

Imunosupresiva v léčbě neurologických onemocnění

MUDr. Jiří Piřha

Centrum Myasthenia gravis při Neurologické klinice 1. LF UK a VFN Praha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s., nemocnice Teplice o. z.

Imunosupresivní léky se používají v praxi více než 50 let. V léčbě neurologických autoimunitních onemocnění mají nezastupitelné postavení. Používají se zejména azathioprin, cyklofosfamid, metotrexát, mykofenolát mofetil, mitoxantron, cyklosporin A, takrolimus, klinické studie probíhají s kladribinem a teriflunomidem. V článku je uveden mechanismus účinku, nežádoucí účinky a léčebná schémata jednotlivých preparátů, v další části pak indikace imunosupresiv u nejčastěji se vyskytujících autoimunitních onemocnění. V léčbě je nutné vždy zvážit benefit proti riziku, nemocného pečlivě monitorovat a předcházet nežádoucím účinkům.

Klíčová slova: imunosupresivní léky, roztroušená skleróza, neuromyelitis optica, zánětlivé polyneuropatie, dermatomyozitida, polymyozitida, myasthenia gravis.

Immunosuppressive drugs in treating neurological diseases

Immunosuppressive drugs have been used in the practice for more than fifty years. In treating neurological autoimmune diseases, their role is irreplaceable. Azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate mofetil, mitoxantrone, cyclosporin A and tacrolimus have been particularly used; clinical trials with cladribine and teriflunomide are under way. The paper deals with the mechanism of action, adverse events and therapeutic regimens of individual agents; also covered are the indications of immunosuppressive drugs in the most common autoimmune diseases. During treatment, it is always necessary to weigh the benefits against risks, monitor the patient carefully and prevent adverse events.

Key words: immunosuppressive drugs, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, inflammatory polyneuropathies, dermatomyositis, polymyositis, myasthenia gravis.

Seznam zkratk:

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EDSS – Expanded Disability Status Scale

FDA – Food and Drugs Administration

IFN – interferon

IL – interleukin

IS – imunosupresiva, imunosupresivní léky

IVIG – intravenózní imunoglobuliny

KS – kortikosteroidy

MG – myasthenia gravis

MRI – magnetická rezonance

RNA – ribonukleová kyselina

TGF beta – transformující růstový faktor beta

TPMT – tiopurinmetyltrasferáza

Imunosupresivní léky (IS) jsou heterogenní skupinou preparátů, potlačující imunitní reakce. Jejich původní indikací bylo zamezení odvržení štěpu v transplantologii a léčba onkologických onemocnění. V r. 1959 bylo u cyklofosfamidů prokázáno potlačení produkce protilátek u transplantace kostní dřeně. V témže roce bylo referováno o potlačení imunitní odpovědi u krys po podání 6–merkaptopurinu. Azathioprin byl použit sirem Roy Yorke Calnem, průkopníkem orgánové transplantace v r. 1960 k oddálení rejekce při transplantaci ledvin.

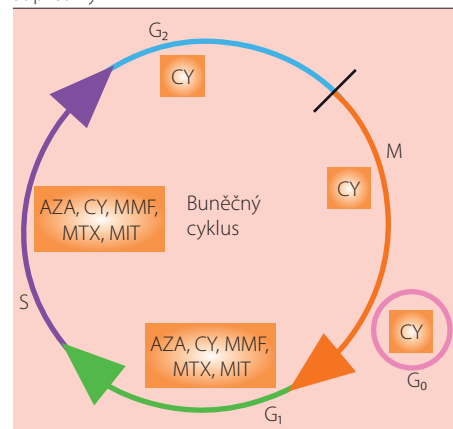
Mechanismus účinku IS je komplexní, v řadě případů není zcela objasněn. Podle svého působení lze IS rozdělit do dvou základních skupin. Do první patří léky, zasahující do buněčného cyklu. Výsledkem je blokáda proliferace T a B buněk (obrázek 1). Mezi IS působící tímto způsobem patří azathioprin, cyklofosfamid, metotrexát, mykofenolát mofetil a mitoxantron. Do další skupiny patří léky potlačující funkci T buněk (cyklosporin A, takrolimus) (Sathasivan, 2008) (obrázek 2). Mezi nové perorální léky zkoušené v indikaci roztroušené sklerózy patří kladribin a teriflunomid. Přehled IS dle konkrétního mechanismu účinku je patrný z tabulky 1.

