

# INTRAVENÓZNY IMUNOGLOBULÍN V LIEČBE NEUROLOGICKÝCH OCHORENÍ: SÚČASNÉ POZNATKY A ODPORÚČANIA PRE PRAX

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a FNsP, Bratislava-Ružinov

V posledných rokoch sa dosiahli významné pokroky v liečbe autoimunitných neurologických ochorení. Súčasťou tohto trendu je používanie vysokých dávok polyklonálneho intravenózneho IVIg. Na základe výsledkov randomizovaných, placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdií, IVIg sa stáva liečbou prvej línie pre Guillain-Barrého syndróm, multifokálnu motorickú neuropatiu a pre časť pacientov s chronickou inflamatórnou demyelinizačnou polyneuropatiou. Ďalej, IVIg má dôležitú úlohu v liečbe myastenických kríz a akútnych exacerbácií myasténie, významnú úlohu má aj v liečbe vybraných pacientov s refraktérnymi formami polymyozitídy, dermatomyozitídy, Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu, získanej neuromyotónie a stiff-person syndrómu na kombinovanú imunosupresívnu liečbu. Vzhľadom na výborný bezpečnostný profil a nekomplikované podávanie, IVIg sa začal používať veľmi liberálne pri viacerých ochoreniach s predpokladanou autoimunitnou patogenézou a tiež u ochorení, pri ktorých nie je účinná žiadna liečba. Tento fakt a prísne licenčné podmienky pri výrobe viedli k nedostatku IVIg a výraznému vzostupu jeho ceny. Preto je potrebné, aby bol IVIg principiálne indikovaný len na základe výsledkov kontrolovaných klinických štúdií. V článku uvádzame klinické poznatky a praktické odporúčania pre používanie IVIg u autoimunitných neurologických ochorení.

**Kľúčové slová:** autoimunitné neurologické ochorenia, imunoterapia, IVIg, indikácie, výsledky, vedľajšie účinky, odporúčania pre prax.

## INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY FOR NEUROLOGIC DISORDERS: AN UPDATE AND PRACTICAL ISSUES

Over the past decade we have observed considerable advances in the treatment of autoimmune-mediated neurological disorders. Part of this development was the introduction of high-dose polyclonal intravenous immunoglobulins (IVIg). On the basis of randomised, placebo controlled, double-blind clinical trials, IVIg has become a first-line therapy for Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. Furthermore, IVIg plays an important role in treating myasthenic crises and exacerbations in myasthenia gravis, and IVIg may play a role in selected chronic treatment-refractory cases of polymyositis, dermatomyositis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, acquired neuromyotonia and stiff-person syndrome. Due to excellent safety profile and its uncomplicated administration, IVIg has been used very liberally for most diseases with suspected autoimmune pathology or where there is no treatment available. This, and the strict licensing requirements, has led to a shortage in IVIg supply and dramatic increase in costs. Therefore, IVIg should be principally be used according to available data from controlled clinical trials. Here we review the clinical applications and recommendations for the use of IVIg in neurological diseases.

**Key words:** autoimmune-mediated neurologic disorders, immune-modulating therapy, IVIg, indications, results, side-effects, recommendations for practice.

Neurol. prax, 2008; 6: 338–343

### Zoznam skratiek

ACHR – acetylcholinový receptor

CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia

GBS – Guillain – Barré syndrom

IBM – myozitída s inkluzívnymi telieskami

IVIg – imunoglobulín

LEMS – Lambert – Eatonov myastenický syndrom

MG – myasténia gravis

MMN – multifokálna motorická neuropatia

PE – plazmaferéza

Intravenózne podávanie ľudského IVIg predstavuje významný pokrok v liečbe autoimunitných ochorení. Mechanizmus účinku IVIg je veľmi široký a komplexný (El-Shanawany a Jolles, 2007; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008). Stručný prehľad hlavných mechanizmov účinku IVIg je v tabuľke 1. O liečebnom účinku IVIg pri autoimunitných neurologických ochoreniach boli v posledných

20 rokoch publikované početné kazuistické práce, otvorené nekontrolované štúdie a kontrolované randomizované štúdie s placebo. Neurologické autoimunitné ochorenia sú najčastejšou indikáciou k liečbe IVIg, až po nich nasledujú imunologické a hematologické ochorenia (tabuľka 1) (El-Shanawany a Jolles, 2007). Vzhľadom na výborný bezpečnostný profil a nekomplikované podávanie sa IVIg začal veľmi liberálne používať pri mnohých ochoreniach s predpokladanou autoimunitnou patogenézou a tiež u ochorení, pri ktorých nie je účinná žiadna liečba. Tento fakt a prísne licenčné podmienky pri výrobe viedli k nedostatku IVIg a výraznému vzostupu jeho ceny (Bayry et al., 2007; Kazatchkine a Kaveri, 2007). Preto je potrebné, aby bol IVIg principiálne indikovaný len na základe výsledkov kontrolovaných klinických štúdií. Cieľom práce je podať prehľad poznatkov o liečbe IVIg u autoimunitných neurologických ochorení. Teoretické poznatky a vlastné skúsenosti sú u každého ochorenia zhrnuté do odporúčení pre klinickú prax.

