

Liečba CIDP – všeobecné odporúčania alebo personalizovaný prístup?

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Chronická inflamatórna (zápalová) demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) patrí medzi chronické polyneuropatie s autoimunitnou patogenézou. Základným klinickým kritériom je postupná alebo atakovitá progresia symetrickej proximálnej a distálnej svalovej slabosti počas 2 mesiacov a dlhšie s poruchami citlivosti, šľachovo-okosticovou hyporeflexiou alebo s areflexiou. CIDP sa diagnostikuje podľa klinických, elektromyografických, podporných a vylučujúcich kritérií, ktoré v r. 2010 vypracovala pracovná skupina EFNS/ PNS. Diagnostika je založená na klinickom obraze a priebehu, elektrodiagnostických kritériách multifokálnej demyelinizačnej neuropatie, na niektorých ďalších laboratórnych nálezoch, najmä proteinocytologickej disociácii v likvore, náleze zhrubnutia spolu s enhancementom gadolína v oblasti plexus brachialis alebo spinálnych koreňov v MR obraze a na základe klinického zlepšenia pri imunoterapii. Liečbou prvej voľby v úvode CIDP sú kortikosteroidy alebo intravenózne imunoglobulín (IVIG). Pre prognózu pacientov s CIDP je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy a adekvátne ordinovaná imunoterapia. Autoimunitný proces pri CIDP spôsobuje demyelinizáciu nervových vlákien, pri dlhšom trvaní neliečeného ochorenia dochádza k axonálnej dysfunkcii, ktorá je terapeuticky ťažko ovplyvniteľná. Neskoro diagnostikovaná a neskoro liečená (aj nesprávne liečená) CIDP zhoršuje prognózu pacientov s CIDP. Závažnosť prognózy závislej od stupňa axonopatie výstižne vyjadruje pojem „time is axon“.

V úvode terapie pri voľbe liečby prvej línie je účelné pridržiavať sa všeobecných odporúčaní, ktoré v r. 2010 vypracovali EFNS/ PNS. Tieto odporúčania kladú dôraz na formu a závažnosť CIDP. IVIG je liečbou prvej voľby u pacientov s akútnym vznikom CIDP (GBS like), so závažnou symptomatológiou, ktorá vyžaduje rýchly a intenzívny nástup liečebného účinku, a pri čisto motorickej forme CIDP, pri ktorej je kortikoterapia neúčinná. Kortikosteroidy sú liečbou prvej voľby pri ľahkých a stredne ťažkých formách CIDP. Pri výbere liečby je nutné vždy zohľadňovať vek pacienta, komorbiditu, asociáciu CIDP s inými autoimunitnými ochoreniami, čo vyžaduje individualizovaný prístup k liečbe. Pacienti s CIDP pri zabezpečovaní trvalého optimálneho terapeutického efektu udržiavacou liečbou (IVIG, prednizón) vykazujú značné interindividuálne odlišnosti. Prejavujú sa rozdielmi vo výške udržiavacej dávky (IVIG, prednizón) potrebnej na zabezpečenie stabilného terapeutického efektu. Pre vedenie udržiavacej liečby pri CIDP je rozhodujúci personalizovaný prístup s nutnosťou pravidelného monitorovania klinického stavu. Obzvlášť dôležitý je individualizovaný prístup pri postupnom znižovaní dávok a pri rozhodovaní o ukončení liečby. Pri znižovaní a ukončovaní liečby je nutné kalkulovať s rizikom recidívy CIDP, doteraz nie sú k dispozícii žiadne biomarkery, ktoré by umožňovali predvídať relapsy CIDP.

Kľúčové slová: CIDP, diagnóza, liečba, IVIG, prednizón, všeobecné odporúčania, personalizovaný prístup

CIDP treatment – general recommendations, or personalized approach?

