

Indikácie k liečbe intravenóznym imunoglobulínom pri autoimunitných neurologických ochoreniach – odporúčania pre klinickú prax

Peter Špalek

Intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) sa používa v liečbe rôznych neuroimunologických ochorení. V posledných rokoch bola účinnosť IVIG dokumentovaná v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách. IVIG je prvotnou liečbou pri Guillain-Barrého syndróme, rýchlo sa zhoršujúcej myasténii gravis, myastenických krízach, pri multifokálnej motorickej neuropatii a chronickej demyelinizačnej polyneuropatii. Okrem toho, IVIG má významnú úlohu u pacientov s ťažkými formami stiff person syndrómu, a ako druholíniová liečba u pacientov, ktorí majú rezistentné formy polymyozitídy, dermatomyozitídy, myasténia gravis a Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu na kombinovanú imunosupresívnu liečbu. IVIg má výborný bezpečnostný profil, je ľahko aplikovateľný a má relatívne rýchly nástup účinku. V článku uvádzame indikácie a praktické odporúčania na používanie IVIg pri autoimunitných neurologických ochoreniach.

Kľúčové slová: autoimunitné neurologické ochorenia, intravenóznym imunoglobulínom, indikácie, klinické odporúčania

Indications for intravenous immunoglobulin treatment in autoimmune neurological diseases – clinical guidelines

Intravenous immunoglobulins (IVIg) have been used for treating various neuroimmunological diseases. Over the past years their efficacy could be demonstrated in placebo-controlled, double-blinded clinical trials. Therefore, IVIg should be principally used according to available data from controlled clinical trials. The use of IVIg has become the first-line treatment for Guillain-Barré syndrome, rapidly worsening myasthenia gravis, myasthenic crisis, multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Furthermore, IVIg plays an important role in patients with severe stiff person syndrome, and as a second-line treatment in selected chronic treatment-refractory cases of polymyositis, dermatomyositis, myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. IVIg is well tolerated, easily administered, and is often efficacious with a relatively rapid action. Here we review the indications and recommendations for the use of IVIg in autoimmune neurologic diseases.

Keywords: autoimmune neurological diseases – intravenous immunoglobulin – indications – clinical guidelines

Neurológia 2016; 11 (3): 121-125

Liečba intravenóznym ľudským imunoglobulínom (IVIg) predstavuje významný pokrok v terapii autoimunitných ochorení, zásadne zmenila ich nepriaznivú, často infaustnú prognózu. Najčastejšou indikáciou k liečbe IVIG-om sú autoimunitné neurologické ochorenia, po nich nasledujú hematologické ochorenia, ďalej imunologické a ostatné ochorenia. Z neurologických indikácií pripadá až 90–95 % na autoimunitné neuromuskulárne ochorenia. Indikácie k liečbe IVIG-om pri autoimunitných neurologických ochoreniach možno rozdeliť do 3 skupín^(1,2,3,4,5,6,7):

1. Štandardné indikácie, pri ktorých je imunomodulačná/ imunosupresívna liečba IVIG-om liečbou prvej voľby. Ide o autoimunitné ochorenia s jednoznačnou a výraznou terapeutickou účinnosťou IVIG-u, ktorá bola dokázaná v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

IVIg je liečbou prvej voľby ako intervenčná imunoterapia v krízových život ohrozujúcich stavoch pri akútnych autoimunitných neurologických ochoreniach:

- akútna polyradikuloneuritída Guillain-Barrého a jej varianty,
- myasténia gravis,
 - rozvinutá myastenická kríza s umelou pľúcnou ventiláciou,
 - hroziaca myastenická kríza s respiračnou a bulbárnou insuficienciou,
 - akútna fulminantná myasténia gravis.

IVIg je liečbou prvej voľby ako dlhodobá intermitentná imunoterapia pri:

- multifokálnej motorickej neuropatii,
- chronickej inflamatórnej demyelinizačnej polyneuropatii.

2. Indikácie, pri ktorých má IVIG významnú úlohu ako druholíniová liečba u pacientov so stiff person syndrómom, Lambert-Eatonovým myastenickým syndrómom, akvirovanou neuromyotóniou, pri myasténii gravis s kontraindikáciami ku kortikoterapii a/alebo imunosupresívnej liečbe, u pacientov s dermatomyozitídami a polymyozitídami refraktérnymi na konvenčnú imunosupresívnu liečbu.

