

Intravenózne imunoglobulín v liečbe autoimunitných neurologických ochorení

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNŠP Bratislava-Ružinov

Intravenózne imunoglobulín (IVIg) sa používa v liečbe rôznych neuroimunologických ochorení. V posledných rokoch bola účinnosť IVIg dokumentovaná v dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdiách. IVIg sa stal prvotnou liečbou pri Guillain-Barrého syndróme, multifokálnej motorickej neuropatii, chronickej demyelinizačnej polyneuropatii a rýchlo sa zhoršujúcej myasténii gravis. Okrem toho, IVIg má významnú úlohu ako druholínová liečba u pacientov, ktorí majú refraktérne formy polymyozitídy, dermatomyozitídy, Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu, stiff-person syndrómu na kombinovanú imunosupresívnu liečbu, a tiež pri relapsoch sclerosis multiplex viazaných na puerpérium. IVIg je dobre tolerovaný, ľahko aplikovateľný a má relatívne rýchly nástup účinku. Vzhľadom na výborný bezpečnostný profil a nekomplikované podávanie sa IVIg začal používať veľmi liberálne pri viacerých ochoreniach s predpokladanou autoimunitnou patogenézou a tiež pri ochoreniach, pri ktorých nie je žiadna účinná liečba. IVIg by mal byť principiálne indikovaný len na základe výsledkov kontrolovaných klinických štúdií. V článku uvádzame klinické poznatky a praktické odporúčania pre používanie IVIg pri autoimunitných neurologických ochoreniach.

Kľúčové slová: intravenózne imunoglobulín, Guillain-Barrého syndróm, multifokálna motorická neuropatia, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia, myasténia gravis, Lambert-Eaton myastenický syndróm, polymyozitída, dermatomyozitída, stiff-person syndróm, sclerosis multiplex.

Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune neurological disorders

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. Use of IVIg has become the first-line treatment for Guillain-Barré syndrome, multifocal motor neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and rapidly worsening myasthenia gravis. Furthermore, IVIg plays an important role as a second-line treatment in selected chronic treatment-refractory cases of polymyositis, dermatomyositis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, stiff-person syndrome, and also in postpartum-related relapses of multiple sclerosis. IVIg is well tolerated, easily administered, and is often efficacious with a relatively rapid action. Due to an excellent safety profile, IVIg has been used very liberally for most diseases with suspected autoimmune pathology or where there is no treatment available. Therefore, IVIg should be principally used according to available data from controlled clinical trials. Here we review the clinical applications and recommendations for the use of IVIg in autoimmune neurologic diseases.

Key words: intravenous immunoglobulin, Guillain-Barré syndrome, multifocal motor neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, polymyositis, dermatomyositis, stiff-person syndrome, sclerosis multiplex.

Neurol. prax 2011; 12(6): 383–387

Zoznam skratiek:

AD – Alzheimerova demencia

CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia

DM – dermatomyozitída

GBS – Guillain-Barrého syndróm

IVIg – intravenózne imunoglobulín

LEMS – Lambert-Eatonov myastenický syndróm

MG – myasténia gravis

MMN – multifokálna motorická neuropatia

PE – plazmaferéza

PM – polymyozitída

RRSM – relaps-remitujúca forma sclerosis multiplex

SM – sclerosis multiplex

Intravenózne podávanie ľudského imunoglobulínu (IVIg) predstavuje významný pokrok

v liečbe autoimunitných ochorení (Elovaara et al., 2008; Špalek, 2008b; Bednařík et al., 2010). Najčastejšou indikáciou k liečbe IVIg sú autoimunitné neurologické ochorenia, po nich nasledujú hematologické ochorenia, ďalej imunologické a ostatné ochorenia (tabuľka 1). Z neurologických indikácií pripadá až 90 – 95 % na autoimunitné neuromuskulárne ochorenia. Vzhľadom na vysokú cenu IVIg je venovaná pozornosť ekonomickým aspektom liečby IVIg. Cena IVIg sa podľa jednotlivých preparátov pohybuje v rozmedzí 50 – 55 eur (1 200 – 1 400 Kč) za 1 gram alebo 7 500 – 8 250 eur (180 000 – 210 000 Kč) 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 a na ďalšiu liečbu. Napr. u pacientov s Guillain-Barrého syndrómom a u pacientov

s myastenickou krízou IVIg významne skracuje dobu nutnej mechanickej pľúcnej ventilácie, ako aj celkovú dobu hospitalizácie.