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) belongs to chronic dysimmune (autoimmune) polyneuropathies. Cardinal clinical criterion is a steadily or stepwise progression of 2 months or more of symmetrical proximal and distal muscle weakness, with altered sensation and hyporeflexia or areflexia. CIDP is diagnosed according to clinical, electrophysiological, supportive and exclusive criteria which are a result of a joint task force of the EFNS/PNS in 2010. Diagnosis is founded on clinical manifestation and course, electrophysiological findings of multifocal demyelinating neuropathy, on some other laboratory findings, especially proteinocytological dissociation in cerebrospinal fluid, MR findings of hypertrophy and gadolinium-enhanced imaging of the brachial plexus or spinal nerve, and on clinical improvement on basis of immunotherapy. First choice treatment in the beginning of therapy is intravenous immunoglobulin (IVIG) or corticosteroids. As CIDP is a treatable disease, early diagnosis and adequate immunotherapy are decisive for patient's prognosis. Autoimmune mechanisms cause in CIDP demyelination of nerve fibres, after longer duration of untreated CIDP an axonal dysfunction develops what is therapeutically difficult to influence. The severity of prognosis depends on the grade of axonopathy, aptly expressed by the phrase "time is axon".

In the therapy, when selecting the first-line treatment, it is purposeful to use general EFN/PNS guidelines 2010. The guidelines lay stress on form and severity of CIDP. IVIG is a treatment of first choice in patients with acute "GBS like" onset, with severe symptomatology requiring rapid and intensive start of treatment effect, and in pure motor CIDP form in which the corticotherapy is ineffective. Corticosteroids are treatment of first choice in mild forms of CIDP. In therapy choice it is important to take into account the patient's age, comorbidity, an association with other autoimmune diseases, all this requiring an individualised approach to therapy. CIDP patients show considerable interindividual differences at providing the optimal therapeutic effects by maintaining treatment (IVIG, Prednisone). The main differences are in the size of maintaining dosage (IVIG, Prednisone) needed to maintain a long-standing stable therapeutic effect. A personalised approach with regular monitoring of patient's clinical state is decisive for the management of long-maintenance treatment in CIDP. The individualised approach is especially important in gradual reducing of maintenance doses and in decisions to discontinue the therapy. During reducing and discontinuing the therapy it is necessary to calculate the risks of CIDP relapses, until now there are no biomarkers enabling to predict the CIDP relapses.

Key words: CIDP, diagnosis, treatment, IVIG, Prednisone, general guidelines, personalised approach

Neurológia 2017; 12 (2) 57-61

ÚVOD

Chronická inflamatórna (zápalová) polyneuropatia (CIDP) patrí k chronickým polyneuropatiám imunogénneho/autoimunitného pôvodu. Antigénny terč pri CIDP nie je známy a exaktné mechanizmy autoimunitných mechanizmov zatiaľ nie sú detailnejšie objasnené. Predpokladajú sa spúšťacie faktory a v posledných rokoch boli identifikované protilátky proti nodálnym a paranodálnym proteínom u pacientov s CIDP. Nodálne a paranodálne proteíny kontaktín a neurofascín sú dôležité pre zachovávanie integrity nodálnej a paranodálnej architektúry umožňujúcej saltatórne vedenie cez noduly. Autoprotilátky proti kontaktínu a neurofascínu spôsobujú disrupciu nodálnych a paranodálnych štruktúr. Napriek tomu, že CIDP je najčastejšia chronická autoimunitná polyneuropatia, ide o zriedkavé ochorenie^(1,2,3). Prevalencia CIDP sa udáva v rozmedzí od 3 do 9/100 000, častejšie sa vyskytuje u mužov. Ročná incidencia CIDP je 0,5 – 1/100 000 a stúpa s vyšším vekom. CIDP má variabilný priebeh a rôzne formy manifestácie, čo sťažuje určenie správnej diagnózy CIDP. Veľmi dôležitý je fakt, že CIDP je liečiteľné ochorenie. Včasné určenie správnej diagnózy CIDP a včasná ordinácia adekvátnej imunoterapie majú rozhodujúci význam pre prognózu pacientov s CIDP. Cieľom článku je poukázať na základné princípy imunoterapie CIDP pri voľbe liečby prvej línie a pri dlhodobej udržiavacej liečbe, ktorými by sa u pacientov s CIDP mali dosahovať najlepšie výsledky.