3. Neurologické ochorenia, pri ktorých je IVIG indikovaný za výnimočných okolností:

- Zlyhanie prvotnej liečby uvedených ochorení.
- IVIG má možný imunomodulačný účinok pri uvedených ochoreniach:
 - akútna diseminovaná encefalomyelitída
 - IgM paraproteinemické neuropatie
 - opsoklonus – myoklonus ataxia
 - neuromyelitis optica
 - autoimunitné encefalitídy
 - pediatrická autoimunitná neuropsychiatrická porucha asociovaná so streptokokovou infekciou (PANDAS)
 - paraneoplastické neurologické syndrómy

Pri uvedených ochoreniach nie sú k dispozícii žiadne randomizované kontrolované štúdie, ktoré by dokladovali účinnosť IVIG. Pri týchto ochoreniach IVIG terapeuticky obvykle zlyháva, nemá žiadny efekt. Sporadicky boli publikované kazuistiky, ktoré poukazovali na určité klinické zlepšenia. Nie sú však k dispozícii žiadne priame dôkazy, že zlepšeniu došlo v dôsledku liečby IVIG-om. Zlepšenia môžu byť dôsledkom efektu prvotínovej liečby alebo spontánneho zlepšenia ochorenia.

IVIg má heterogénny pleiotropný účinok na imunitný systém^(6,8). IVIg je účinný pri mnohých autoimunitných ochoreniach, ktoré majú veľmi rozdielne uplatňovanie humorálnych a celulárnych mechanizmov v ich patogenéze. Napr. IVIg je výrazne efektívny v liečbe myasténie gravis, ktorá je prototypom autoimunitného ochorenia sprostredkovaného cirkulujúcimi autoprotilátami. Na druhej strane, IVIg je účinný aj v liečbe polymyozitídy, ktorá je prototypom T-bunkami sprostredkovaného autoimunitného ochorenia. Prehľad hlavných mechanizmov účinku IVIg je v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1. Hlavné mechanizmy účinkov IVIG-u 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

V práci referujeme o význame IVIG-u pri jednotlivých autoimunitných neurologických ochoreniach s praktickými odporúčaniami pre klinickú prax. Spomenieme aj sclerosis multiplex, ktorá má veľmi kontroverzné miesto v terapii IVIG-om.

Literatúra

1. Clinical guidelines for immunoglobulin use (Second Edition Update). July 2011, Dept of Health, UK; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf
2. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia, Second Edition, July 2012; https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf
3. Patwa H.S., Chaudry V., Katzberg H. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78; 1009 DOI 10.1212/WNL.0b0113e31824de293.
4. Diener HC, Putzki N. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“. George Thieme Verlag KG 2012; 984 s.
5. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 579-589.
6. Špalek P. Intravenózní imunoglobulín v léčbě autoimunitních neuromuskulárných ochorení. *Neurol prax* 2011; 12: 383-387.
7. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
8. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 34-46.

AKÚTNA POLYRADIKULONEURITÍDA GBS

1. IVIg v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní je liekom prvej voľby u dospelých aj u detí.
2. IVIg má byť ordinovaný čo najskôr, optimálne do konca 2. týždňa od vzniku ochorenia.
3. Pri monofázickom priebehu GBS nie je odôvodnená opakovaná aplikácia IVIg.
4. Pacienti s GBS, ktorí sa po IVIg zlepšia a následne sa objaví relaps GBS, majú dostať druhú kúru IVIg.
5. Plazmaferéza je podobne účinná ako IVIg, ale má viac vedľajších účinkov. Plazmaferéza je symptomatickou liečbou, eliminuje cirkulujúce patogénne substancie. IVIG predstavuje patogenetickú liečbu, ktorá zasahuje do autoimunitných mechanizmov ochorenia.
6. IVIG-om možno liečiť pacientov s GBS na každom neurologickom pracovisku.

Nevyhnutnou podmienkou je, aby v konkrétnom zdravotníckom zariadení bolo pracovisko intenzívnej medicíny a anesteziológie pri nutnosti UPV a komplexnej intenzívnej starostlivosti.