Vzhľadom na výborný bezpečnostný profil a nekomplikované podávanie sa IVIg začal veľmi liberálne používať pri mnohých ochoreniach s predpokladanou autoimunitnou patogenézou a tiež pri ochoreniach, pri ktorých nie je účinná žiadna liečba. Tento fakt a prísne licenčné podmienky pri výrobe viedli v nedávnych rokoch k nedostatku IVIg a výraznému vzostupu jeho ceny (Bayry et al., 2007; Špalek, 2008a). Preto by mal byť IVIg principiálne indikovaný len na základe výsledkov kontrolovaných klinických štúdií. Cieľom práce je podať prehľad poznatkov o liečbe IVIg pri autoimunitných neurologických ochoreniach s odporúčaniami pre klinickú prax.

Tabuľka 1. Indikácie k liečbe IVIg podľa klinických odborov

Neurológia (35 – 40%)	Guillain-Barrého syndróm Multifokálna motorická neuropatia CIDP Myasténia gravis Lambert-Eatonov myastenický syndróm Polymyozitída Dermatomyozitída Stiff-person syndróm
Hematológia (15 – 20%)	Imunogénna trombocytopenia Stav po transplantácii kostnej drene Myelóm, chronická lymfocytárna leukémia Aplázia asociovaná s B19 parvovírusom Imunogénna neutropénia Imunogénna hemolytická anémia
Imunológia (15%)	Primárne a sekundárne protilátkové deficiencie
Ostatné (30%)	Kawasakiho syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Bulózne ochorenia Mukóznym pemfigoid Atopická dermatitída Skleromyxedém Streptokokový toxický šokový syndróm Pyoderma gangrenosum Systémový lupus erythematosus Vaskulitída

Mechanizmus účinku IVIg

IVIg má heterogénny pleiotropný účinok na imunitný systém (El-Shanawy a Jolles, 2007; Hughes et al., 2009). 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 autoprotilátkami. Na druhej strane je IVIg účinný aj v liečbe polymyozitídy, ktorá je prototypom T-bunkami sprostredkovaného autoimunitného ochorenia. Prehľad hlavných mechanizmov účinku IVIg je v tabuľke 2.

Autoimunitné neuropatie Guillain-Barrého syndróm

Akútna polyradikuloneuritída GBS je najčastejšie akútne autoimunitné ochorenie periférneho nervového systému. 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. Diagnosticky dôležité je elektromyografické vyšetrenie a nález proteino-cytologickej disociácie. Asi v 25 % sa GBS vyskytuje v miernej forme a pacienti sú počas celého priebehu ochorenia schopní chôdze. U 20 – 25 % pacientov s ťažkou formou GBS nastáva zlyhanie respirácie s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie.

Základom liečby je dokonalá ošetrovateľská a intenzivistická starostlivosť, niekedy

s nutnosťou riadenej ventilácie a pri dysfágii s nutnosťou výživy nazogastrickou sondou. Kortikoterapia a iné formy imunosupresie sú 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; Donofrio et al., 2009; Hughes et al., 2010; van Doorn et al., 2010; Lopate a Pestronk 2011). Kombinovaná liečba PE s následnou aplikáciou IVIg nie je účinnejšia ako samotná PE alebo samotný IVIg (Hughes et al., 2010). Účinnosť IVIg je porovnateľná s PE. Na IVIg (alebo PE) reaguje priaznivo asi 70 – 80 % pacientov s GBS. Ostatní pacienti sú refraktérni na IVIg (alebo PE), preto sa v základnom výskume hľadajú nové prístupy v liečbe GBS.

Odporúčania pre prax:

- IVIg má byť ordinovaný čo najskôr, optimálne do konca 2. týždňa od vzniku ochorenia.
- Odporúčaná dávka IVIg je 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní alebo 1 g/kg/deň po dobu 2 dní.
- Pri monofázickom priebehu GBS nie je odôvodnená opakovaná aplikácia IVIg.
- Pacienti s GBS, ktorí sa po IVIg zlepšia a neskôr sa objaví relaps, majú dostať druhú kúru IVIg.
- U pacientov s GBS, ktorí sa nezlepšia po prvej kúre IVIg, sa neodporúča podanie druhej kúry IVIg. Toto odporúčanie nemá absolútnu platnosť. Farcas et al. (1997) popisali v nekontrolovanej štúdiu účinnosť opakovanej kúry IVIg u pacientov s GBS, ktorí na prvú kúru nereagovali.