KLINICKÝ OBRAZ

Typická forma CIDP. Chronicko-progredientná alebo atakovito progredujúca či recidivujúca symetrická proximálna a distálna svalová slabosť a senzitivné dysfunkcie na všetkých končatinách, ktoré trvajú dlhšie ako 2 mesiace, sú základným klinickým kritériom typickej formy CIDP^(1,2,3). Typické formy tvoria asi 70 % prípadov CIDP. Motorické príznaky obvykle dominujú nad senzitivnými. Chabé parézy **sú spravidla symetrické, svalové atrofie nebývajú výraznejšie. Prakticky obligátne je prítomná šlachovo-okosticová areflexia.** Senzitivné príznaky bývajú zvyčajne na dolných končatinách, môžu byť postihnuté všetky modality. Vegetatívne príznaky sa vyskytujú zriedkavo.

Atypické formy CIDP. Sú zriedkavé (**tabuľka 1**) a manifestujú sa ako:

- prevažne distálna forma (*distal acquired demyelinating sensory – DADS*)
- asymetrická forma (*multifocal acquired demyelinating sensory and motor – MADSAM, Lewisov-Sumnerov syndróm*)
- fokálna forma (*napr. postihnutie brachiálneho alebo lumbosakrálneho plexu, jedného alebo viacerých periférnych nervov na jednej hornej alebo dolnej končatine*) – je vzácna
- čisto motorická forma – je vzácna
- čisto senzitivná forma – je extrémne vzácna

Atypické formy spôsobujú diferenciálne diagnostické ťažkosti^(1,2,3). Napr. čisto motorickú formu CIDP treba odlišiť od multifokálnej motorickej neuropatie. Distálne formy CIDP svojou distribúciou napodobňujú väčšinu získaných polyneuropatií. Najvýraznejšie diagnostické ťažkosti spôsobujú fokálne formy CIDP postihujúce plexus alebo jednotlivé periférne nervy, kde je potrebné diferencovať iné príčiny fokálnych lézií.

DIAGNOSTIKA

CIDP sa diagnostikuje podľa klinických, elektromyografických, podporných a vylučujúcich kritérií, ktoré v r. 2010 vypracovala pracovná skupina EFNS/PNS^(4,5). Diagnostika je založená

na klinickom obraze a priebehu, elektrodiagnostických kritériách multifokálnej demyelinizačnej neuropatie, na niektorých ďalších laboratórnych nálezoch, najmä proteinocytologickej disociácii v likvore, náleze zhrubnutia spolu s enhancementom gadolína v oblasti plexus brachialis alebo spinálnych koreňov v MR obraze, a na klinickom zlepšení pri imunoterapii. V tabuľke č. 1 sú detailne uvedené klinické diagnostické kritériá (vstupné a vylučujúce kritériá), elektrodiagnostické kritériá a podporné kritériá.

V stručnosti možno konštatovať, že diagnostika je založená na klinickom obraze a priebehu, na elektrodiagnostických kritériách multifokálnej demyelinizačnej neuropatie^(5,6). V cerebrospinálnom likvore je obligátnym nálezom proteinocytologická disociácia. Magnetickou rezonanciou u viacerých pacientov s CIDP sa zisťuje zhrubnutie a enhancement gadolína v oblasti plexov a spinálnych koreňov. Najvýznamnejšie podporné diagnostické kritérium CIDP je zlepšenie klinického stavu pri imunoterapii (IVIG, kortikosteroidy). Podľa diagnostických kritérií uvedených v tabuľke 1 možno určiť definitívnu diagnózu CIDP, pravdepodobnú diagnózu CIDP a možnú diagnózu CIDP (**tabuľka 2**).