### Zápalové demyelinizačné polyneuropatie Guillain-Barrého syndróm (GBS)

GBS je najčastejšie akútne autoimunitné ochorenie periférneho nervového systému (akútna polyradikuloneuritída). GBS je spojený so širokým spektrom imunopatologických zmien, klinických príznakov a veľkou variabilitou v priebehu. GBS má akútny začiatok s rýchlou progresiou obvykle v prvých 1–2 týždňoch, vrchol dosahuje do 4 týždňov od vzniku. V likvore sa zisťuje charakteristická proteino-cytologická disociácia. Diagnosticky dôležité je aj elektromyografické vyšetrenie. Asi v 25 % sa GBS vyskytuje v miernej forme a pacienti sú počas celého priebehu ochorenia schopní chôdza. U 20–25 % pacientov s ťažkou formou GBS nastáva zlyhanie respirácie s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie.

**Liečba:** Základom liečby je dokonalá ošetrovateľská a intenzivistická starostlivosť, niekedy

s nutnosťou riadenej ventilácie a pri dysfágii s nutnosťou výživy nazogastrickou sondou. Na rozdiel od iných autoimunitných neurologických ochorení sú kortikoterapia a iné formy imunopresie pri GBS neúčinné. *Plazmaferéza (PE)* a *IVIg* sú dva typy imunoterapie, ktoré majú dokázateľne priaznivý efekt na priebeh GBS, čo bolo dokázané aj veľkými randomizovanými štúdiami (Elovaara et al., 2008; Hughes, 2008; Hughes et al., 2006; Linker a Gold, 2008). Kombinovaná liečba PE s následným IVIg nie je účinnejšia ako samotná PE alebo samotný IVIg (Hughes a Raphael a Swan, 2006; Linker a Gold, 2008). Pri miernej forme GBS sú potrebné dve PE na skrátenie priebehu ochorenia, pri stredne ťažkých a ťažkých formách GBS sú na adekvátne zlepšenie potrebné 4 výmeny plazmy (Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008). Ďalšie PE už neprinášajú žiadny benefit. Účinnosť IVIg je porovnateľná s PE. Podľa niektorých správ môže byť IVIg účinnejší u pacientov s GBS, ktorému predchádzala infekcia campylobacter jejuni a s autoprotilátkami GM1 a GM1b (Hughes a Raphael a Swan, 2006). IVIg je účinný (tiež PE) aj pri variante GBS Miller-Fisherovom syndróme, ktorý sa klinicky manifestuje oftalmoplégiou, ataxiou a šlachovo-okosticovou areflexiou.

V štátoch s vyspelou ekonomikou a zdravotníctvom je na väčšine neurologických pracovísk IVIg liekom prvej voľby v terapii GBS, najmä pre ľahkú aplikáciu a nízky výskyt vedľajších účinkov. Vzhľadom k vysokej cene IVIg je venovaná pozornosť ekonomickým aspektom liečby IVIg. Cena IVIg sa podľa jednotlivých preparátov pohybuje v rozmedzí 1.600–1.800 Sk za 1 gram, alebo 240.000–270.000 za

150 gramov (5 dňová liečba 75 kg pacienta pri dávke 0,4 g/kg hmotnosti/deň). IVIg však významne redukuje náklady na hospitalizáciu pacientov s GBS tým, že skraca dobu nutnej mechanickej pľúcnej ventilácie o 7 dní a dobu hospitalizácie o 14 dní (Hughes 2008; Hughes et al., 2006; Špalek, 2008). Cena 4 PE, ktoré sú potrebné u pacientov so stredne ťažkými a ťažkými formami GBS je 92 tisíc Sk (4 × 23 tisíc). Pri PE bola tiež dokázaná ekonomická návratnosť pri celkovej starostlivosti o pacientov s GBS. Na IVIg alebo PE reaguje priaznivo asi 70–80 % pacientov s GBS (Špalek, 2008; Hughes et al., 2006). Aj preto sa v zvieracích experimentoch hľadajú ďalšie terapeutické prístupy.

**Odporúčanie pre prax:** 1. IVIg má oproti PE určité výhody (menej časté a menej závažné vedľajšie účinky, nenáročná aplikácia). PE môže byť indikovaná v nemocničných zariadeniach, ktoré majú špecializované hematologické pracoviská disponujúce potrebným vybavením.