Multifokálna motorická neuropatia

Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je pomaly progresívna asymetrická motorická neuropatia s predovšetkým distálnou svalovou slabosťou a atrofiami bez porúch citlivosti. Definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu MMN možno stanoviť na základe klinických, elektrofyziologických a podporných kritérií (van Schaik et al., 2010; Špalek et al., 2010; Bednařík et al., 2010).

IVIg je u pacientov s MMN liečbou prvej voľby a jedinou účinnou terapiou (Donofrio et al., 2009; Bednařík et al., 2010; Špalek et al., 2010; van den Bergh, 2011). Iné formy imunoterapie sú pri MMN neefektívne. Účinnosť IVIg pri MMN bola potvrdená viacerými randomizovanými, kontrolovanými, dvojito zaslepenými štúdiami. V úvode liečby sa podáva IVIg v dávke 0,4 – 1 g/kg telesnej hmotnosti po dobu 5 dní alebo 2,0 g/kg po dobu 2 dní. IVIg u pacientov s MMN signifikantne zlepšuje svalovú silu. Dlhodobá remisia sa dosahuje u 30 % pacientov, významné zlepšenie cca u 60 % pacientov a u ostatných minimálne stabilizácia stavu. Efekt liečby sa obvykle dosahuje pomerne rýchlo, prejavuje sa v prvých dňoch a týždňoch liečby a trvá niekoľko týždňov až mesiacov. Nevýrazná terapeutická odpoveď býva u pacientov s dlhým trvaním MMN a výraznejšími svalovými atrofiami, ktoré sú indikátorom už rozvinutej axonálnej dysfunkcie (van Schaik et al., 2010; Špalek et al., 2010).

Väčšina pacientov s MMN k zabezpečeniu priaznivého terapeutického efektu vyžaduje opakované podávanie IVIg, inak by dochádzalo k progresii a exacerbáciám MMN. Dávka a frekvencia opakovaných aplikácií IVIg je individuálna. Dlhodobá liečba IVIg zabraňuje vzniku axonálnej degenerácie a podporuje reinerváciu.

Odporúčania pre prax:

- IVIg je pri MMN indikovaný ako liek prvej voľby. Úvodná dávka je 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní, niektorí autori odporúčajú dávku až 2 g/kg/deň po dobu 2 – 5 dní (Bednařík et al., 2010; Latov et al., 2010).
- Pri opakovanom podávaní sa podáva jednorazová udržiavacia dávka IVIg 0,4 – 2 g/kg/deň.

Tabuľka 2. Mechanizmus účinkov IVIg pri autoimunitných neurologických ochoreniach

- Blokáda a modulácia Fc receptorov
- Neutralizácia autoprotilátok
- Inhibícia patogénnej tvorby autoprotilátok
- Neutralizácia superantigénov
- Anti-cytokinínové účinky
- Inhibícia nadmernej aktivácie komplementu
- Redukcia komplementom sprostredkovaného tkanivového poškodenia
- Modulácia T-celulárnych funkcií
- Účinky na bunkovú migráciu a adhéziu

- Frekvencia podávania IVIg pri MMN je individuálna. Interval medzi podávaniami udržiavacej dávky IVIg je obvykle 2 – 4 týždne pri dávke 1 g/kg alebo 1 – 2 mesiace pri dávke 2 g/kg.

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia

Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je najčastejšia chronická autoimunitná periférna polyneuropatia. Klinicky je charakterizovaná chronicko-progredientným priebehom. Zriedkavo býva priebeh atakovite progredientný, chronicko-monofázický alebo rekurentný. Pacienti majú postihnuté motorické aj senzitivné nervové vlákna, vzácnne sa vyskytuje čisto motorická forma. Spektrum klinickej manifestácie CIDP je široké, preto sa v diagnostike CIDP používajú klinické, elektromyografické a laboratórne kritériá, podľa ktorých možno stanoviť definitívnu, pravdepodobnú alebo možnú diagnózu CIDP (van den Bergh et al., 2010; Bednařík et al., 2010).