LIEČBA

Autoimunitný proces pri CIDP spôsobuje demyelinizáciu nervových vlákien, pri dlhšom trvaní neliečeného ochorenia dochádza k axonálnej dysfunkcii, ktorá je terapeuticky ťažko ovplyvniteľná. Preto pre prognózu pacientov s CIDP je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy a správne ordinovaná imunoterapia^(5,7,8). U pacientov so včasne diagnostikovanou CIDP prvotná liečba (kortikoterapia, intravenózne imunoglobulín) dosahuje významný terapeutický efekt u 80 – 90 % pacientov. Neskoro diagnostikovaná a neskoro liečená (aj nesprávne liečená) CIDP zhoršujú prognózu pacientov s CIDP. Závažnosť prognózy závislej od stupňa axonopatie výstižne vyjadruje pojem „time is axon“. V minulosti sa u pacientov so včasne diagnostikovanou CIDP zdôrazňovalo, že účinnou prvotnou liečbou je kortikoterapia, intravenózne imunoglobulín a plazmaferéza. Neskôr sa zistilo, že samotná plazmaferéza bola v randomizovaných placebo kontrolovaných štúdiách účinnejšia ako placebo, ale po vysadení plazmaferézy dochádza k zhoršeniu klinických príznakov CIDP. Plazmaferéza môže mať eliminačný efekt na cirkulujúce patogénne substancie, ale nezasahuje priamo patogeneticky do autoimunitných mechanizmov pri CIDP^(9,10). Podľa literárnych zdrojov ani jedna štúdia nepotvrdila efekt cyklosporínu, azatioprinu, takrolimu, mykofenolátmofetilu, metotrexátu v liečbe CIDP, existuje len niekoľko pozitívnych kazuistických správ^(9,11). Kontroverzné sú výsledky s rituximabom. Niektoré práce svedčia o určitom benefite u pacientov s CIDP a konkomitantnými autoimunitnými ochoreniami⁽¹²⁾.

V súčasnosti sa za liečbu prvej línie pri CIDP považujú kortikosteroidy a intravenózne imunoglobulín (IVIG)^(13,14,15,16,17,18,19,20,21,22). Kortikoterapia a liečba IVIG-om majú určité spoločné charakteristiky – sú najúčinnnejšie formy imunoterapie, ktoré svojimi účinkami zasahujú do mnohých častí imunitného systému, čo umožňuje ich terapeutickú účinnosť v širokom spektre autoimunitných ochorení s rozdielnou imunopatogenezou. Kortikoterapia je historicky prvá účinná liečba autoimunitných ochorení v 60. rokoch 20. storočia – polymyozitída, dermatomyozitída a v 70. rokoch myasténia gravis⁽¹⁴⁾. Kortikoterapia je stále najčastejšie používaná forma imunoterapie, je to však empirická, neselektívna liečba. Imunologické účinky sú sprostredkované cez intracelulárne steroidné recepty. Nevýhodou dlhodobej korti-

koterapie, najmä vo vyšších dávkach, je zvýšené riziko nežiaducich účinkov^(8,14,15,16). IVIG má heterogénny pleiotropný účinok na imunitný systém (tabuľka 3). Široký a komplexný mechanizmus účinkov vysvetľuje, prečo je IVIG účinný pri mnohých ochoreniach s veľmi rozdielnym uplatňovaním celulórných a humorálnych mechanizmov v ich imunopatogenéze^(10,22). IVIG je účinný pri myasténii gravis, ktorá je prototypom autoimunitného ochorenia

sprostredkovaného protilátkami, ale aj pri polymyozitíde, ktorá je autoimunitné ochorenie sprostredkované T-bunkami. Špecifickou a výnimočnou vlastnosťou IVIG je jeho účinnosť aj pri autoimunitných ochoreniach s málo objasnenou imunopatogenézou – CIDP a multifokálna motorická neuropatia (MMN). Medzi účinnosťou kortikosteroidov a IVIG je pri niektorých ochoreniach nápadný rozdiel v ich efektívnosti. IVIG je výrazne účin-

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá CIDP (PNS/EFNS Joint Task Force 2010)