V naprosté většině se IS podávají spolu s kortikosteroidy a označují se jako kortikosteroidy (KS) šetřící léky. Umožňují snížit jejich dávku na minimum, a tím omezit výskyt nežádoucích účinků. V neurologické praxi není obvyklé IS mezi sebou kombinovat. IS jsou většinou kontraindikována u gravidních žen, proto podmínkou jejich nasazení u žen ve fertilním věku je vyloučení gravidity. U nemocných léčených IS se mění odpověď na vakcinaci, proto je v této souvislosti třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Azathioprin

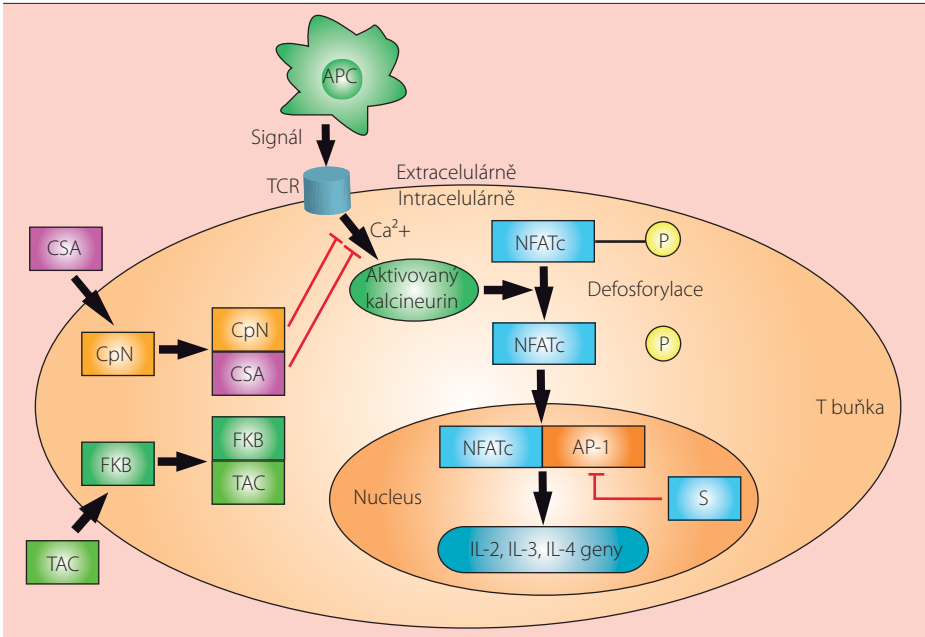
Azathioprin je imidazolový derivát merkaptopurinu. In vivo se rychle štěpí na merkaptopurin a metylnitroimidazolovou část. Merkaptopurin rychle proniká buněčnými membránami a intracelulárně je konvertován na řadu purinových tioanalogů, z nichž hlavním účinným nukleotidem je kyselina tioinozinová. Rychlost konverze je

Obrázek 1. Inhibice buněčného cyklu imunosupresiv



G₀ – dominantní fáze; G₁ – klidová fáze; G₂ – premitotická fáze; M – mitotická fáze; S – syntetická fáze DNA; AZA – azathioprin; CY – cyklofosfamid; MMF – mykofenolát mofetil; MTX – metotrexát; MIT – mitoxantron; podle Sathasivan, 2008

Obrázek 2. Imunosuprese T buněk. Cyklosporin a takrolimus suprimují T buňky. V cytoplasmě se váže cyklosporin na cyklofilin, takrolimus na FKB. Každý z těchto komplexů blokuje funkci enzymu kalcineurinu, který vykazuje serin-treonin fosfatázovou aktivitu. Výsledkem je defosforylace NFATc. Jáderná součást NFAT složená z NFATc a AP-1 reguluje expresi IL-2, IL-3 a IL-4



APC – antigen prezentující buňka; AP-1 – aktivační protein; CpN – cyklofilin; CSA – cyklosporin; FKB – FK506 vázající se protein; IL – interleukin; NFATc – cytoplasmatická komponenta nukleárního faktoru, aktivovaného T buňkami; P – fosfát; TAC – takrolimus; TCR – T buněčný receptor; podle Sathasivan, 2008

interindividuálně odlišná. Nukleotidy nepronikají buněčnými membránami, takže necirkulují v tělesných tekutinách. Stanovení plazmatických koncentrací azatioprinu ani merkaptopurinu nemá prognostickou hodnotu ve smyslu korelace s účinností nebo toxicitou těchto sloučenin.