Cca 80% pacientov s CIDP reaguje priaznivo na kortikoterapiu, IVIg a plazmaferézu (Donofrio et al., 2009; Latov et al., 2010; Lopate a Pestronk 2011). 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 kortikoterapiu, IVIg ani plazmaferézu (Latov et al., 2010; Špalek a Kurča, 2010; Lopate a Pestronk, 2011).

Odporúčania pre prax:

- Pri ľahkých a stredne ťažkých formách CIDP je ako prvá liečba indikovaná kortikoterapia. Ak je kortikoterapia neúčinná alebo kontraindikovaná, je indikovaný IVIg.
- Pri ťažkých formách CIDP je liečbou voľby IVIg, podľa revidovaných odporúčaní EFNS (van den Bergh PYK et al., 2010) možno použiť ako prvú voľbu aj kortikoidy.
- Pri čisto motorickej forme CIDP je IVIg liečbou prvej voľby.
- Úvodná dávka IVIg je 0,4 g/kg/deň 5 dní po sebe, prípadne 1,0 g/kg/deň 2 dni po sebe.
- Ak je IVIg účinný, dosiahne sa významné zlepšenie, ktoré trvá 2 – 6 týždňov. V týchto prípadoch je indikované opakované jednorazové podávanie IVIg v dávke 0,4 g/kg v intervaloch 3 – 5 týždňov. Určenie časového intervalu u pacientov s CIDP závisí od individuálneho posúdenia.
- Ak sú IVIg aj kortikoidy pri CIDP neúčinné, indikovaná je PE a treba zvážiť liečbu imunosupresívnym preparátom.

Ochorenia neuromuskulárnej transmisie Myasténia gravis

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné protilátkami sprostredkované ochorenie, pri ktorom sú autoprotilátky zamerané proti postsynaptickej časti nervosvalového spojenia. Klinicky sa MG prejavuje kolísavou svalovou slabosťou a abnormnou unaviteľnosťou pri telesnej záťaži. V ére pred imunosupresívnou liečbou a pri konzervatívnych postojoch k tymektómii dosahovala letalita pacientov s MG 30 – 50% (Špalek, 2008c). 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 prednizonu v alternujúcich jednorazových alternujúcich dávkach a/alebo dlhodobá imunosupresia azatioprínom, príp. cyklosporínom, cyklofosfamidom, racionálne indikácie na tymektómiu, PE, imunoabsorpcia, IVIg a rôzne kombinácie týchto liečebných foriem. Uvedené liečebné metódy, obvykle v kombinácii, docielia remisiu alebo výrazné zlepšenie až u 90 – 95% pacientov 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 (Skeie et al., 2006; Špalek, 2008b; Zinman et al., 2008; Donofrio et al., 2009). Základom terapeutického postupu pri MG sú inhibítory cholinesterázy (Mestinon), ktoré symptomaticky zlepšujú nervosvalový prenos, a dlhodobá imunosupresívna liečba, obvykle kombinácia prednizonu a azatioprinu. V centrách pre myasténiu gravis sú PE a IVIg štandardnou liečebnou metódou. Efekt PE spočíva v eliminácii autoprotilátok proti acetylcholinovým receptorom a proti svalovošpecifickej kináze (MuSK). Režim PE pozostáva z 2 až 6 výmen plazmy, čo je určené klinickým stavom pacienta. IVIg má v porovnaní s PE výhodu, že zlepšenia trvajú dlhšie, od 3 – 4 týždňov až do niekoľko mesiacov. PE alebo IVIg sú pri MG indikované ako intervenčná liečba v krízových situáciách, napr. myastenická kríza, akútna exacerbácia. Pri hroziacich myastenických krízach je niekedy vhodné indikovať PE a hneď po nej IVIg, pričom nevyhnutnou a základnou súčasťou terapeutického režimu je intenzívna kombinovaná imunosupresívna liečba, obvykle prednizon a azatioprin (Špalek, 2008c).