KLINICKÉ DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ	
I. Vstupné kritériá	
A. Typická CIDP	
<ul style="list-style-type: none"> Chronicko-progredientná, atakovite progredujúca alebo recidivujúca symetrická proximálna a distálna svalová slabosť a senzitivna dysfunkcia na všetkých končatinách, rozvíjajúca sa minimálne 2 mesiace; hlavové nervy bývajú postihnuté len ojedinele. Nevýbavné alebo znížené šlachovo-okosticové reflexy na všetkých končatinách. 	
B. Atypická CIDP	
Ak je prítomná jedna z nasledujúcich charakteristík, inak je všetko ako ad A (šlachovo-okosticové reflexy môžu byť normálne na nepostihnutej končatine):	
<ul style="list-style-type: none"> Prevažne distálna forma (distal acquired demyelinating sensory – DADS); Asymetrická forma (multifocal acquired demyelinating sensory and motor – MADSAM, Lewisov-Sumnerov syndróm); Fokálna forma (napr. postihnutie brachiálneho alebo lumbosakrálneho plexu, jedného alebo viacerých periférnych nervov na jednej hornej alebo dolnej končatine); Čisto motorická forma Čisto senzitivna forma 	
II. Vylučujúce kritériá	
<ul style="list-style-type: none"> Infekcia Borrelia Burgdorferi (lymská choroba), diftéria, expozícia lieku alebo toxínu, ktorý môže spôsobiť neuropatiu Hereditárne demyelinizačné neuropatie Výrazná porucha sfinkterov Multifokálna motorická neuropatia Monoklonálna gamapatia IgM s protilátkami proti myelín-asociovanému proteínu Ďalšie príčiny demyelinizačnej neuropatie vrátane syndrómu POEMS, osteosklerotického myelómu, diabetické a nediabetické lumbosakrálne radikuloplexopatie Lymfóm PNS a amyloidóza PNS môžu mať demyelinizačné charakteristiky 	
ELEKTRODIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ	
I. Istá CIDP: najmenej jeden z nasledujúcich náleзов	
A. najmenej 50 % prolongácia distálnej motorickej latencie nad normálny horný limit pri dvoch nervoch (s výnimkou syndrómu karpálneho tunela) alebo	
B. najmenej 30 % redukcia rýchlosti motorického vedenia pod normálny limit pri dvoch nervoch alebo	
C. najmenej 20 % prolongácia latencie F-vlny nad normálny limit pri dvoch nervoch (> 50 %, ak amplitúda CMAP pri distálnej stimulácii je < 80 % dolného normálneho limitu) alebo	
D. absencia F-vln pri dvoch nervoch, ak tieto nervy majú amplitúdu CMAP pri distálnej stimulácii aspoň 20 % dolného normálneho limitu a najmenej jeden ďalší znak demyelinizácie* aspoň pri jednom ďalšom nerve alebo	
E. parciálny motorický kondukčný blok: najmenej 50 % redukcie amplitúdy CMAP pri proximálnej stimulácii v porovnaní s distálnou stimuláciou, ak amplitúda distálneho CMAP je najmenej 20 % dolného normálneho limitu, pri dvoch nervoch alebo pri jednom nerve + prejavy demyelinizácie aspoň pri jednom ďalšom nerve* alebo	
F. abnormálna časová disperzia (> 30 % vzostup trvania CMAP pri proximálnej v porovnaní s distálnou stimuláciou najmenej pri dvoch nervoch) alebo	
G. trvanie CMAP pri distálnej stimulácii (n. medianus ≥ 6,6 ms, n. ulnaris ≥ 6,7 ms, n. peroneus ≥ 7,6 ms, n. tibialis ≥ 8,8 ms) najmenej pri 1 nerve + najmenej jeden demyelinizačný znak minimálne pri jednom ďalšom nerve*.	
II. Pravdepodobná CIDP	
Najmenej 30 % redukcie amplitúdy CMAP pri proximálnej v porovnaní s distálnou stimuláciou, s výnimkou n. tibialis, ak amplitúda distálneho CMAP je najmenej 20 % normálneho dolného limitu, pri dvoch nervoch alebo pri jednom + najmenej jeden znak demyelinizácie minimálne pri jednom ďalšom nerve*.	
III. Možná CIDP	
Ako pri I., ale iba pri jednom nerve.	
Uvedené kritériá sa zisťujú vyšetrením n. medianus, n. ulnaris (stimulácia pod laktom), n. peroneus (stimulácia pod caput fibulae) a n. tibialis na jednej strane. Ak kritériá nie sú splnené vyšetrením na jednej strane, sú testované rovnaké nervy na opačnej strane a/alebo n. ulnaris a n. medianus sú stimulované bilaterálne z Erbovho bodu a z axily. Najmenej 50 % pokles amplitúdy medzi Erbovým bodom a zápästím sa vyžaduje na stanovenie pravdepodobného kondukčného bloku a blok nie je posudzovaný pri n. ulnaris cez lakeť. Teplota je udržiavaná na min. 33 st. C na dlani a 30 st. C na členku.	
*na akomkoľvek nerve splnené jedno z kritériá A – G.	
PODPORNÉ KRITÉRIÁ	
1. Hyperproteinorachia pri počte leukocytov v likvore < 10/mm ³	
2. Enhancement gadolína a/alebo hypertrofia kaudy, lumbosakrálnych alebo cervikálnych koreňov, lumbosakrálneho alebo brachiálneho plexu v MR obraze	
3. Abnormálna senzitivna neurofyziológia aspoň jedného nervu	
a. Amplitúda SNAP normálna z n. suralis a abnormálna z n. medianus (s výnimkou syndrómu karpálneho tunela) alebo n. radialis; alebo	
b. SCV < 80 % dolného limitu normy (< 70 %, ak je amplitúda SNAP < 80 % dolného normálneho limitu); alebo	
c. Predĺženie latencie SEP pri absencii ochorenia CNS	
4. Klinické zlepšenie po imunomodulačnej liečbe	
5. Nervová biopsia dokazujúca nesporné známky demyelinizácie a/alebo remyelinizácie pomocou elektrónovej mikroskopie alebo technikou „teased fibers“.	