Uvažuje se o několika mechanismech působení azatioprinu: uvolnění 6–merkaptopurinu, který působí jako purinový antimetabolit; možná blokáda sulfhydrylových skupin alkylací; inhibice více metabolických cest biosyntézy nukleových kyselin a v jejím důsledku bránění proliferaci buněk spoluurčujících a amplifikujících imunitní odpověď; poškození deoxyribonukleové kyseliny (DNA) inkorporací purinových tioanalogů. Na základě těchto

Tabulka 1. Přehled imunosupresiv podle mechanismu účinku

preparát	mechanismus účinku
azatioprin	purinový analog
metotrexát	antimetabolit, antagonist kyseliny listové
cyklofosfamid	alkylace DNA
mykofenolát mofetil	blokáda inozin monofosfát dehydrogenázy
cyklosporin A	inhibice kalcineurinu
takrolimus (FK 506)	inhibice kalcineurinu
mitoxantron	agregace DNA
kladribin	purinový analog
teriflunomid	inhibice kalcineurinu

mechanismů může být terapeutický efekt azatioprinu patrný až po několika týdnech nebo měsících jeho aplikace.

Azatioprin má lymfostatický efekt, je cytotoxický i vůči prekurzorům hemopoetických buněk. Může se projevit leukopenie, vzácněji anémie a trombocytopenie. Před zahájením terapie je vhodné buď vyšetřit genomovou DNA na přítomnost alelických variant enzymu tiopurinmetyltrasferázy (TPMT) nebo stanovit aktivitu TPMT v erytrocytech. Homozygoti pro nefunkční alelu mají kompletní deficit enzymové aktivity, spojený s vysokým rizikem útlumu kostní dřeně (pomalí metabolizátoři). V tomto případě léčbu nezahajujeme. Při léčbě je nutné monitorovat zejména krevní obraz a jaterní testy, zpočátku častěji, posléze po 3–6 měsících.

Mezi méně časté nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže, větší sklon k infekcím, zvýšení jaterních testů. Výjimečně se může objevit idiosynkrazie se zvracením a teplotami, tehdy je nutné léčbu přerušit nebo ukončit. Vzácný je karcinogenní účinek. Vzhledem k možným teratogenním účinkům by neměl být preparát nasazován těhotným ženám. U plánované gravidity je třeba zvážit benefit a riziko pokračování léčby.

Počáteční dávka je 50 mg cca týden, při dobré toleranci ji zvyšujeme na 1–2,5 mg/kg/den, po několika týdnech upravujeme na dávku 50 mg 1–2x denně, při dlouhodobé remisi postačuje někdy i 25 mg denně (Kovářová, 2008).

Cyklofosfamid

Jedno z nejúčinnějších imunosupresiv je cyklofosfamid, který je alkylační látkou. Alkylace DNA vede k buněčné apoptóze. Mechanismus alkylace spočívá v nitrobenčném cyklizaci vytvořením etyleniminiového iontu, který může přenést buď přímo nebo vytvořením karboniového iontu alkylovou skupinu zejména na guanin. Dochází k nesprávnému párování s tyminem, a tím k poruše kódování DNA. Cyklofosfamid musí být nejprve aktivován do cytotoxické formy mikrozomálními enzymy v játrech. Jaterní cytochrom P450 konvertuje cyklofosfamid na 4–hydroxyfosfamid, který je v rovnovážném stavu s aldofosfamidem. Tyto aktivní metabolity jsou transportovány do tkání, kde jsou neenzymaticky štěpeny na cytotoxické molekuly.

Mezi centrální nežádoucí účinky, které se objevují zejména při vyšších dávkách podávaných parenterálně, patří nauzea, vomitus, méně často anorexie. Těmto účinkům lze předejít premedikací antiemetiky nebo inhibitory hydroxytryptaminu (ondasetron, granisetron, tropisetron). Hemoragická cystitida se může manifestovat při nedostatečném příjmu tekutin. Toxické může být residuum cyklofosfamidů v močovém měchýři, je-li podána dávka na noc při nedostatečné diuréze. Léčba proto nesmí být podávána večer nebo dokonce na noc. Myelosuprese, primárně leukopenie, je nejvýznamnější cyklofosfamidem indukovanou toxicitou. Leukopenie s počtem bílých krvinek < 2000/mm³ se častěji rozvine u pacientů léčených zpočátku vysokými dávkami, než u pacientů léčených dávkami nižšími. Stupeň neutropenie je obzvláště důležitý, protože koreluje se sníženou odolností k infekcím. Ačkoliv je cyklofosfamid považován za netoxický pro krevní destičky, může se objevit trombocytopenie jako závažná komplikace vedoucí ke zvýšené krvácivosti. Tyto hematologické vedlejší účinky mohou obvykle být vyloučeny redukcí dávky nebo přerušením terapie. Ústup leukopenie obvykle začíná po 7–10 dnech po ukončení terapie. Cyklofosfamid může vyvolat poškození plodu, je-li podán těhotné ženě, po léčbě cyklofosfamidem byly hlášeny abnormality. Proto by se neměl v průběhu těhotenství podávat, především ne v prvním trimestru. Při léčbě je třeba monitorovat krevní obraz, moč a sediment (mikroskopická hematurie), jaterní testy a renální funkce. Před zahájením léčby a po jejím ukončení se doporučuje provést onkologický screening. Kumulativní dávka není přesně známá, ale odhaduje se na 55 g.