Odporúčania pre prax:

- Indikácie pre liečbu IVIg pri MG sú tzv. krízové intervencie:
 - myastenické krízy
 - hroziace myastenické krízy
 - akútne fulminantné generalizované formy MG (pri vzniku)
 - akútne exacerbácie MG
- Dávka IVIg je 0,4 g/kg/deň 5 dní po sebe.
- Počas liečby IVIg je vždy nutná súčasná imunosupresívna liečba (obvykle prednizon a azatioprin) a liečba inhibítormi cholinesterázy (Mestinon).
- 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

Lambert-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je zriedkavé autoimunitné ochorenie, pri ktorom poruchu nervosvalového prenosu spôsobujú protilátky proti napätovo závislým kalciovým kanálom na presynaptických axonálnych zakončeniach (Maddison a Newsom-Davis, 2005). Dôsledkom je porucha uvoľňovania acetylcholínu a zlyhávanie nervosvalového prenosu. LEMS sa vyskytuje v 40% ako samostatné autoimunitné ochorenie a v 60% ako paraneoplastická forma, ktorá býva združená najmä s malobunkovým karcinómom pľúc.

Paraneoplastická forma LEMS sa môže zlepšiť, prípadne upraviť pri úspešnej protinádorovej liečbe. Chemoterapia má u týchto pacientov aj imunosupresívny efekt. U viacerých pacientov sa stav zlepšil pri symptomatickej liečbe 3, 4-diaminopyridínom. Imunosupresívna liečba prednizonom v kombinácii s azatioprínom a plazmaferézou vedú k zlepšeniu klinického stavu pri oboch formách LEMS (Skeie et al., 2006; Maddison a Newsom-Davis, 2005; Dalakas, 2008; Špalek, 2008b). Na účinnosť IVIg pri LEMS poukazujú sporadické kazuistiky a kontrolovaná randomizovaná štúdia s placebom (Maddison a Newsom Davis, 2005; Skeie et al., 2006).

Odporúčania pre prax:

- IVIg môže byť pri LEMS indikovaný ako krátkodobá intervenčná liečba, ak ide o pacientov s výraznou klinickou symptomatológiou a je potrebné doceliť rýchle zlepšenie.
- Vždy je súčasne indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizon a azatioprin).

Autoimunitné myozitidy Polymyozitída

Imunopatogeneticky je polymyozitída (PM) T-bunkami sprostredkované ochorenie

Tabuľka 3. Nežiaduce účinky liečby intravenóznym imunoglobulínom

- Bezprostredné príznaky v priebehu aplikácie IVIg:
 - bolesti hlavy, myalgie, horúčka, triaška, nauzea, zvracanie (cca u 0,5 – 1 % pacientov)
 - anafylaktická reakcia (veľmi vzácny výskyt)
- Nežiaduce príznaky ako dôsledok zvýšenia sérového IgG (sú vzácné):
 - renálne: reverzibilné renálne poškodenie; riziko akútneho renálneho zlyhania pri zmiešanej kryoglobulinémii
 - hematologické: akútna hemolýza, neutropenia, trombózy
 - neurologické: syndróm aseptické meningitídy
- Transmisia infekčných agens:
 - hepatitída C
 - prionózy – teoretické riziko; dokumentovaný nie je žiadny prípad

namierené proti svalovým vláknám. Prejavuje sa slabosťou flexorov šije, symetrickou slabosťou proximálneho svalstva rúk a nôh, ktorá sa vyvíja niekoľko týždňov alebo mesiacov. Pacienti s akútnejšími formami PM mávajú aj myalgie.

Liečbou prvej voľby pre všetky formy PM je prednizon v iniciálnej terapeutickú dávku 1 – 1,5 mg/kg/deň. U väčšiny pacientov s PM je k zaisteniu terapeutického efektu potrebná dlhodobá kortikoterapia (Špalek, 2008d; Dalakas, 2011). U týchto pacientov je indikovaná kombinovaná imunosupresia (prednizon a azatioprin). Vzhľadom na podstatne nižší výskyt vedľajších nežiaducich prejavov je azatioprin veľmi výhodný u všetkých pacientov s PM, ktorí vyžadujú dlhodobú imunosupresívnu liečbu. PM býva refraktérna na kombinovanú imunosupresívnu liečbu veľmi zriedkavo. U týchto pacientov je účinný IVIg (Špalek, 2008d; Bednařík et al., 2010; Dalakas, 2011). IVIg nie je indikovaný ako úvodná liečba PM.

