

Stanovisko Výboru České neurologické společnosti ČLS JEP k léčbě imunoadsorpcí

Východisko

U řady autoimunitních neurologických onemocnění se již delší dobu využívá k jejich léčbě výměnná plazmaferéza (VPF). Výbor ČNS ČLS JEP schválil 17. 9. 2010 Klinický standard pro léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění intravenózním lidským imunoglobulinem a výměnnou plazmaferézou. VPF se podílí na snížení mortality a dochází zejména k významnému snížení morbidity, disability a invalidizace pacientů s nervosvalovými autoimunitními onemocněními ale i autoimunitními chorobami centrálního nervového systému. V poslední době se rozšiřuje další alternativní léčebný hemaferetický výkon, imunoadsorpce (IA). Na rozdíl od VPF, která vyžaduje nahrazovat odebíranou plazmu pacienta substitučními roztoky (albuminem nebo čerstvě zmrazenou plazmou), jde u IA o techniku purifikace plasmy pomocí imunoadsorpčních kolon na specifickém imunoadsorpčním automatu. Během IA v závislosti na typu použité IA kolony dochází k selektivnímu nebo semiselektivnímu odstranění imunoglobulinů G (IgG), imunoglobulinu E (IgE), případně komplementu, cytokinů a dalších solubilních faktorů z plazmy. Během jednoho IA výkonu se obvykle zpracovává 1,0 – 2,5 násobek plazmatického objemu pacienta. IA může být indikována jako jednorázová série výkonů u akutních stavů (většinou 5 – 7 výkonů) nebo v režimu dlouhodobém, s opakováním IA výkonů v intervalu 3 – 6 týdnů k ovlivnění dlouhodobě nepříznivých forem onemocnění, refrakterních na konvenční léčbu. Proti VPF má IA řadu výhod. Jedná se o vysoce účinnou selektivní nebo semiselektivní metodu (eliminace imunoglobulinů, nikoliv však plazmatických proteinů, zpracování větších plazmatických objemů, návrat ošetřené plazmy zpět pacientovi). U IA je proti VPF zřejmá vyšší účinnost, vyskytuje se méně nežádoucích účinků.

Současný stav

IA se u neurologických indikací v současné době provádí na 4 pracovištích v České republice, a sice v ÚHKT Praha, FN Motol, FN Ostrava a FN Hradec Králové, téměř výhradně v indikaci myasthenia gravis. V posledních 20 letech bylo takto úspěšně léčeno více než 30 pacientů. Počet nemocných, indikovaných k IA, bude v budoucnu výrazně narůstat i vzhledem k předpokládanému rozšíření indikací.

Návrh České neurologické společnosti ČLS JEP

ČNS ČLS JEP navrhuje zřízení sítě center pro léčbu IA v rámci ČR s optimální dostupností s cílem zkvalitnit léčebnou péči u pacientů s autoimunitními neurologickými chorobami. K vytvoření indikačních kritérií pro léčbu IA byla vytvořena pracovní skupina, uvedená na závěr tohoto materiálu.

Potřeby dalších center dle spádovosti kromě ÚHKT Praha, FN Motol, FN Ostrava a FN Hradec Králové

FN Brno, FN Plzeň

Kritéria pro léčbu imunoabsorpce u autoimunitních neurologických onemocnění

Guillainův-Barrého syndrom

Existují důkazy o srovnatelném efektu TP a IA v rámci jednorázového podání. IA se ukázala jako metoda s menším výskytem nežádoucích účinků. Retrospektivní studie sledovala u skupiny 63 pacientů terapeutickou odpověď na TP, IA a IVIG, která se mezi sebou významně nelišila. Je doporučeno preferovat IA u nemocných se zvýšeným rizikem infekčních komplikací.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

Je doporučeno indikovat IA jako je účinnou a bezpečnou léčbu u pacientů s CIDP s neuspokojivou odpovědí na terapii 1. volby, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu. Po léčbě IA bylo zjištěno významně snížené skóre „Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)“. Při elektrofyziologickém vyšetření bylo prokázáno u většiny pacientů zlepšení bloku vedení. Velmi dobrý efekt IA a bezpečnost léčby byly prokázány i dalšími studiemi.

Myasthenia gravis

VPF nebo IA je doporučena jako jednorázová léčba 1. – 2. volby u fulminantního průběhu MG s rizikem myastenické krize, u myastenické krize nebo v rámci přípravy nestabilních pacientů před thymektomií. Dlouhodobá léčba je doporučena u refrakterních forem onemocnění nebo u pacientů s kontraindikací podávání imunosupresivní léčby. U pacientů s protilátkami proti AChR se léčebný efekt VPF a IA neliší. Studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost TP proti IA event. kombinaci obou metod prokázala, že druhé dva způsoby léčby zkracují dobu hospitalizace a významně zlepšují MG skóre proti VPF samotné. VPF nebo IA se preferuje u MG s protilátkami proti MuSK.