Cyklofosfamid lze podat intravenózně v pulzních dávkách 400–800 mg/m² buď samostatně

nebo s metylprednisolonem. Perorálně zahajujeme dávkou 150–200 mg s postupným snížením na 50 mg denně nebo 2–3 x týdně (SPC SÚKL).

Metotrexát

Metotrexát je antagonist kyseliny listové a patří do skupiny cystostatik označovaných jako antimetabolity. Jde o antagonistu kyseliny listové, který se váže na aktivní místo dihydrofolát-reduktázy. Tím je narušen vznik redukované formy tetrahydrolátu. Je narušena syntéza timidylátu, purinových nukleotidů a metioninu. Působí kompetitivní inhibicí enzymu dihydrofolát reduktázy, a tím inhibuje syntézu DNA. Dochází ke snížení počtu T a B lymfocytů, proliferace makrofágů, narušení antigenní prezentace a rovněž ke snížení sekrece některých prozánětlivých působků (TNF-alfa, IL-2 apod.).

Mezi časté nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže a zvýšení jaterních enzymů. Méně časté jsou leukocytopénie, trombocytopénie, anémie. Nebezpečné jsou plicní komplikace spojené s intersticiální alveolitidou či pneumonitidou. Podávání metotrexátu je během těhotenství kontraindikováno. Monitorace je podobná jako při léčbě azatioprinem. Daleko důležitější je nutné sledovat hematologické parametry, zejména pokles v bílé krevní řadě není možné podcenit. Důležité je pravidelné rtg vyšetření plic.

Zpočátku lze podávat 5–20 mg týdně, po několika týdnech lze přejít na udržovací dávky cca 2,5 mg 3 x týdně. Ve dnech, kdy se lék nepodává, se doporučuje podávat kyselinu listovou (Distad, Amato a Weiss, 2011)

Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil je konvertován na kyselinu mykofenolovou, která blokuje enzym inozin monofosfát dehydrogenázu typ II. Tento enzym je důležitý pro formaci DNA, zejména v de novo syntéze purinů T a B lymfocytů. Mykofenolát mofetil suprimuje lymfocytární proliferaci a expresi povrchových T buněčných antigenů. Kyselina mykofenolová inhibuje interferon gamma a lipopolysacharidy, indukované IL-6.

Nejnebezpečnějším nežádoucím účinkem je jeho karcinogenní efekt, častější jsou však zánětlivé komplikace, pancytopenie, gastrointestinální dyskomfort. Nesmí se užívat u těhotných a kojících žen, u žen v reprodukčním věku je nutné před zahájením léčby provést těhotenský test.

Obvyklá dávkování jsou 2 x 1 000 mg, event. 2 x 500–750 mg jako léčba udržovací (SPC SÚKL).

Mitoxantron

Dihydroxyantracendion je antracenový derivát strukturou připomínající antracenový kruh. Váže se na DNA, kde způsobuje zlomy v jejím řetězci stabilizováním komplexu DNA-topizomerázy a inhibuje syntézu DNA a RNA. Způsobuje agregaci DNA cestou elektrostatického přemostění a brzdí průběh buněčného cyklu zejména v pozdní S fázi. Dále inhibuje agregaci krevních destiček a působí antiangiogenně.

Častými nežádoucími účinky je nauzea, vomitus, alopecie, u žen poruchy hormonálního cyklu. Podávání mitoxantronu je omezeno jednak toxickým vlivem na kostní dřeň a kardiotoxicitou. Závažné je riziko rozvoje myeloidní leukemie. Echokardiografické vyšetření je nutno provádět před zahájením léčby a během ní. Pokles ejekční frakce pod 55 % je spojen s rizikem srdečního selhání. Riziko je zvýšeno kumulativní dávkou, která je 100–140 mg/m² tělesného povrchu. Před zahájením léčby je nutné provést preventivní onkologickou prohlídku stejně tak jako po ukončení terapie. V případě probíhající infekce musí být léčba přerušena vzhledem k riziku septického stavu.

V neurologických indikacích je používané dávkování 20 mg v kombinaci s 1 g metylprednisolonu jednou měsíčně či jednou za 3 měsíce, nebo kombinací obou režimů, tedy 2–3 x 20 mg jednou měsíčně a dále 10 mg jednou za 3 měsíce (SPC SÚKL).