Dermatomyozitída

Dermatomyozitída (DM) je autoimunitné ochorenie spôsobené humorálne sprostredkovanou mikroangiopatiou (okluzívna vaskulitída), ktorá postihuje svaly, kožu a fakultatívne aj iné orgány (Dalakas, 2011; Špalek, 2008d). DM, podobne ako PM, reaguje veľmi dobre na prednizon a na imunosupresívne preparáty (azatioprin, cyklofosfamid, metotrexat, atď.). Pri akútnych a najmä pri hyperakútnych formách DM je potrebné začať liečbu intravenóznym podaním methylprednizolonu v dávke 1 g po dobu 3 – 5 dní (Špalek, 2008d; Dalakas, 2008). V zriedkavých prípadoch, ktoré sú rezistentné na kortikoidy a imunosupresíva, je indikovaný a účinný IVIg (Elovaara et al., 2008; Špalek, 2008d; Donofrio et al., 2009; Dalakas, 2011). Pri ťažkých hyperakútnych formách DM sa IVIg odporúča k zváženiu ako liečba 1. voľby spolu s kombinovanou imunosupresívnou terapiou (Bednařík et al., 2010; Dalakas, 2011).

Odporúčania pre prax (PM, DM):

- IVIg je indikovaný pri refraktérnych formách PM a DM na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (obvykle prednizon a azatioprin).

- IVIg sa podáva v dávke 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní alebo 1,0 g/kg/deň po dobu 2 dní.

- S výnimkou ťažkých hyperakútnych foriem DM sa IVIg neodporúča ako úvodná liečba PM a DM.

Sclerosis multiplex

V súčasnosti sú k dispozícii viaceré možnosti imunomodulačného ovplyvňovania priebehu sclerosis multiplex (SM). Názory na používanie 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 (Sorensen, 2008; Linker a Gold, 2008; Špalek, 2009). 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; Špalek, 2009). Medzinárodná multicentrická randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia PRIVIG (Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin) u 127 pacientov s RRSM nezistila žiadny signifikantný benefit v klinickom hodnotení ani v MR sledovaní (Fazekas et al., 2008). Liečba IVIg u žien v popôrodnom období znižuje výskyt relapsov v porovnaní s neliečenou kontrolnou skupinou (Hellwig et al., 2009).

Odporúčania pre prax:

- IVIg môže byť odporúčaný ako druholíniová terapia RRSM u pacientov, ktorí majú závažné vedľajšie prejavy pri liečbe preparátmi prvej línie.
- IVIg môže byť indikovaný v liečbe relapsov SM viazaných na puerpérium.

Ostatné ochorenia

Podľa kazuistík bol priaznivý efekt IVIg popísaný pri niekoľkých vzácných autoimunitných neurologických ochoreniach – Rasmussenova encefalitída, autoimunitná limbická encefalitída, stiff-person syndróm, pediatrické autoimunitné neuropsychiatrické choroby asociované so streptokokovými infekciami, získaná neuro-

myotónia (Hughes et al., 2009; Špalek, 2008a, Dalakas, 2005; Linker a Gold, 2008). Z kazuistík je známy aj 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 postpoliomyelitickým syndrómom (Linker a Gold, 2008).

Liečba IVIg bola testovaná pri rade ďalších ochorení, pri ktorých sa dokázala jeho neúčinnosť (Linker a Gold, 2008; Hughes et al., 2009; Špalek, 2008a). IVIg nie je indikovaný pri amyotrofickéj laterálnej skleróze, adrenoleukodystrofii, polyneuropatii kriticky chorých, myozitíde s inklúzióznymi telieskami, refraktérnych detských epilepsiách na antiepileptickú liečbu, autizme, paraproteínemickej neuropatii a syndróme POEMS. Veľmi kontroverzné je použitie IVIg pri Alzheimerovej demencii (AD), v súčasnosti priebehu niekoľko štúdií k posúdeniu účinnosti IVIg pri AD (Hughes et al., 2009).

Nežiaduce účinky IVIg

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

Prehľad nežiaducich účinkov počas aplikácie a po podaní IVIg sú uvedené v tabuľke 3. (Linker a Gold, 2008; Hughes et al., 2009; Špalek, 2008b).