- IVIg je indikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou formou GBS. Obvyklým kritériom je strata samostatnej lokomócie.
- IVIg má byť ordinovaný čo najskôr, najneskôr do konca 2. týždňa od vzniku ochorenia.
- Odporúčaná dávka Ig je 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní alebo 1 g/kg/deň po dobu 2 dní.
- U detí sa postupuje rovnako ako u dospelých.
- Pri monofázickom priebehu GBS nie je odôvodnená opakovaná aplikácia IVIg. Výnimku tvorí cca 5–10 % pacientov, u ktorých po zlepšení stavu dôjde k relapsu GBS. Títo pacienti priaznivo reagujú na ďalšie podanie IVIg (v prípade PE na ďalšiu výmenu plazmy).

## Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP)

CIDP je autoimunitná periférna polyneuropatia, ktorá je klinicky charakterizovaná chronicko-progredientným priebehom. Zriedkavo býva priebeh atakovite progredientný, chronicko-monofázický alebo rekurentný. Väčšina pacientov má postihnuté motorické aj senzitivné nervové vlákna, niektorí pacienti môžu mať predominantne motorickú alebo senzorickejšiu neuropatiu. Postihnutie je obvykle symetrické, postihnuté sú proximálne aj distálne svaly. Spektrum klinickej manifestácie CIDP je však široké, preto sa v diagnostike CIDP používajú klinické, elektromyografické a laboratórne kritéria, podľa ktorých možno stanoviť definitívnu, pravdepodobnú alebo možnú diagnózu CIDP (Elovaara a Apostolski a Van Doorn, 2008; Hughes et al., 2006; Hughes et al. 2008).

**Liečba:** CIDP u väčšiny pacientov reaguje priaznivo na kortikoterapiu, imunopresívne preparáty (azatiopín, cyklosporín, mykofenolát mofetil), PE a IVIg (Elovaara et al., 2008; Hughes, 2008; Hughes et al., 2006; Hughes et al., 2008; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008). Efekt jednotlivých typov liečby je porovnateľný. Niektorí pacienti sa zlepšujú pri každom type liečby, iní reagujú len na jeden typ liečby, len zriedkavo sa stáva, že pacienti nereagujú na žiadny typ imunoterapie. Nekontrolované a neskôr aj kontrolované štúdie (dvojito slepá, placebo kontrolovaná štúdia) potvrdili zlepšenie pri liečbe IVIg u 60–70 % pacientov s CIDP (Elovaara et al., 2008; Hudges, 2008; Hughes, 2008; Linker a Gold, 2008). Ekonomické náklady sú však pri kortikoterapii alebo liečbe imunopresívnymi preparátmi mnohonásobne nižšie ako pri IVIg alebo PE.

**Odporúčania pre prax:** 1. IVIg je indikovaný v prípadoch ak je neúčinná alebo kontraindikovaná kortikoterapia a/alebo liečba imunopresívnymi preparátmi.

- Úvodná dávka IVIg je 0,4 g/kg/deň 5 dní po sebe, prípadne 1,0 g/kg/deň 2 dni po sebe.
- Ak nenastane do 21 dní zlepšenie, v podávaní IVIg sa nepokračuje. Indikovaná je PE.
- Ak je IVIg účinný dosiahne sa významné zlepšenie, ktoré trvá 2–6 týždňov. V týchto prípadoch je indikovaná chronická liečba - opakované podávanie IVIg v dávke 0,4 g/kg počas jedného dňa každý 3–5 týždňov. Určenie časového intervalu u pacientov s CIDP závisí od individuálneho posúdenia CIDP.
- Ak pri IVIg nedošlo k úplnej klinickej úprave ani po 6 mesiacoch liečby, je vysoko pravdepodobné, že liečbu IVIg nebude možné prerušiť ani po 2–3 rokoch, preto je nutné zvážiť všetky možnosti alternatívnej liečby.

**Tabuľka 1. Mechanizmus účinkov IVIg pri autoimunitných neurologických ochoreniach**

blokáda a modulácia Fc receptorov na makrofágoch
neutralizácia antiidiotypových protilátok
inhibícia tvorby autoprotilátok
modulácia cytokinínov
redukcia komplementom sprostredkovaného tkanivového poškodenia
modulácia T-celulárnych funkcií

