek horního limitu normy celkem 65 dní (Cohen et al., 2011). Podobně tomu bylo i u našeho pacienta.

Před zahájením léčby fingolimodem je doporučeno znát aktuální hodnoty transamináz a bilirubinu, které nejsou starší více jak 6 měsíců. Jaterní transaminázy je následně nutné monitorovat po 1, 3, 6, 9 a 12 měsících léčby a kontrolovat je i nadále při pokračující léčbě, zejména při podezření na jaterní postižení. Při opakovaně potvrzeném navýšení jaterních transamináz nad pětinašobek horní hranice normy je doporučeno přerušit léčbu. Znovuobnovení léčby fingolimodem je v takovém případě možné až po individuálním zvážení benefitu a rizika pokračování v léčbě u daného pacienta a po úpravě jaterních enzymů zpět k normě. U pacientů, u kterých se vyskytnou příznaky podezřelé z jaterního poškození, jako nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava nebo žloutenka, je nutné ihned zkontrolovat jaterní enzymy a v případě potvrzení jaterního poškození je nutné léčbu fingolimodem ihned přerušit. Pacienti se závažným preexistujícím jaterním poškozením by neměli být fingolimodem léčeni (Fazekas et al., 2012).

Absolutní kontraindikace podání Gilenye je těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). U pacientů s aktivní virovou hepatitidou je nutné kvůli imunosupresivním účinkům fingolimodu odložení zavedení léčby až do stabilizace stavu (SPC).

Pacienti s předem přítomným onemocněním jater mají zvýšené riziko progresse elevace jaterních enzymů (SPC). Podobně jako tomu bylo i u našeho pacienta.

Při podezření na jaterní postižení je nutné pacienta odeslat ke gastroenterologovi, který provede nutná laboratorní a zobrazovací vyšetření,

v indikovaných případech eventuelně i vyšetření jaterní biopsie a nastaví léčby a další režim pacienta. V rámci diagnostiky jaterního postižení je nutné znát závažnost jaterního postižení a vyloučit ostatní příčiny jaterní léze. V rámci diferenciální diagnostiky polékových hepatopatií je nutné vyloučit častější příčiny jaterního onemocnění, mezi které patří virové a autoimunitní hepatitidy, alkoholické poškození, biliární obstrukce, metabolické poruchy (Hůlek et al., 2002).

Nejdůležitějším terapeutickým krokem u polékových postižení je přerušení léčby daným preparátem s následným monitorováním laboratorních ukazatelů jaterního postižení. Důležitá jsou i nespecifická pomocná opatření jako klid, dieta, vitaminy. Podávání hepatoprotektiv a ursodeoxycholové kyseliny u cholestatické formy může vést ke zmírnění progresse jaterního poškození a ke zlepšení reparačních pochodů (Hůlek et al., 2002).

Závěr

U našeho pacienta s přechodnou polékovou hepatopatií jsme se po dohodě s gastroenterologem po úpravě jaterních parametrů i vzhledem k pozitivitě protilátek proti JC viru a zvýšenému riziku PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie) rozhodli pokračovat v léčbě Gileny. Od 7/2013 je pacient klinicky i radiologicky stabilní, jaterní testy jsou také stabilizované. Naše kazuistika tak dokladuje, že přechodná hepatopatie v úvodu léčby fingolimodem není při pečlivém klinickém i laboratorním monitorování důvodem k ukončení léčby fingolimodem.

Literatura

1. AIDS Clinical Trials Group. Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Rockville, MD: Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Bethesda, 1996.
2. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappelletti L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6): 545–556.

3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 402–415.
4. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69(5): 759–777.
5. Cullen JM. Mechanistic classification of liver injury. *Toxicol Pathol*. 2005; 33(1): 6–8.
6. Fazekas F, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, Komoly S, Kraus J, Kurča E, Kyriakides T, Lisý L, Milanov I, Panayiotou P, Jazbec SS, Taláb R, Traykov L, Turčáni P, Vass K, Vella N, Havrdová E. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(15–16): 354–366.
7. Glasa J, Glasová H. Liekové poškodenie pečenev ambulancii praktického lekára. *Via pract.*, 2008; 5(4/5): 178–181.
8. Hůlek P, Hrubá I. Poškození jater léky. Doporučené postupy pro praktické lékaře. 2002. Dokument dostupný na: http://www.virova-hepatitida.cz/dokumenty/doporucene_postupy_leky.pdf.
9. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR, Group d'Estudi Multicenteric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592–600.
10. Izquierdo G, O'Connor P, Montalban X, von Rosenstiel P, Cremer M, de Vera A, Sfikas N, Francis G, Radue E, Kappos L. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(7): 877–881.
11. Kunitomo Adachi, Kenji Chiba. FTY720 Story. Its Discovery and the Following Accelerated Development of Sphingosine 1-Phosphate Receptor Agonists as Immunomodulators Based on Reverse Pharmacology. *Perspect Medicin Chem*. 2007; 1: 11–23.
12. Sellebjerg F, Sørensen PS. Therapeutic interference with leukocyte recirculation in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015; 22(3): 434–442.
13. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku. Dokument dostupný na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.

Článek doručen redakci: 30. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 30. 7. 2015

MUDr. Petra Praksová, Ph.D.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
ppraksova@fnbrno.cz