Literatúra

1. Patwa H.S., Chaudry V., Katzberg H. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78; 1009 DOI 10.1212/WNL.0b0113e31824de293.
2. Špalek P. Intravenózní imunoglobulín v léčbě neurologických ochorení: súčasné poznatky a doporučenia pre prax. *Neurol pro praxi* 2008; 9: 284-288.
3. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 579-589.
4. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Sep 19; 9:CD002063. Doi: 10.1002/14651858. CD002063.pub01
5. Špalek P. Intravenózní imunoglobulín v léčbě autoimunitních neuromuskulárných ochorení. *Neurol prax* 2011; 12: 383-387.
6. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 34-46.
7. Cibulčík F. Polyradiculoneuritis Guillain Barré. *Neurol praxi* 2016; 17:11-15.
8. Lizarraga AA, Lizarraga K.J, Benetar M.B. Getting rid of weakness in the ICU: an updated approach to the acute management of myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome. *Sem Neurol* 2016; 36:615-624.

MYASTÉNIA GRAVIS

IVIg ako intervenčná imunoterapia – liečba 1. voľby v krízových život ohrozujúcich situáciách:

- rozvinutá myastenická kríza s UPV,
 - hroziaca myastenická kríza s respiračnou a bulbárnou insuficienciou,
 - akútna fulminantná myasténia gravis,
 - akútna fulminantná exacerbácia myasténie gravis.
1. IVIG sa aplikuje v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní.
 2. Súčasne je vždy indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprin; zriedka iný imunosupresívny prípravok) a liečba inhibítorom cholinesterázy (pyridostigmin, zriedkavo neostigmin).
 3. Pri ťažkých protrahovaných myastenických krízach je nutné podanie druhej kúry IVIG-om po 5–7 -dňovom odstupe od ukončenia prvej kúry.
 4. IVIG je účinnejší ako plazmaferéza, lebo pôsobí patogeneticky priamo na produkciu autoprotilátok. Plazmaferéza je len

symptomatická liečba, eliminuje autoprotílátky, ale nemá žiadny vplyv na ich produkciu.

- U pacientov s ťažkou myasténiou gravis možno IVIG aplikovať po plazmaferéze. Opačná následnosť je nevhodná, lebo plazmaferéza odstraňuje IVIG z cirkulácie.

IVIG ako chronicko-intermitentná dlhodobá liečba myasténie gravis (druholíniová liečba)

- *Myasténia gravis so závažnými kontraindikáciami ku kortikoterapii a/alebo imunosupresívnej liečbe (výnimočná indikácia).*
- *Myasténia gravis so závažnými komplikáciami kortikoterapie a/alebo imunosupresívnej liečby (zriedkavá indikácia).*

Udržovacia liečba IVIg-om sa ordinuje v jednorazovej dávke 0,4–1g/kg/deň v 1–3-mesačných intervaloch podľa klinickej závažnosti myasténie gravis.

Literatúra

- Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
- Skeie G.O., Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I., Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge H.W. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893-902.
- Illia I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl. 1): 14-18.
- Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 837-841.
- Gajdos P, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 271-275.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimonoграфия). *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104(1): 7-23.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD002277. doi: 10.1002/14651858.CD002277
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis – kazuistika a odporúčania pre prax. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec a kol. Bonus Bratislava 2011: 67-71.
- Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 34-46.
- Lizarraga AA, Lizarraga K.J, Benetar M.B. Getting rid of weakness in the ICU: an updated approach to the acute management of myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome. *Sem Neurol* 2016; 36:615.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benetar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Murai H, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive summary. *Neurology* 2016; 87: 419-425.

MULTIFOKÁLNA MOTORICKÁ NEUROPATIA (MMN)

- IVIg je liečbou prvej voľby a jedinou účinnou liečbou MMN.
- IVIg je indikovaný v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní alebo v dávke 2 g/kg/deň počas 2 dní.
- Nutná je dlhodobá udržovacia liečba IVIg-om v jednorazovej dávke 0,4–1g/kg/deň v 3–5-týždňových intervaloch, inak by dochádzalo k progresii a exacerbáciám MMN.
- Veľkosť udržovacej dávky IVIg-u a dĺžka časového intervalu medzi opakovanými aplikáciami IVIg-u sa posudzujú individuálne. Nutná je dlhodobá pravidelná dispenzarizácia pacientov s MMN, hodnotenie klinického stavu a terapeutické účinnosti IVIG-u.

Literatúra

- European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society – first revision. *J Periph Nervous System* 2010; 15: 295-301.