ný pri akútnej polyradikuloneuritíde GBS, pri MMN a pri motorickom variante CIDP. Kortikosteroidy sú pri týchto ochoreniach neúčinné.

IVIG a kortikosteroidy sú nepochybne liečbou prvej voľby u pacientov s CIDP, ale stále existujú kontroverzie, ktorá liečba je terapiou 1. voľby s ohľadom na:

- formu CIDP
- závažnosť CIDP
- komorbiditu
- vek

Pri voľbe liečby 1. línie ďalej rozhodujú:

- rýchlosť nástupu terapeutického účinku a jeho intenzita
- nevýhody – nežiaduce účinky, komplikácie, v minulosti sa uvádzala aj cena

Ďalšie kontroverzie sa týkajú:

- dávkovania – veľkosti dávky
- trvania liečby
- frekvencie podávania IVIG
- znižovania dávok a ukončovania liečby IVIG a prednizónu

V úvode terapie, pri voľbe liečby prvej línie (IVIG alebo kortikoterapia), je účelné pridržiavať sa všeobecných odporúčaní, ktoré vypracovali r. 2010 European Federation of Neurological Societies a Peripheral Nerve Society^(4,5). Tieto odporúčania kladú dôraz na formu a závažnosť CIDP.

IVIG je liečbou prvej voľby u pacientov, u ktorých je potrebný rýchly a intenzívny nástup liečebného účinku:

- akútny vznik CIDP (GBS like)
- CIDP so závažnou ťažkou úvodnou symptomatológiou
- IVIG je liečbou prvej voľby aj pri čisto motorickej forme CIDP, pri ktorej je kortikoterapia neúčinná, a u časti pacientov dokonca zhoršuje klinický stav. V uvedených indikáciách sa aplikujú kúry IVIG v dávke 0,4 g/kg/5 dní alebo 2 g/kg/2 dní^(4,5,10,16,17,18,19,21,22).

Kortikoterapia je liečbou prvej voľby – pri miernej a stredne ťažkej forme CIDP^(4,5,8,11,13,16):

- V úvode sa aplikuje metylprednizolón 1 g 3–5 dní a potom sa prechádza na perorálny prednizón v dávke 1-1,5 mg/deň počas 6–8 týždňov
- Po dosiahnutí remisie alebo zreteľného klinického zlepšenia sa dávky prednizónu postupne znižujú, trvanie liečby je od 1 do 2,5 roka. Pri kratšom trvaní kortikoterapie sú častejšie recidívy CIDP.
- Ak je v uvedených indikáciách kortikoterapia neúčinná alebo ak vzniknú závažnejšie vedľajšie účinky, kortikoidy sa vysadzujú a indikovaná je liečba IVIG-om.