Cyklosporin A

Cyklosporin A je lipofilní cyklický undekapeptid, který byl izolován z vláknité houby *Tolypocladium inflatum*. Na rozdíl od jiných imunosupresiv, cyklosporin A neinterferuje se syntézou nukleových kyselin nebo proteinů. V T lymfocytech se váže na svůj specificky vazebný protein – cyklofilin A, se kterým pak vytváří specifický komplex inhibující kalcineurin. Cyklosporin A vazbou na kalcineurin inhibuje defosforylaci nukleárního faktoru aktivovaných T lymfocytů (NFAT), výsledkem je inhibice syntézy interleukinu 2 (IL-2) a aktivace T lymfocytů. Inhibuje aktivaci nukleárního faktoru kappa B, Jun terminální kinázy, a dalších genů, účastných na časně aktivaci T lymfocytů, jako jsou geny pro c-myc, geny pro interferon gamma, IL-3, IL-4, IL-5, IL-2R a IL-17. Cyklosporin A naopak zvyšuje transkripci transformujícího růstového faktoru beta (TGF beta), což dále přispívá k jeho imunosupresivnímu působení, současně však i k jeho nepříznivým účinkům (Dostál et al., 2005).

Cyklosporin zvyšuje, podobně jako ostatní imunosupresiva, možnost recidivy lymfopro-

liferativních onemocnění a malignit a vyšší náchylnost pacientů na bakteriální, mykotické, parazitární a virové infekce, často způsobené oportunními patogeny. Cyklosporin může také narušovat funkci ledvin. Je třeba provádět důkladné monitorování sérového kreatininu a močoviny a event. provést úpravu dávky. Zvýšení hladiny sérového kreatininu a urey, které se objevuje během prvních několika týdnů terapie cyklosporinem, je obecně závislé na dávce a je reverzibilní a obvykle reaguje na redukcí dávky. Cyklosporin může také postihovat funkci jater a může si vyžádat úpravu dávky na základě výsledků sledování hladin bilirubinu a jaterních enzymů. Proto je nezbytné pozorné opakované měření parametrů ke stanovení funkce ledvin a jater. Je nezbytné pravidelně kontrolovat krevní tlak. Pokud se vyvine hypertenze, měla by se odpovídajícím způsobem léčit. Častějším nežádoucím účinkem je hyperplazie gingiv a hirsutismus. O měření plazmatické hladiny v imunosupresivní indikaci u autoimunitních onemocnění se vedou diskuze. Je vhodné si uvědomit fakt, že koncentrace cyklosporinu v krvi, séru nebo plazmě je pouze jedním z mnoha faktorů, které určují klinický obraz pacienta. Měření slouží také pouze jako léčebný návod v kombinaci s dalšími laboratorními hodnotami a klinickými parametry.

Zpočátku léčby je doporučená dávka 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně podaná perorálně ve dvou samostatných dávkách. Při udržovací léčbě by měla být léčba titrována na nejnižší možnou účinnou dávku. Běžná udržovací dávka je pak 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti/den (Distad, Amato a Weiss, 2011).

Takrolimus (FK 506)

Takrolimus je novější makrolidové imunosupresivum, které bylo izolováno z houby *Streptomyces tsukubaensis* v osmdesátých letech, a do klinické praxe se dostal v polovině devadesátých let. Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytozolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 – takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálu v transdukční cestě T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů lymfokininů. Takrolimus potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokininů (jako např. IL-2, IL-3 a interferonu gamma) a expresi receptorů IL-2.

Mezi nežádoucí účinky patří pancytopenie, infekce, dušnost, hypertenze apod. Nepodává se těhotným a kojícím ženám. Podává se ve dvou dávkách 2–3 g 2x denně. Stejně jako u cyklosporinu A lze monitorovat plazmatickou hladinu (SPC SÚKL).

Kladribin

Kladribin je purinový nukleosidový analog, který fosforylací metabolizuje intracelulárně v mononukleotid, rezistentní vůči adenosindesamináze. Této rezistence je dosaženo substitucí vodíku na pozici 2 purinového jádra atomem chlóru. Na tomto podkladě dochází ke kumulaci velkého množství deoxyribonukleotidů, a tím k inhibici DNA a RNA. Výsledkem je selektivní likvidace lymfocytů s minimální toxicitou vůči ostatním tkáním.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří infekce, pancytopenie nebo myelosuprese, nauzea, vomitus a exantém a řada dalších (Vachová, 2009).