Roztroušená skleróza

Eliminační metody jsou indikovány jako jednorázová léčba k ovlivnění relapsů RS refrakterních na léčbu KS. VPF a IA jsou stran efektu srovnatelné, IA je však výhodnější z hlediska bezpečnosti. Observační multicentrická studie prokázala, že ve skupině 147 pacientů s relapsem RS, refrakterních ke steroidům, 105 pacientů (71,4 %) vykazovalo funkční zlepšení po léčbě 7 až 10 dnů. Efekt dlouhodobé léčby nebyl prokázán.

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

U pacientů bez odpovídající terapeutické odpovědi na kortikosteroidy je doporučeno indikovat jednorázovou aplikaci VPF nebo IA jako léčbu záchrannou. Retrospektivní analýza, hodnotící 851 relapsů a 1153 léčebných cyklů u NMOSD dospěla k závěru, že dlouhodobé podávání VPF nebo IA ovlivňuje příznaky myelitidy lépe než intravenózně podávané kortikoidy.

Autoimunitní encefalitidy

VPF a IA je doporučena jako léčba 2. volby, u NMDAR encefalitidy jako léčbu 1. volby. Účinnost IA u GAD encefalitidy se však neprokázala. IA v kombinaci s imunosupresivou zlepšuje modifikovanou Rankinovu škálu a frekvenci záchvatů u autoimunitní encefalitidy s protilátkami proti povrchovým antigenům.

Vylučující kritéria z indikace k výkonu:

1. Život výrazně limitující onemocnění typu maligního nádorového, systémového onemocnění či terminálního srdečního selhání s předpokládanou dobou života méně než 12 měsíců, případně přítomnost a kumulace dalších závažných onemocnění omezující prognózu nemocného na toto období.
2. Nespolupracující pacient pro závažnou poruchu kognitivních funkcí na základě psychického onemocnění či jiného postižení (cévní mozková příhoda, jiné organické postižení centrální nervové soustavy).

Literatura

1. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E et al. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(5): 579–589.
2. Blaha M, Pitha J, Blaha V et al. Experience with extracorporeal elimination therapy in myasthenia gravis. *Transfus Apher Sci* 2011; 45(3): 251-6.
3. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017, Oct 13.
4. Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3(2): 121-25.
5. Dorst J, Kunz M, Vintonyak O et al. Immunoabsorption with Regenerating Columns in Treatment of Steroid-Refractory Relapse in Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. *J Mult Scler* 2016; 3:178.
6. Galdiks N, Burghaus L, Dohmen C et al. Immunoabsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment. *Eur Neurol* 2011; 66: 183–9.
7. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79(2): 206-16.
8. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011; 26: 347-55.
9. Lieker I, Slowinski T, Harms L et al. A prospective study comparing tryptophan immunoabsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher* 2017 May 9.
10. Okamiya S, Ogino M, Ogino Y et al. Tryptophan-immobilized column-based immunoabsorption as the choicemethod for plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 248-53.
11. Piřha J. Imunoabsorpce v léčbě neurologických onemocnění. *Neurol Prax. Neurol praxi*; 19: 37 - 40
12. Palm M, Behm E, Schmitt E et al. Immunoabsorption and plasma exchange in multiple sclerosis: complement and plasma protein behaviour. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1): 283-96.
13. Seta T, Nagayama H, Katsura K et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barré Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107(6): 491-6.
14. Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E et al. Immunoabsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(4): 297-303.
15. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3): 408-18.

16. Takei H, Komaba Y, Araki T et al. Plasma immunoadsorption therapy for Guillain–Barré syndrome: critical day for initiation. J Nippon Med Sch 2002; 69: 557-63.
17. Yamazaki Z, Idezuki Y, Inoue N et al. Extracorporeal immunoadsorption with IM-PH or IM-TR column. Biomater Artif Cells Artif Organs 1989; 17: 117-24.

Pracovní skupina ČNS ČLS JEP

Prof. MUDr. J. Bednařík, CSc, předseda výboru ČNS ČLS JEP

Prof. MUDr. E. Kubala Havrdová, CSc, členka výboru ČNS ČLS JEP

MUDr. J. Piřha člen výboru Sekce SNIL ČNS ČLS JEP

MUDr. Jana Junkerová, nervosvalové centrum FN Ostrava

Vypracoval: MUDr. Jiří Piřha

V Praze 24. 2. 2018