**Tabuľka 2. Najčastejšie indikácie k IVIg (podľa El-Shanawany T, Jolles S, 2007)**

Neurológia (37%)	Hematológia (18%)	Imunológia (16%)
Guillain-Barré syndróm multifokálna motorická neuropatia chronická inflamatórna demyel. neuropatia myasténia gravis dermatomyozitída, polymyozitída Lambert-Eatonov myastenický syn. stiff person syndróm	imunogénna trombocytopenia stav po transplantácii kostnej drene myelóm a chronická lymfocytárna leukémia aplázia asociovaná s B19 parvovírusom imunogénna neutropenia imunogénna hemolytická anémia	primárne protilátkové deficiencie (XLA, CVID, HIGM, WAS a iné)  sekundárne protilátkové deficiencie včítane: myelóm, chronická lymfocytárna leukémia, farmaká a iné príčiny

### Ostatné (29%)

Kawasakio syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, systémový lupus erytematosus, vaskulitída, streptokokový toxický šokový sy, bulózne ochorenia, skleromyxedém, *Pyoderma gangrenosum*, autoimunit. uveitída, imunogénna urtikária, mukózný pemfigoid, atopická dermatitída

XLA: agamaglobulinémia viazaná na X-chromozóm; CVID: common variable immunodeficiency; HIGM: hyper-IgM syndróm; WAS: Wiskott-Aldrichov syndróm

### Multifokálna motorická neuropatia (MMN)

MMN je pomaly progresívna asymetrická motorická neuropatia s predominantnou distálnou svalovou slabosťou a atrofiami bez porúch citlivosti. Diagnózu MMN možno stanoviť na základe klinických, laboratórnych a elektromyografických kritérií (van Schaik, 2006). Typickým prejavom MMN je nálež multifokálnych kondukčných blokov pri EMG vyšetrení. MMN má imunogénnu patogenézu, jej presvedčivým dôkazom je aj klinické zlepšenie po IVIg.

**Liečba:** IVIg je pri MMN liekom prvej voľby, účinný býva u 50–90 % pacientov (Elovaara, 2008; Hughes, 2008; Linker a Gold 2008; Špalek, 2008). Efektívnosť liečby IVIg je tak vysoká, že chýbanie zlepšenia po prvej kúre IVIg musí viesť k prehodnoteniu diagnózy MMN. Zlepšenie sa dostavuje po obvyklej dávke 2 g/kg hmotnosti v priebehu niekoľkých dní a trvá niekoľko týždňov až mesiacov. U väčšiny pacientov si klinický priebeh MMN vyžaduje chronické periodické podávanie IVIg, pričom výška dávky a frekvencia jej podávania sa riadi klinickým priebehom. MMN nereaguje na kortikoterapiu ani na PE (Elovaara, 2008; Hughes, 2006; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008; van Schaik, 2006). Zlepšenia MMN boli popísané pri i.v. podávaní cyklofosfamidu, v praxi sa táto liečba používa len zriedkavo pre časté nepriaznivé vedľajšie účinky (Špalek, 2008).

#### Odporúčania pre prax:

1. IVIg je pri MMN indikovaný ako liek prvej voľby.
2. Úvodná dávka je 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní.
3. Ak po IVIg nenastane do 1 týždňa klinické zlepšenie je potrebné prehodnotiť dg. MMN.
4. U väčšiny pacientov je nutné chronické periodické podávanie IVIg, inak by dochádzalo k exacerbáciám MMN. Obvyklá dávka pri opakovaných aplikáciách je 0,4–2 g/kg/deň. Všeobecne ide o najnižšiu dávku, ktorá navodí klinickú remisiu.
5. Interval medzi podávaniami IVIg je 2–4 týždne pri dávke 1 g/kg alebo 1–2 mesiace pri dávke 2 g/kg.
6. V zriedkavých prípadoch, kedy IVIg nie je účinný, alebo je len málo účinný, je indikovaná imunosupresívna liečba (azatioprin, cyklosporín, prípadne cyklofosamid) alebo monoklonová protilátka rituximab.

### Ochorenia neuromuskulárnej transmisie myasténia gravis (MG)

MG je prototypom autoimunitného protilátkami sprostredkovaného ochorenia, pri ktorom sú autoprotilátky zamerané proti postsynaptickej časti nervosvalového spojenia. Klinicky sa MG prejavuje kolísavou svalovou slabosťou a abnormnou unaviteľnosťou pri telesnej záťaži. MG je heterogénne ochorenie so 4 samostatnými jednotkami, ktoré sa odlišujú imu-

nologicky, klinicky a rozdielnou reakciou na rôznu liečbu (Špalek, 2008):

- A. 75 % pacientov má séropozitívnu MG (SPMG) s autoprotilátkami proti AChR na postsynaptickej časti nervosvalového spojenia.
- B. 15 % pacientov má SPMG s autoprotilátkami proti AChR asociovanú s tymómom a autoprotilátkami proti titínu.
- C. 7 % pacientov má séronegatívnu MG (SNMG) proti AChR s pozitívnymi autoprotilátkami proti MuSK (muscle specific kinase).
- D. 8 % pacientov má SNMG, ktorá nemá detekovateľné autoprotilátky proti AChR ani proti MuSK.