Teriflunomid

Teriflunomid je primární aktivní metabolit leflunomidu. Inhibuje dihydroorotát dehydrogenázu, enzym nezbytný při syntéze pirimidinů. Lék má antiproliferační a protizánětlivý efekt. Aktivované T lymfocyty využívají zejména de novo syntetizované pirimidiny. Bloádou jejich novotvorby dochází k inhibici buněčné proliferace DNA a RNA syntézy. Klesá i produkce protilátek (Vachová, 2009).

Jeho nežádoucí účinky jsou též časté infekce, elevace jaterních enzymů, parestezie, průjem a reverzibilní neutropenie. Závažnější je výskyt polyneuropatie a pankreatitidy, jejich výskyt je velmi vzácný. Vzhledem k potenciálně teratogennímu efektu je možné plánovat graviditu nejméně 4 měsíce po ukončení léčby.

Léčba imunosupresivy u roztroušené sklerózy

Léky první volby u roztroušené sklerózy (RS) pro dlouhodobou terapii jsou interferon- β , glatiramer acetát a pro vysoce aktivní formu onemocnění natalizumab. Pro léčbu relapsu je lékem volby vysoká dávka metylprednizolonu.

Mitoxantron je jediný lék, schválený FDA pro léčbu RS v monoterapii nebo v kombinaci s kortikosteroidy (KS). Byly provedeny 4 randomizované klinické studie, z nichž jedna sledovala pacienty s relaps remitujícím typem onemocnění, zatímco další i nemocné se sekundárně a/nebo primárně progresivní formou RS. Všechny studie prokázaly redukcí relapsů a pokles Expanded Disability Status Scale (EDSS), 3 studie i snížení

aktivity onemocnění na MRI. Léčba je racionální u vysoce aktivní RS, neodpovídající na léčbu interferonem β nebo glatiramer acetátem, či na počátku sekundárně progresivní fáze choroby, kdy lze očekávat aktivní autoimunitní zánět dokumentovaný gadolinium pozitivními lezemi na NMR. Tak jako u azatioprinu, tak i u mitoxantronu se vyvíjejí biomarkery, predikující event. kardiotoxicitu, což může zvýšit bezpečnost léčby. Menší nekontrolované studie ověřily benefit tzv. indukční léčby mitoxantronem před zahájením léky první volby. Takovýto postup se osvědčil zejména před nasazením glatiramer acetátu, u kterého začíná klinická účinnost za několik měsíců po zahájení léčby.

Azatioprin se používá v léčbě RS „of label“ více než 30 let. Metaanalýza Cochranovy databáze našla 5 placebem kontrolovaných studií, které zavaly celkem 698 pacientů. Léčba vedla k redukcí relapsů během prvních 3 let a redukcí progresu choroby během prvních 2–3 let. Navíc výsledky z randomizované kontrolované studie porovnávající efekt azatioprinu s interferonem β 1 b u 94 pacientů s relaps remitujícím RS prokázaly podobný efekt obou preparátů jak v poklesu relapsů, tak disability. Tak jako mitoxantron je azatioprin rezervován pro léčbu 2. volby.

Ačkoliv je cyklofosfamid požíván v léčbě RS, existují jen 2 prospektivní zaslepené, placebem kontrolované studie prokazující jeho částečný efekt v monoterapii. Metodologickou chybou jedné studie bylo vysoké zastoupení nemocných s pozdní fází sekundární progresu a pacientů s primární progresí. Daleko přesvědčivější data přinesly studie Weinera (léčba v kombinaci s KS první rok po měsíci, 2. rok po 6 a 3. rok po 8 měsících) a později výsledky kombinované léčby měsíčního podávání cyklofosfamidu s KS a interferonem β .

U kladribinu byl ověřován jeho efekt zprvu v subkutánním podání, později i per os. V rámci studie CLARITY (Cladribine Tablets Treating MS Orally) bylo podáváno 10 mg cladribinu nebo placebo ve 4 nebo 6 cyklech za rok. Cladribin redukoval počet relapsů za rok o 56 % a redukoval gadolinium enhacující léze na MRI o 87 %. Vzhledem k diskuzím, vyplývajících z některých alarmujících nežádoucích účinků, zejména karcinogenních, byla registrace u FDA zatím pozastavena (Kieseier a Jeffery, 2010).

Efekt teriflunomidu byl ověřen ve studiích fáze II (61 % pokles redukce MRI aktivity). Předběžné výsledky fáze III svědčí pro signifikantní pokles počtu relapsů, snížení progresu disability a MRI aktivity ve srovnání s placebem při dobrém bezpečnostním profilu (Claussen a Korn, 2011).