- Bednařík J, Voháňka S, Ehler E, Ambler Z, Piňha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 579-589.
- Špalek P, Kurča E, Cibulčík F, Vyletelka J, Kučera P. Multifokálna motorická neuropatia – diagnostické kritéria a princípy liečby. *Neurológia* 2010; 5: 168-172.
- Špalek P. Princípy liečby multifokálnej motorickej neuropatie intravenóznym imunoglobulínom. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec. Bonus Bratislava 2011: 67-71.
- Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
- Špalek P. Multifokálna motorická neuropatia. *Neurol praxi* 2016; 17: 22-27.

CHRONICKÁ INFLAMATÓRNA DEMYELINIZAČNÁ POLYNEUROPATIA (CIDP)

- Liečbou 1. voľby je IVIg alebo kortikoterapia.
- IVIg je indikovaný ako prvotná liečba CIDP pri:
 - ťažkej forme CIDP pri vzniku
 - akútnom vzniku CIDP imitujúcom akútnu polyradikuloneuritídu GBS
 - čistej motorickej forme CIDP
- Dlhodobá kortikoterapia je liečbou voľby u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou formou CIDP.
- IVIg je indikovaný ako druholíniová liečba CIDP pri:
 - CIDP, ktorá je refraktérna na kortikoterapiu.
 - Pri kontraindikáciách ku kortikoterapii alebo pri vzniku závažných nežiaducich účinkov kortikoterapie.
- IVIg je indikovaný v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní alebo v dávke 2 g/kg/deň po 2 dni.
- U väčšiny pacientov je potrebná dlhodobá udržovacia liečba IVIg-om v jednorazovej dávke 0,4–1 g/kg/deň v 1–3-mesačných intervaloch, inak by dochádzalo k progresii a exacerbáciám CIDP.
- Veľkosť udržovacej dávky IVIg-u a dĺžka časového intervalu medzi opakovanými aplikáciami IVIg-u sa posudzujú individuálne podľa klinického stavu a terapeutické účinnosti IVIG-u.

Literatúra

- 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 Peripheral Nerve Society – first revision. *J Periph Nervous System* 2010; 15: 1-9.
- Špalek P, Kurča E. Imunoterapia CIDP – doporučenia pre prax. *Neurol prax* 2010; 11: 45-46.
- Latov N., Deng C., Dalakas M., Brill V., Donofrio P., Hanna K. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; 67: 802–807.
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 30; 12:CD001797. Doi: 10.1002/14651858. CD001797.pub01.
- Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic option for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *BMS Neurology* 2014; 14: 26–33.
- Špalek P. Liečba CIDP – všeobecné odporúčania alebo personalizovaný prístup? *Neurol prax* 2015; 16 (S1): 15-17.
- Bednařík J. Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie. *Neurol praxi* 2016; 17:16-21.

AUTOIMUNITNÉ MYOZITÍDY (DERMATOMYOZITÍDA A POLYMYOZITÍDA)

IVIg ako intervenčná imunoterapia pri hyperakútnych formách DM a PM, ak je neúčinná prvolíniová liečba i.v. bolusmi metylprednizolónu (0,5–1 g/deň počas 5 dní).

Ide o veľmi zriedkavú indikáciu u pacientov so život ohrožujúcimi stavmi (sekundárna rabdomyolýza, myoglobínúria, respiračná a bulbárna insuficiencia).

1. IVIG sa aplikuje v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní.
2. Súčasne je vždy indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a imunosupresívny prípravok).

IVIg ako dlhodobá intermitentná liečba

- Pri farmakorezistentných formách PM a DM na konvenčnú kombinovanú imunosupresívnu liečbu (vzácné.)
- PM alebo DM so závažnými kontraindikáciami ku kortikoterapii a/alebo imunosupresívnej liečbe (výnimočný výskyt).
- PM alebo DM so závažnými komplikáciami kortikoterapie a/alebo imunosupresívnej liečby (zriedkavý výskyt).

Udržovacia liečba IVIG-om sa ordinuje v jednorazovej dávke 0,4–1 g/kg/deň v 1–3-mesačných intervaloch podľa klinickej závažnosti PM alebo DM a terapeutické účinnosti IVIG-u.

Literatúra

1. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
2. Patwa H.S., Chaudry V., Katzberg H. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78; 1009 DOI 10.1212/WNL.0b0113e31824de293.
3. Illa I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl. 1): 14-18.
4. Nozaki Y, Ikoma S, Funachi M, Kinoshita K. Respiratory muscle weakness with dermatomyositis during pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin therapy. *J Rheumatol* 2008; 35: 2289.
5. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe dermatomyozitídy. V: Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe. Ed. P. Pružinec. Bonus Bratislava 2011: 63-66.
6. Wang DX, Shu XM, Tian XL, Chen F, Zu N, Ma L, Wang GC. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 801-806.
7. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Amblar Z, Piřha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 579-589.