**Liečba:** V ére pred imunosupresívnou liečbou a pri konzervatívnych postojoch k tymektómii dosahovala letalita pacientov s MG 30–50 % (Špalek, 2008). Zásadný a veľmi priaznivý obrat v liečbe a prognóze chorých s MG nastal po zavedení moderných metód imunologickej liečby v 70. a 80. rokoch 20. storočia - dlhodobé podávanie prednizónu v alternujúcich jednorazových alternujúcich dávkach a/alebo dlhodobá imunosupresia azatioprinom, príp. cyklosporínom, cyklofosfamidom, racionálne indikácie na tymektómiu, PE, imunoabsorpcia, IVIg a rôzne kombinácie týchto liečebných foriem (Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008). Uvedené liečebné metódy, obvykle v kombinácii, docielia remisiu alebo výrazné zlepšenie až u 90 % pacientov s MG. Pričasnej diagnostike MG a pri správnom zvolení optimálneho liečebného postupu u každého pacienta s MG je v súčasnosti letalita nulová, žiadny pacient by nemal zomrieť v kauzálnej súvislosti s MG. Prípady, ktoré majú MG refraktérnu na imunosupresívnu liečbu a/alebo tymektómiu sú zriedkavé a obvykle dobre reagujú na liečbu PE a/alebo IVIg. IVIg sa ukázal ako účinný v liečbe MG na základe viacerých otvorených nekontrolovaných štúdií, ale aj na základe randomizovaných kontrolovaných štúdií (Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008; Elovaara et al, 2008; Dalakas, 2008; Skeie, 2006; Zinman a NG a Beil, 2008). Základom terapeutického postupu sú inhibítory cholinesterázy (Mestinon), ktoré symptomaticky zlepšujú nervosvalový prenos a dlhodobá imunosupresívna liečba, obvykle kombinácia prednizónu a azatioprin. V centrách pre myasténiu gravis sú PE a IVIg štandardnou liečebnou metódou. Efekt PE spočíva v eliminácii autoprotilátok proti AChR a proti MuSK. Režim PE pozostáva z 2 až 6 výmien plazmy, čo je určované klinickým stavom pacienta. Účinok PE je spravidla veľmi dobrý v krízových situáciách (hroziaca myastenická kríza), ale jeho trvanie je krátke (do 2 týždňov). IVIg má v porovnaní s PE výhodu, že zlepšenia trvajú dlhšie, od 3–4 týždňov až do niekoľko mesiacov. V slovenskom Centre pre myasténiu gravis postupujeme pri závažných stavoch MG, najmä pri hroziacich myas-

tenických krízach tak, že najprv indikujeme kúry PE a hneď po nich IVIg, pričom nevyhnutnou a základnou súčasťou terapeutického režimu je intenzívna imunosupresívna liečba (obvykle prednizón + azatioprin) (Špalek, 2008). Dosiahnuté výsledky sú výborné. Je potrebné zdôrazniť, že u každého pacienta s MG je nutná individualizácia liečebného postupu a dlhodobá dispenzarizácia.

#### Odporúčania pre prax:

1. IVIg (aj PE) majú byť rezervované pre nasledovné indikácie:
  - a) akútne a fulminantné generalizované formy MG (pri vzniku)
  - b) akútne exacerbácie MG
  - c) hroziace myastenické krízy
  - d) myastenické krízy.
2. V zriedkavých prípadoch, u pacientov s výraznou myastenickou symptomatológiou, sa IVIg indikuje pred tymektómiou s cieľom redukovať perioperačnú morbiditu (Maddison a Newsom-Davis, 2005; Špalek, 2008; Zinman a NG a Bril, 2008).
3. Počas liečby IVIg je vždy nutná súčasná imunosupresívna liečba (obvykle prednizón + azatioprin) a liečba inhibítormi cholinesterázy (Mestinon).
4. Dávka IVIg je 0,4 g/kg/deň 5 dní po sebe.
5. IVIg možno podať následne po PE. Opačná následnosť je nevhodná, lebo pri PE po IVIg sa časť imunoglobulínu z obehu odstráni.