Záver

IVIg má veľmi dobrý bezpečnostný profil, je ľahko aplikovateľný a nástup jeho účinku je často relatívne rýchly. IVIg sa stal liečbou prvej línie pri niektorých imunogénnych demyelinizačných polyneuropatiách (multifokálna motorická neuropatia, Guillain-Barrého syndróm, pacienti s ťažšími formami CIDP, čisto motorická forma CIDP). IVIg má dôležitú úlohu v liečbe myastenických kríz a akútnych exacerbácií pri myasténii gravis. IVIg býva účinný aj u pacientov s PM, DM a LEMS, ktoré sú refraktérne na kombinovanú imunosupresívnu liečbu.

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. Bednařík J, Voháňka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, Litzmán J, Kořistek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 106(73): 579–589.
3. Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological di-

seases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 2005; 252(Suppl 1): 19–25.

4. Dalakas MC. IVlg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 3): 12–16.

5. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Opt Neurol* 2011; 13: 311–323.

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

7. Elovaara I, Apostolski A, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Solberg SP, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908.

8. El-Shanawany T, Jolles S. Intravenous immunoglobulin and autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 507–515.

9. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, Sorensen PS, Maas-Enriquez M, Sommerauer B, Hanna K. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71: 265–271.

10. Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirquin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 350: 174.

11. Filho FFJA, Nathan BM, Palmert MR, Katirji B. Diabetic amyotrophy in an adolescent responsive to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2005; 32: 818–820.

12. Hellwig K, Beste C, Schimrigh S, CHan A. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Dis* 2009; 2: 7–11.

13. Hughes RAC, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clin Exper Immunol* 2009; 158(Suppl 1): 34–42.

14. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immu-

noglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1(6): CD002063.

15. Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Merckies IS, van Doorn PA. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; 67: 802–807.

16. Linker RA, Gold R. Use of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in neurological disease. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 358–365.

17. Lopate G, Pestronk A. Inflammatory demyelinating neuropathies. *Curr Treat Opt Neurol* 2011; 13: 131–142.

18. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003279.

19. Sorensen PS. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 8–15.

20. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 691–699.

21. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe neurologických ochorení: súčasné poznatky a doporučenia pre prax. *Neurol. praxi* 2008a; 9: 284–288.

22. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení: prehľad a doporučenia pre prax. *Neurológia* 2008b; 3: 165–171.

23. Špalek P. Myasthenia gravis. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008c; 104(71): 7–24.

24. Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogenéza, diagnostická kritéria a léčba. *Postgrad Med* 2008d; 10: 926–939.

25. Špalek P. Je účinný intravenózný imunoglobulín v liečbe sclerosis multiplex? *Neurológia* 2009; 3: 182

26. Špalek P, Kurča E. Imunoterapia CIDP – doporučenia pre prax. *Neurol. praxi* 2010; 11(Suppl 1): 45–46.

27. Špalek P, Kurča E, Cibulčík F, Kučera P, Vyletelka J. Diagnostika a liečba multifokálnej motorickej neuropatie – doporučenia pre prax. *Neurológia* 2010; 5: 168–172.

28. van den Bergh L. Long-term treatment of MMN with IVlg. *Neurol. praxi* 2011; 12(Suppl 2): 54–56.

29. van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Leger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik N. 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. *Europ J Neurol* 2010; 17: 356–363.

30. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld, Ruts L, Jacobs BC. IVlg treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol* 2010; 30: 74–78.

31. Van Schaik IN, Léger M, Nobile-Orazio E, Cornblath DR, Hadden RDM, Koski CL, Pollard JD, Sommer C, Illa I, van den Bergh P, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guidelines on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Per Nerv Syst* 2010; 15: 295–301.

32. Zinman L, Ng E, Bril V. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 264–270.

Článek doručen redakci: 21. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2011

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU FNsP Bratislava-Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz



Slovenská neurologická spoločnosť
Jesseniova lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica Martin
Spolok lekárov v Martine
2. neurologická klinika LF UK a UN, Bratislava
Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc
Neurologická klinika 3. LF KU a FNKV, Praha
Neurologická klinika JLF UK a UN, Martin

organizujú

XXVII. zjazd slovenských a českých mladých neuroológov
VIII. martinské neuroimunologické dni
XIV. obnovené moravsko-slovenské dni neuroológov

v dňoch 29. – 31. 3. 2012

**Aula Magna Jesseniovej lekárskej fakulty
Martin**