Tabuľka 2. CIDP – diagnostické kategórie

Definitívna CIDP

klinické kritériá IA alebo B a II spolu s elektrodiagnostickými kritériami I alebo pravdepodobná CIDP a najmenej jedno podporné kritérium alebo možná CIDP + najmenej jedno podporné kritérium

Pravdepodobná CIDP

klinické kritériá IA alebo II spolu s elektrodiagnostickými kritériami II alebo možná CIDP + najmenej jedno podporné kritérium

Možná CIDP

klinické kritériá IA alebo B a II spolu s elektrodiagnostickými kritériami III

CIDP (definitívna, pravdepodobná, možná) združená s asociovanými chorobami

Ostatné faktory pri voľbe liečby prvej línie do značnej miere vyžadujú personalizovaný prístup k liečbe^(11,13,14,16,20,22,23).

- Vždy je nutné zohľadňovať vek a komorbiditu, čo nevyhnutne vyžaduje aj personalizovaný prístup k liečbe. Napr. prednizón je vhodnejší u mladších pacientov bez závažnejšej komorbidity. V detskom veku sa za liek 1. línie považuje IVIG pre jeho oveľa priaznivejší bezpečnostný profil v porovnaní s kortikosteroidmi.
- Aj u pacientov vo vyššom veku s komorbiditou a ťažšími formami CIDP je účelné preferovať liečbu IVIG.
- Aplikácia IVIG je bezpečná počas tehotenstva.
- Špecifickú komorbiditu CIDP predstavujú autoimunitné ochorenia. Pri voľbe prvolíniovej liečby je rozhodujúce posúdenie typu autoimunitného ochorenia. V určitých situáciách sú súčasne indikované IVIG aj kortikoterapia, napr. u pacienta s CIDP a myasténiou gravis.

EFNS/PNS vypracovali všeobecné odporúčania aj pre udržiavaciu liečbu intravenóznym imunoglobulínom, ktoré by mali zabezpečovať trvácnosť optimálneho liečebného efektu docieleného úvodnou liečbou^(4,5). Podľa všeobecných EFNS/PNS odporúčaní má byť pacientom s CIDP podávaná jednorazová udržiavacia dávka 0,4 g/kg/deň v mesačných intervaloch. Zabezpečovanie trvalého optimálneho terapeutického efektu udržiavacou liečbou IVIG však vykazuje značné interindividuálne odlišnosti. Prejavujú sa rozdielmi vo výške udržiavacej dávky (IVIG) potrebnej na zabezpečenie stabilného terapeutického efektu. Pri IVIG ide aj o rozdielne dĺžky časových intervalov medzi jeho aplikáciami, ktoré zabezpečujú stabilitu docieleného klinického zlepšenia. Pre vedenie udržiavacej liečby IVIG, ale aj prednizónom je rozhodujúci personalizovaný prístup s nutnosťou pravidelného monitorovania klinického stavu. Individualizovaný prístup je dôležitý pri postupnom vysadzovaní/znižovaní dávok a pri rozhodovaní o ukončení liečby. Pri znižovaní a ukončovaní liečby je nutné kalkulovať s rizikom recidívy CIDP, lebo doteraz nie sú k dispozícii žiadne prediktívne klinické ani laboratórne ukazovatele, ktoré by umožňovali predvídať relapsy CIDP.

ZÁVER

Na základe výsledkov odborných štúdií^(11,22,23) a vlastných skúseností s liečbou 69 pacientov s CIDP sme presvedčení, že op-

Tabuľka 3. IVIG – heterogénny pleiotropný účinok na imunitný systém

Účinok na B-lymfocyty a protilátky

antiidiotypové protilátky
inhibícia patogénnej produkcie protilátok
zvýšenie katabolizmu patogénneho IgG
internalizácia Fc-receptorov

inhibícia CD5+ B-bb. Anti CDS protilátkami

účinnosť na CD4 lymfocyty a cytokiníny

Účinok na komplementový systém

neutralizácia komplementom sprostredkovaných účinkov
inhibícia nadmernej aktivácie komplementu
neutralizácia aktivovaných komplementových produktov

Účinok na T-lymfocyty

neutralizácia superantigénov a infekčných agens
antiidiotypové (-klonotypové) účinky na T-bb
↓ produkcie prozápalových cytokinínov (IL-1, IL-6, IFN-γ)

Účinok na bunkovú migráciu a adhéziu

protiľátky proti chemokínovým receptorom a adhezívnym molekulám

↓ expresie adhezívnych molekúl na endoteliálnych bb.