### Lambert-Eatonov myastenický syndróm (LEMS)

LEMS je autoimunitné ochorenie, pri ktorom poruchu nervosvalového prenosu spôsobujú protilátky proti napäťovo závislým kalciovým kanálom na presynaptických axonálnych zakončeníach (Špalek, 2008; Dalakas, 2008; Skeine et al. 2006; Maddison a Newsom-Davis, 2005). Dôsledkom je porucha uvoľňovania acetylcholínu a zlyhávanie nervosvalového prenosu. LEMS je zriedkavé ochorenie, jeho prevalencia je 5–10/1 milión (Dalakas, 2003). LEMS sa vyskytuje v 40 % ako samostatné autoimunitné ochorenie a v 60 % ako paraneoplastická forma, ktorá býva združená najmä s malobunkovým karcinómom pľúc.

**Liečba:** Paraneoplastická forma LEMS sa môže zlepšiť, prípadne upraviť pri úspešnej protinádorovej liečbe. Chemoterapia má u týchto pacientov aj imunosupresívny efekt. Symptomaticky sa stav zlepší u viacerých pacientov pri liečbe 3, 4-diaminopyridínom. Imunosupresívna liečba prednizónom v kombinácii s azatioprinom vedie k zlepšeniu klinického stavu u oboch foriem LEMS (Dalakas, 2008; Elovaara et al., 2008; Maddison a Newsom-Davis, 2005; Špalek, 2008). Účinná je aj PE (Linker a Gold, 2008; Maddison a Newsom-Davis, 2005). Sporadické kazuistické zdelenia a kontrolovaná randomizovaná štúdia s pla-

cebam poukazujú aj na účinnosť IVIg pri LEMS (Dalakas, 2008; Maddison a Newson-Davis, 2005).

#### Odporúčania pre prax:

1. IVIg môže byť indikovaný ako krátkodobá a prídatná liečba u oboch foriem LEMS, ak ide o pacientov s výraznou klinickou symptomatológiou a je potrebné docieľiť rýchle zlepšenie.
2. Vždy je súčasne indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón + azatioprin).

#### Získaná neuromyotónia

Ide o vzácne ochorenie, ktoré sa prejavuje spontánnou a kontinuálnou svalovou hyperaktivitou, ktorá je spôsobená hyperexcitabilitou periférneho motoneurónu. Príčinou sú autoproti látky proti napätovo závislým draslíkovým kanálom. Klinicky sa neuromyotónia prejavuje svalovou stuhlosťou, svalovými kŕčmi, mykýmiami a zvýšenou potivosťou.

**Liečba:** Neuromyotónia väčšinou dobre reaguje na imunosupresívnu liečbu a plazmaferézu (Skeie et al., 2006).

#### Odporúčania pre prax:

1. IVIg je indikovaný len zriedka pri nedostatočnej účinnosti imunosupresívnej liečby a PE.

#### Idiopatické dyzímúne myozitidy polymyozitída (PM)

Imunopatogeneticky je PM T-bunkami sprostredkované ochorenie namierené proti svalovým vláknam. Prejavuje sa slabosťou flexorov šije, symetrickou slabosťou proximálneho svalstva rúk a nôh, ktorá sa vyvíja niekoľko týždňov alebo mesiacov. 1/3 pacientov má aj myalgie.

**Liečba:** Liekom voľby pre všetky formy PM je prednizón v iniciálnej terapeutickú dávku 1–1,5 mg/kg/deň. U väčšiny pacientov s PM je k zaisťovaniu terapeutického efektu potrebná dlhodobá kortikoterapia (Dalakas, 2008; Špalek, 2008). U týchto pacientov je indikovaná kombinovaná imunosupresia (prednizón + azatioprin). Vzhľadom na podstatne nižší výskyt vedľajších nežiadúcich prejavov je azatioprin veľmi výhodný u všetkých pacientov s PM, ktorí vyžadujú dlhodobú, resp. trvalú imunosupresívnu liečbu. PM býva refraktérna na kombinovanú imunosupresívnu liečbu veľmi zriedkavo. U týchto pacientov je účinný IVIg (Dalakas 2008; Dalakas 2005; Špalek, 2008). PE je pri PM neúčinná (Linker a Gold, 2008; Špalek 2008).

#### Dermatomyozitída (DM)

Imunopatogeneticky je DM spôsobená humorálne sprostredkovanou mikroangiopatiou. Najčastejšie vzniká vo veku 5–15 rokov (juvenilná DM) a vo veku 45–65 rokov. Kožné zmeny zvyčajne sprevádzajú alebo predchádzajú manifestáciu svalovej slabosti. Dospelí pacienti s DM majú zvýšený výskyt

malígnych nádorových ochorení (Špalek, 2008). DM má špecifické histopatologické nálezy, ich charakteristiky sú odlišné od nálezov pri PM (Dalakas, 2008; Špalek, 2008).