LAMBERT-EATONOV MYASTENICKÝ SYNDRÓM (LEMS)

1. IVIG je indikovaný len ako krátkodobá intervenčná imunoterapia, ak ide o pacientov s ťažkou symptomatológiou a je potrebné doceliť rýchle zlepšenie klinického stavu.
2. IVIG sa aplikuje v dávke 0,4 mg/kg/deň počas 5 dní.
3. Základnou liečbou LEMS je dlhodobá kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprin), ktorá sa indikuje hneď v úvode liečby LEMS.
4. Pri exacerbáciách LEMS sa preferuje plazmaferéza a úprava dávok imunosupresívnej liečby.

Literatúra

1. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.

2. Špalek P. Lambert-Eatonov myastenický syndróm – patogenéza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2009; 4: 161-165.
3. Skeie G.O., Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I., Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuren J, Horge H.W. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893-902.
4. Illa I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl. 1): 14-18.
5. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení. *Neurol prax* 2011; 12: 383-387.
6. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 34-46.

STIFF PERSONOV SYNDRÓM (SPS)

1. IVIG je indikovaný v úvode ochorenia ako intervenčná imunoterapia u pacientov s ťažkými formami SPS s cieľom doceliť rýchle zlepšenie.
2. IVIG sa aplikuje v dávke 0,4 mg/kg/deň počas 5 dní.
3. Základnou liečbou SPS je dlhodobá kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a imunosupresívny prípravok).
4. Pri exacerbáciách SPS sa preferuje plazmaferéza, zriedka sa ordinuje IVIG v jednorazovej dávke 0,4 g/kg/deň.

Literatúra

1. Elovaara I, Apostolski S, van Dorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sorensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893-908.
2. 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: 19-25.
3. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
4. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 840-848.

SCLEROSIS MULTIPLEX

V súčasnosti sú k dispozícii viaceré možnosti imunomodulačného ovplyvňovania priebehu sclerosis multiplex (SM). Názory na indikácie IVIG, vyplývajúce aj z randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií, sú u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM (RRMS) veľmi zdržanlivé, u pacientov s primárne a sekundárne progresívnou formou SM zamietavé^(1,2,3,4). Medzinárodná multicentrická randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia PRIVIG (Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin) u 127 pacientov s RRSM nezistila žiadny významný benefit v klinickom hodnotení a ani v MR sledovaní⁽³⁾. IVIG môže byť v indikovaných prípadoch ordinovaný za účelom prevencie relapsov SM puerpériu v jednorazovej dávke 0,4–1 g/kg/deň. Rozsiahla medzinárodná multicentrická štúdia publikovaná v r. 2015 dospela však k záveru, že popôrodná liečba IVIG-om u rodičiek nedokázala zabrániť vzniku atakov sclerosis multiplex⁽⁴⁾.

Literatúra

1. Clinical guidelines for immunoglobulin use (Second Edition Update). July 2011, Dept of Health, UK; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf
2. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia, Second Edition, July 2012; https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf

3. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckemann P, Sorensen PS, Maas-Enriquez M, Sommerauer B, Hanna K: PRIVIG Study Group; UBC MS/MRI Research Group: Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71: 265-271.
4. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Azambuja ND Jr, Barreira AA, Brooks JB, Carneiro DS, Carvalho MJ, Claudini R, Comini-Frota ER, Domingues RB, Finkelstein A, Gama PD, Giacomo MC, Gomes S, Concalves MV, Grzesiuk AK, Kaimen-Maciel DR, Mendes ME, Morales NM, Morales RR, Muniz A, Papais-Alvarenga RM, Parolin MK, Ribeiro SB, Ruocco HH, Salgado PR, Siguineli F, Souza DB, Tosta ED, Vasconcelos CC, Almeida SM, Barbardes DF, Castro SN, Gama RA, Comide FA, Finkelstein J, Lopes J, Lourenco FH, Lourenco GA, Oliveira CL, Oliveira FT, Patroclo CB, Pereira WL, Safanelli J, Sahdo AM, Saldanha PC, Shinzato YF, Souza JM, Zani DE. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care Women Int* 2015; 36: 1072-1080.