timálny prístup k liečbe pacientov s CIDP predstavuje kombinácia všeobecných odporúčaní EFNS/PNS (najmä v úvode liečby) a personalizovaného prístupu (vek pacienta, komorbidita, asociácia s autoimunitnými ochoreniami, riadenie udržiavacej liečby, monitorovanie klinického stavu, nežiaducich klinických a laboratórnych účinkov). Podľa našich skúseností, ak remisia alebo výrazne zlepšený stav trvajú > 6 mes., znižujeme veľkosť udržiavacej dávky IVIG a neskôr predlžujeme interval medzi podávaniami IVIG. U niekoľkých pacientov sme zaznamenali situáciu, že pri znižovaní dávky alebo predlžovaní intervalu došlo k relapsu CIDP, preto sme sa museli vrátiť k pôvodnej dávke a intervalu. Občas bolo dokonca potrebné zvýšiť veľkosť udržiavacej dávky IVIG. Individualizovaný prístup s monitorovaním klinického stavu a prípadných nežiaducich účinkov používame aj pri redukcii dávok prednizónu a pri ukončovaní kortikoterapie. Pri včasne ordinovanej imunoterapii je prognóza 85 – 90 % pacientov s CIDP

priaznivá. Asi 10 % pacientov reaguje na imunoterapiu len zastavením progresie ochorenia s trvalými reziduálnymi príznakmi. Asi u 5 % pacientov CIDP nereaguje na žiadnu formu imunoterapie a ochorenie progreduje. Obvykle ide o chorých s neskorodagnostikovaným ochorením, príčinou býva ťažké axonálne poškodenie. Ďalším dôvodom môže byť, že diagnóza CIDP bola určená mylne a ide o iný typ polyneuropatie.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU
Univerzitná nemocnica Bratislava-Ružinov
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Ambler Z. Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP): In: Ambler Z. Poruchy periférních nervů. Praha, Triton 2013: 291-299.
2. Bednařík J. Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie. *Neurol praxi* 2016; 17: 16–21.
3. Beydoun SR, Brannagan TH III, Donofrio P. et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy 101 - Pitfalls and Pearls of Diagnosis and Treatment. *US Neurology*, 2017;13(1): 18-25.
4. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revision. *Eur J Neurol* 2010, 17: 356–363.
5. Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revision. *J Periph Nerv Syst* 2010; 15:1–9.
6. Bromberg MB. Review of the evolution of chronic electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 43: 780–794.
7. Rajabally YA, Blomkwist-Markens PH, Katzberg HD. New insights into management of chronic demyelinating polyradiculopathy. *Neurodegener Dis Man* 2015; 5 (3): 257-268.
8. Martinka I, Špalek P, Benetin J et al. Diagnostika, liečba a prognóza CIDP – analýza súboru 51 pacientov. *Neurol prax* 2013; 14 (S2): 18-19.
9. Brannagan TH. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009; 39: 563-578.
10. Špalek P. Indikácie k liečbe intravenóznym imunoglobulínom pri autoimunitných neurologických ochoreniach – odporúčania pre klinickú prax. *Neurológia* 2016; 11: 121-125.
11. Kleyman I, Brannagan TH III. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 47-57.
12. Benedetti L, Briani C, Franciotta D. et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 306-308.
13. Bednařík J. Kortikoidy – léčba první volby u CIDP? *Neurol prax* 2017; 2017; 18 (S2): 40-42.
14. Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárných ochoreniach. *Neurol praxi* 2011; 12: 384-388.
15. Bőrű ÚT, Erdoban H, Alp R. et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-year follow up. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 118: 89-93.
16. Bednařík J, Voháňka S, Ehler E et al. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 579-589.
17. Hughes RAC, Donofrio F, Brill V et al., on behalf of the ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 136-144.
18. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan RJ, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001797.
19. Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C et al; PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen(®) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Periph Nerv Syst* 2013;18(2):130-40.
20. Špalek P. IVIG – liečba prvej línie pri CIDP? *Neurol prax* 2017; 2017; 18 (S2): 42-43.
21. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S et al.; IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493-502.
22. Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; 67: 802–807.
23. Lunn MP, Ellis L, Hadden RD et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 2016; 21: 33-37