**Liečba:** DM, podobne ako PM, reaguje veľmi dobre na prednizón a na imunosupresívne preparáty (azatioprin, cyklofosamid, atď). Pri akútnych a najmä pri hyperakútnych formách DM je potrebné začať liečbu intravenóznym podaním metylprednizolonu v dávke 1 g po dobu 3–5 dní (Špalek, 2008). Vo zriedkavých prípadoch, ktoré sú rezistentné na kortikoidy a imunosupresíva, bývajú účinné PE a/alebo IVIg (Dalakas, 2003; Dalakas, 2008; Elovaara, 2008; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008).

#### Myozitída s inkluzívnymi telieskami (IBM)

IBM je najčastejšie, ale poddiagnostikované získané svalové ochorenie so vznikom po 50. roku života, ktoré postihuje najmä mužov (Špalek, 2008). V dlhodobom vývoji spôsobuje IBM pomaly progredujúcu svalovú slabosť a svalové atrofie. Etiológia a patogenéza IBM je málo objasnená. V patomechanizmoch ochorenia sa uplatňujú genetické faktory, vekom podmienené zmeny vo svalových vláknach, faktory vonkajšieho prostredia a zápalové (autoimunitné) procesy.

**Liečba:** IBM nereaguje alebo len nevýrazne na kortikoterapiu a liečbu imunosupresívnymi preparátami, a nereaguje ani na iné formy imunoterapie (16). Kontrolované štúdie porovnávajúce IVIg s placebo nezistili žiadne významné zlepšenia svalovej sily u pacientov s IBM (Dalakas 2003; Dalakas, 2008; Elovaara et al., 2008; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008).

#### Odporúčania pre prax (PM, DM, IBM):

1. IVIg je indikovaný len zriedkavo - u refraktérnych foriem PM a DM na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (obvykle prednizón + azatioprin).
2. IVIg sa podáva v dávke 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní alebo 1,0 g/kg/deň po dobu 2 dní.
3. IVIg nemožno odporučiť ako úvodnú liečbu PM a DM.
4. IVIg nie je indikovaný v liečbe IBM.

#### Autoimunitné ochorenia centrálného nervového systému

Liečba IVIg imunoglobulínom býva účinná a **môže byť indikovaná u niektorých vzácných autoimunitných neurologických ochorení:** akútna diseminovaná encefalomyelitída, Rasmussenova encefalitída, autoimunitná limbická encefalitída, stiff-person syndróm, pediatrické autoimunitné neuropsychiatrické choroby asociované so streptokokovými infekciami (Dalakas 2003; Dalakas, 2008; Linker a Gold, 2008; Špalek 2008).

**Sclerosis multiplex (SM):** V súčasnosti sú viaceré možnosti imunoterapeutického ovplyvňovania priebehu

SM. Názory na používanie IVIg, vyplývajúce aj z randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií, sú u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM (RRMS) veľmi zdržanlivé a u pacientov so sekundárne progresívnou formou SM zamietavé (Dalakas, 2008; Linker a Gold, 2008; Sorensen 2008; Špalek, 2008). Doteraz boli realizované 4 randomizované štúdie s IVIg a placebo u pacientov s RRMS, a 3 z nich mali závažné metodologické nedostatky – vysoký výstup pacientov zo štúdie, krátka doba sledovania (Linker a Gold, 2008). Posledná veľká multicentrická štúdia o IVIg podľa klinických a MRI kritérií nepotvrdila redukcii aktivity ochorenia u pacientov s RRMS (Sorensen, 2008).

#### Iné ochorenia

Z kazuistických zdelení je známy priaznivý efekt IVIg pri *autoimunitnej diabetickej polyneuropatii, resp. diabetickej amyotrofii* (Filho et al., 2005). Jedna randomizovaná kontrolovaná štúdia poukázala na priaznivý efekt IVIg u pacientov s postpolio-myletickým syndrómom (Linker a Gold, 2008).

Liečba IVIg bola testovaná u radu ďalších ochorení, u ktorých sa dokázala jeho neúčinnosť (Dalakas, 2008; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008).

**IVIg nie je indikovaný** pri: amyotrofická laterálna skleróza, adrenoleukodystrofia, polyneuropatia kriticky chorých, IBM, refraktérne detské epilepsie na antiepileptickú liečbu, autizmus, paraproteinemická neuropatia a syndróm POEMS.

#### Nežiadúce účinky IVIg

Podávanie IVIg predstavuje pomerne bezpečnú terapeutickú metódu, ktorá však môže mať aj závažné nežiadúce účinky. Vedomosti o týchto vedľajších účinkoch sú podmienkou pre ich terapeutické zvládnutie, v niektorých prípadoch sa ponúka aj možnosť ako im predísť.

Prehľad nežiadúcich účinkov pri a po aplikácii IVIg sú uvedené v tabuľke 3 (Linker a Gold, 2008; Špalek, 2008).