NEŽIADUCE ÚČINKY IVIG-U

IVIg má veľmi priaznivý bezpečnostný profil. Výskyt nežiaducich vedľajších účinkov je zriedkavý, závažnejšie nežiaduce účinky sa vyskytujú len výnimočne. Prehľad nežiaducich účinkov počas aplikácie a po podaní IVIg je uvedený v **tabuľke 2**.

Tabuľka 2. Nežiaduce účinky liečby intravenóznym imunoglobulínom

1. Bezprostredné príznaky v priebehu aplikácie IVIg:
Bolesti hlavy, myalgie, horúčka, triaška, nauzea, vracanie. Objavujú sa asi u 1 % pacientov, bývajú najmä u pacientov s koexistujúcimi infekciami. Vzácné sa môže vyskytnúť anafylaktická reakcia.
2. Nežiaduce príznaky ako dôsledok zvýšenia sérového IgG:
– renálne: sú vzácne –reverzibilné renálne poškodenie; riziko akútneho renálneho zlyhania pri zmiešanej kryoglobulinémii
– hematologické: sú veľmi vzácne – akútna hemolýza, neutropénia, trombózy
– neurologické: výnimočný výskyt – syndróm aseptickéj meningitídy
3. Transmisia infekčných agens:
– hepatitída C: veľmi vzácny výskyt
– prionózy: teoretické riziko – nie je dokumentovaný žiadny prípad

Literatúra

1. Clinical guidelines for immunoglobulin use (Second Edition Update). July 2011, Dept of Health, UK; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf
2. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia, Second Edition, July 2012; https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf
3. Špalek P. Intravenóznym imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení. *Neurol prax* 2011; 12: 383-387.
4. Lűnemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 34-46.

Adresa pre korešpondenciu:

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

ZÁVER

IVIg je v súčasnosti vo vyspelých krajinách bežne používanou imunomodulačnou – imunosupresívnou liečbou pri autoimunitných neurologických ochoreniach. Ohľadne štandardných indikácií k liečbe IVIG-om platí všeobecný konsenzus podľa indikačných kritérií, ktoré boli vypracované na národných úrovniach vo Veľkej Británii, USA, Austrálii, Nemecku a svetovými, európskymi a americkými neurologickými alebo neuromuskulárnymi spoločnosťami – World Peripheral Nerve Society, European Federation of Neurological Societies (od r. 2015 European Academy of Neurology), Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology a American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Aj neuromuskulárne sekcie v SR a v ČR publikovali v posledných 10 rokoch niekoľko prác zameraných na odborné poznatky o IVIG, o jeho indikáciách pri neurologických ochoreniach s odporúčaniami pre klinickú prax.

Štandardné indikácie pre terapiu IVIG-om ako liečbou prvej voľby predstavujú dve skupiny ochorení. IVIG je liečbou prvej voľby ako intervenčná imunoterapia v krízových život ohrozujúcich stavoch pri akútnych autoimunitných neurologických ochoreniach – akútna polyradikuloneuritída GBS a jej varianty a myasténia gravis (rozvinutá myastenická kríza s UPV, hroziaca myastenická kríza s respiračnou a bulbárnou insuficienciou a rýchlo progredujúca myasténia gravis). IVIG je liečbou prvej voľby ako dlhodobá intermitentná imunoterapia pri multifokálnej motorickej neuropatii a chronickej inflamatórnej demyelinizačnej polyneuropatii. *IVIg má významnú úlohu aj v indikáciách ako druholíniová liečba u pacientov so stiff- personovým syndrómom, Lambert-Eatonovým myastenickým syndrómom, akvirovanou neuromyotóniou, pri myasténii gravis s kontraindikáciami ku kortikoterapii a/alebo imunosupresívnej liečbe, u pacientov s dermatomyozitídami a polymyozitídami refraktérnymi na konvenčnú imunosupresívnu liečbu.*

Mechanizmus účinkov IVIg je pleiotropný, veľmi široký a komplexný. Tento fakt vysvetľuje, prečo je IVIg účinný pri autoimunitných neurologických ochoreniach s veľmi rozdielnym uplatňovaním celulárnych a humorálnych mechanizmov v ich patogenéze. Napr. myasténia gravis je prototypom autoimunitného protilátkami sprostredkovaného ochorenia, ale polymyozitída je prototypom T-bunkami sprostredkovaného autoimunitného ochorenia. IVIG má veľmi dobrý bezpečnostný profil, je ľahko aplikovateľný a nástup jeho účinku je často relatívne rýchly.