Doporučení pro praxi:

1. Mitoxantron nebo cyklofosfamid lze nasadit u nemocných s vysokou aktivitou choroby jako indukční léčbu před nasazením interferonu β nebo glatirameracetátu – léky 1. volby.
2. Léčba mitoxantronem nebo cyklofosfamidem jako léčba 2. volby u nemocných neodpovídajících na léčbu 1. volby.
3. Eskalace léčby u maligní formy onemocnění.
4. Léčba cyklofosfamidem nebo mitoxantronem u iniciálních fází sekundárně progresivní roztroušené sklerózy.
5. Zvážení léčby azatioprinem u nízké aktivity onemocnění nebo jako léčba 2. volby, či v kombinaci s léky 1. volby.
6. Pro dlouhodobou léčbu ostatními p. o. podávány IS nejsou k dispozici dostatečné důkazy.

Neuromyelitis optica

Onemocnění je dnes jednoznačně definováno klinicky i imunopatologicky, a tím se odlišuje od roztroušené sklerózy. Interferon β a glatirameracetát pro dlouhodobou léčbu nejsou indikovány (Sellner, Boggild, Clanet, a kol. 2010).

Doporučení pro praxi:

1. Léčbou 1. volby pro dlouhodobou léčbu je azatioprin v kombinaci s nízkými dávkami KS. U těžších průběhů je doporučen Rituximab.
2. Léčbou 2. volby je cyklofosfamid, mitoxantron nebo mykofenolát mofetil.
3. Další alternativou může být metotrexát.

Léčba imunosupresivy u neuromuskulárních onemocnění

IS léčba u nervosvalových onemocnění je velmi rozšířená a významným způsobem u této skupiny onemocnění rozšiřuje terapeutický potenciál. Největším nedostatkem je, že reference o účinku některých IS nejsou podpořeny dostatečnými důkazy.

Chronické zánětlivé polyneuropatie

Léčbou první volby jsou u Chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIPD) KS, event. intravenózní imunoglobuliny (IVIG) či výměnná plazmaferéza.

Nejpoužívanějším IS je azatioprin, ačkoliv jeho léčba není podpořena důkazy o jeho efektivitě. Na druhé straně existuje velké množství pozitivních klinických pozorování nehledě k jeho relativní bezpečnosti. Klinická pozorování, některá s přesvědčivým účinkem u farmakorezistentních forem CIPD vedla k provedení multicentrické, dvojité slepé studie porovnávající metotrexát s placebem u pacientů léčených IVIG nebo KS.

Rozdíl v efektu nebyl statisticky významný. Malé otevřené studie s mykofenolát mofetilem ukazují kontroverzní výsledky. V největší studii s cyklofosfamidem 11 z 15 pacientů dosáhlo kompletní remise při pulzním měsíčním podávání po dobu 6 měsíců. Malé studie prokázaly benefit léčby cyklosporinem A u 35–80 % pacientů (van Schaik a Eftimov, 2011).

Doporučení pro praxi:

1. Léčbou 1. volby je azatioprin v kombinaci s nízkými dávkami KS.
2. Ačkoliv neexistují jednoznačné důkazy, lze využít jako léčbu 2. volby cyklofosfamid, cyklosporin A nebo mykofenolát mofetil.

U multifokální motorické polyneuropatie či polyneuropatie asociované s paraproteinémií není efekt IS jednoznačně prokázán.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) je nejčastější autoimunitní nervosvalovou chorobou, proto není překvapující, že používání IS je u ní nejčastější. Jedna z mnohých, dnes již historických otevřených studií s azatioprinem, prokazuje významné klinické zlepšení při podávání monoterapie, v kombinaci s KS nebo tymecktomí. Azatioprin prokázal minimum terapeutického selhání a ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích prokázal KS šetřící efekt. V mnoha zemích se používá jako IS první volby. Z relativně malých randomizovaných kontrolovaných studií vyplývá, že cyklofosfamid má limitovaný efekt u MG, který je spojený s vyšším rizikem toxicity, a proto je vyhrazen k léčbě pacientů neodpovídajících či netolerujících KS s azatioprinem, metotrexátem, cyklosporinem A, mykofenolát mofetilem nebo takrolimem. Kvalitní studie, které by podporovaly prospěch léčbou metotrexátem, chybějí. Ojedinele jsou publikovány osobní zkušenosti. Po nadějných výsledcích malých otevřených studií s mykofenolát mofetilem bylo překvapující, že 2 randomizované, kontrolované studie (mykofenolát s prednisonem verus placebo s prednisonem) neprokázaly významný rozdíl v kvantifikovaném myastenickém skóre mezi oběma skupinami. Hlavní investigátor se kriticky vyjádřil k hodnotící škále, která nezohledňuje závažnější klinické postižení. Vzhledem k tomu,