#### Záver

Pri voľbe liečebného postupu pri špecifických imunogénnych (autoimunitných) neurologických ochoreniach je nutné zohľadňovať mnohé klinické a laboratórne faktory, pridružené ochorenia, celkovú liečbu a jednotlivé imunomodulačné terapie. V súčasnosti je k dispozícii mnoho imunomodulačných postupov, patrí sem kortikoterapia, stále sa zvyšujúci počet imunosupresívnych farmák, plazmaferéza a intravenóznym imunoglobulínom. Pri voľbe liečebného plánu treba mať na zreteli, ktorá forma imunoterapie má dokázanú účinnosť u určitého ochorenia a ktorá liečba je najvhodnejšia vzhľadom na celkový zdravotný stav pacienta. IVIg je stále viac používanou liečbou, je dobre tolerovaná, ľahko

**Tabuľka 3. Nežiadúce účinky aplikácie intravenózne imunoglobulínu (El-Shanawany a Joles, 2007; Špalek, 2008; Bayry et al., 2007)**

**1. Bezprostredné príznaky v priebehu aplikácie IVIg**

Bolesti hlavy, myalgie, horúčka, triaška, nausea, zvracanie. Objavujú sa asi u 1 % pacientov, bývajú najmä u pacientov s koexistujúcimi infekciami. Vzácné sa môže vyskytnúť anafylaktická reakcia.

**2. Nežiadúce príznaky ako dôsledok zvýšenia sérového IgG**

- renálne: reverzibilné renálne poškodenie; riziko akútneho renálneho zlyhania pri zmiešanej kryoglobulinémii
- hematologické: sú veľmi vzácne – akútna hemolýza, neutropenia, trombózy
- neurologické: syndróm aseptické meningitídy

**3. Transmisia infekčných agens**

- hepatitída C
- prionózy (teoretické riziko; dokumentovaný nie je žiadny prípad)

aplikovateľný a často má relatívne rýchly účinok. IVIg sa stal liečbou prvej línie pri niektorých imuno-  
génnych demyelinizačných polyneuropatiách (multi-  
fokálna motorická neuropatia, Guillain-Barrého syn-

drom, niektorí pacienti s chronickou inflamatórnou demyelinizačnou polyneuropatiou). IVIg má dôležitú úlohu v liečbe myastenických kríz a akútnych exacerbácií pri myasténii gravis. IVIg býva účinný aj u vybraných pacientov s refraktérnymi formami poly-myozitídy, dermatomyozitídy, Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu, získanej neuromyotónie a stiff-person syndrómu na kombinovanú imunosupresívnu liečbu.

**doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.**

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU a FNŠP

Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

e-mail: peter.spalek@seznam.cz

**Literatúra**

1. Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Shortage of human intravenous immunoglobulin – reasons and possible solutions. *Nature Clin Pract Neurol* 2007; 3: 120–121.
2. Dalakas M. IVIg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl 3): 12–16.
3. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience based on controlled clinical trials. *Neurol Sci* 2003; 24 (Suppl 4): 256–259.
4. Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 1): 19–25.
5. Elovaara I, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908.
6. El-Shanawany T, Jolles S. Intravenous immunoglobulin and autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 507–515.
7. Filho FFJA, et al. Diabetic amyotrophy in an adolescent responsive to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2005; 32: 818–820.
8. Hughes R. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence. *J Neurol* 2008; 255: (Suppl 3): 7–11.
9. Hughes R, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7: 136–144.
10. Hughes R, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 326–332.
11. Hughes R, et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002063.
12. Linker RA, Gold R. Use of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in neurological disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 358–365.
13. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003279.
14. Skeie GO, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 691–699.
15. Sorensen PS. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 8–15.
16. Špalek P. Intravenózne imunoglobulín v liečbe neurologických ochorení. *Klin Imunol Alergol* 2008; 18: 4–10.
17. Špalek P. Myasthenia gravis. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7–24.
18. Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogeneze, diagnostická kritéria a léčba. *Postgrad Med* 2008; 9: (v tlači).
19. Van Schaik IN, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guidelines on management of multifocal motor neuropathy. *Europ J Neurol* 2006; 13: 802–808.
20. Zinman L, Ng E, Brill V. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 264–270.

Vaše časopisy budú ešte...



...modernejšie

...praktickejšie

...prehľadnejšie

K 10. výročiu spoločnosti SOLEN v Čechách a na Slovensku sme pre vás od roku 2009 pripravili: modernejší dizajn, väčšiu prehľadnosť, viac praktických informácií, užšiu spoluprácu s odbornými spoločnosťami.

Vaše obľúbené časopisy už čoskoro v novej grafickej podobe!

[www.solen.sk](http://www.solen.sk)