že na rozdíl od jiných IS (kromě azatioprinu) má mykofenolát poměrně dobrý bezpečnostní profil, používá se zejména v USA jako IS 2. volby. Dvě malé randomizované studie ověřily účinnost cyklosporinu A u generalizované MG. Vzhledem k širokému spektru nežádoucích účinků je indikován u pacientů netolerujících, či neodpovídajících na další IS. Jedna randomizovaná, nekontrolovaná studie ukázala, že takrolimus redukuje potřebu KS a ostatních IS, je doporučován jako léčba 2. – 3. volby. Ukázal se jako efektivní u pacientů s antistriálními protilátkami (Skei, Apostolski, Evoli et al, 2010; Sathasivan, 2008).

Doporučení pro praxi:

1. Léčbou 1. volby je azatioprin v kombinaci s nízkými dávkami KS.
2. Léčbou 2. volby je cyklosporin A, mykofenolát mofetil nebo takrolimus.
3. V indikovaných případech lze použít cyklofosfamid.

Zánětlivé myopatie

U dermatomyozitidy i polymyozitidy se IS indikují buď jako steroidy šetřící léky nebo jako terapie 2. volby. Důkazy pro účinnost IS byly podpořeny referencemi kazuistik a malými otevřenými studiemi. Obecně se preferuje metotrexát a/nebo azatioprin, následovaný cyklosporinem nebo takrolimem (zejména u pacientů s protilátkami proti syntetáze) nebo mykofenolát mofetil. IS u myozitidy s inkluzními tělísky nebývá úspěšná (Distad, Amato a Weiss, 2011).

Doporučení pro praxi:

1. Léčbou 1. volby je azatioprin nebo metotrexát.
2. Léčbou 2. volby je cyklosporin A, takrolimus nebo mykofenolát mofetil.

Hlavní zásady léčby imunosupresiv:

- zvážení prospěchu léčby proti riziku
- rychlé dosažení účinné dávky, pomalé snižování dávek k udržení klinické remise
- monitorace laboratorních parametrů, omezení nežádoucích účinků
- dlouhodobá klinická observace
- vysazení, pokud je léčba neúčinná nebo se manifestují závažné nežádoucí účinky a přechod na jiný preparát, či jiný typ léčby

Závěr

Každý neurolog se ve své klinické praxi setká se situací, kdy zvažuje nasazení IS. Kromě teoretických znalostí a klinické praxe je třeba se řídit ověřenými fakty, na podkladě kterých se lze rozhodnout, jaký lék zvolit a zda riziko jeho nasazení nepřevažuje benefit léčby. Velmi důležitá je compliance pacienta, která souvisí s pečlivým poučením o možných nežádoucích účincích spolu s vysvětlením příznivých léčebných vlastností. Nasazení léčby znamená pro ošetřujícího lékaře závazek sledování nemocného po celou dobu léčby.

Literatura

1. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS – Teriflunomide. Clin Immunol. 2011; 139(1): 121–128.
2. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. Curr Treat Options Neurol. 2011; 13(2): 119–130.
3. Dostál C, Pavelka K, Saudek F, Suchopar J, Ettler K. Cyclosporinum. Remedia 2005; 15: 33–52.
4. Kieseier BC, Jeffery DR. Ther Adv Neurol Disord. 2010; 3(5) 277–291.
5. Kovářová I. Léčba progresivní roztroušené sklerózy. Neurol. praxi, 2008; 9(4): 223–225.
6. Sathasivan S. Steroid and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis, Nat Clin Pract Neurol, 2008; 4: 317–327.
7. Sellner J, Boggild, Clanet MR, Hintzen Q, Illes Z, Montalba X, Du Pasquier RA, Polman CH, Sorensen PS, Hemmer B. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Europ J of Neurol 2010; 17: 1019–1032.
8. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illae I, Harmsf L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Europ J of Neurol 2010; 17: 893–902.
9. SÚKL, SPC, dostupné z <http://www.sukl.cz/>.
10. Vachová M. Éra nových léků v terapii roztroušené sklerózy. Neurol. praxi 2009; 10(5): 305–309.
11. van Schaik IN, Eftimov F. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy – An Overview of Existing Treatment Options and Prospects for the Future. Europ Neurol Rev, 2011; 6(1): 45–51.

Článek doručen redakci: 21. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2011

MUDr. Jiří Piňha

Centrum Myasthenia gravis při neurologické klinice 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 21 Praha
myadisip@seznam.cz

