Kortikoidy – léčba první volby u CIDP?

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Pardubické krajské nemocnice

Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP) je nejčastější chronická autoimunitní neuropatie. V patogenezi CIDP se účastní jak protilátková, tak i buněčná imunita. Nejčastěji se vyskytuje klasická forma, která se vyznačuje téměř symetrickým klinickým nálezem a multifokálním postižením motorických i senzitivních vláken v elektrofyziologické diagnostice. Terapie CIDP se zahajuje tzv. indukční léčbou, a to kortikosteroidy, intravenózní aplikací vysokých dávek imunoglobulinů (IVIG) či terapeutickou plazmaferézou (TPF). Vzhledem k nárokům na přístrojové vybavení a častějším výskytem nežádoucích reakcí u TPF se v praxi používají kortikoidy či IVIG pro léčbu první volby. IVIG ve srovnání s kortikoidy mívá rychlejší a výraznější terapeutický efekt, který však trvá kratší dobu. Podání IVIG je také podstatně dražší. Nevýhodou dlouhodobé terapie kortikoidy je výskyt nežádoucích vedlejších účinků. Podání IVIG je indikováno jako primární u čistě motorických forem či forem s převahou postižení motorických vláken, u nemocných s kontraindikací kortikoidů a u dětí. Kortikosteroidy jsou primárně indikovány jako indukční terapie u převážné části nemocných s CIDP. Intravenózní podání kortikoidů či opakovaná bolusová perorální terapie jsou zatížena nižším výskytem nežádoucích vedlejších účinků ve srovnání s denním perorálním podáváním kortikoidů.

Klíčová slova: chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie, imunoglobuliny, terapeutická plazmaferéza, kortikoterapie.

Corticosteroids – therapy of the first choice?

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is the most frequent autoimmune neuropathy. The processes participating in pathogenesis of CIDP are primarily of humoral and also cellular immunity. In CIDP, the most frequent is classical form, which is characterized by clinically nearly symmetric and electrophysiologically multifocal impairment of motor and sensory fibers. Therapy of CIDP is initiated by „induction therapy", consisting of corticosteroids, intravenous administration of high doses of immunoglobulins (IVIG) or therapeutic plasma exchange (TPE). In view of the high demands on the equipment and of more frequent adverse reactions in TPE, the use of corticosteroids or IVIG is the therapy of the first choice. In comparison with steroids the administration of IVIG displays quicker and stronger therapeutic effects, but with shorter duration. Administration of IVIG is also noticeably more expensive. The disadvantage of long lasting steroid therapy is the occurrence of adverse effects. Administration of IVIG is indicated as a first treatment in pure motor forms or in forms with prevailing motor impairment, in patients with contraindication of steroids and in children. Intravenous administration of steroids or repeated oral bolus therapy is associated with a lower occurrence of adverse events in comparison with daily oral corticosteroid therapy.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, immunoglobulins, therapeutic plasma exchange, corticosteroid therapy.

Úvod

Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP) je klinicky heterogenní, většinou však téměř symetrická, motorická i senzitivní neuropatie, která se vyznačuje monofázickým, relabujícím či postupně progredujícím průběhem. Progrese klinické symptomatiky trvá více než osm týdnů, a tím se liší CIDP s akutním začátkem od GBS (Guillainova a Barrého syndromu). Již koncem 50. let se prokázal efekt terapie kortikoidy a tento fakt vedl k hypotéze autoimunitního původu této neuropatie (Bednařík, 2016).

Prevalence CIDP se velmi liší – od 0,8 v jižní Anglii až po 8,9/100 000 obyvatel v severním Norsku. Incidence v Japonsku je 0,48/100 000 obyvatel za rok. V patofyziologii CIDP se uplatňuje jak celulární, tak i humorální autoimunita. Přitom u klasické symetrické formy převládá protilátkový

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., edvard.ehler@nempk.cz
Neurologická klinika, FZS Univerzity Pardubice a Pardubické krajské nemocnice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(1): 43–48
Článek přijat redakcí: 26. 11. 2017
Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2018

typ a u Lewis-Sumnerova syndrom (LSS) celulární typ imunity (Kuwabara). Primárně je postižena myelinová pochva, a to nejen destrukcí – demyelinizací, ale následuje remyelinizace s tvorbou kratších internodií a změnami parametrů myelinové pochvy. U těžkých či dlouhotrvajících lézí myelinové pochvy dochází k sekundární axonální lézi s následným rozvojem denervačního syndromu a atrofií svalů (Ehler, 2015).

Klinický nález je velmi variabilní (tabulka 1).

Po stanovení klinického syndromu je v rámci diferenciální diagnostiky nezbytné vyhodnotit klinické, elektrofyziologické i pomocné parametry. Existuje více stupňů míry diagnostické jistoty u pacientů s CIDP – diagnóza jistá, pravděpodobná, možná. Pozitivní reakce na imunologickou léčbu (aplikaci 3–5 g metylprednisolonu intravenózně) je jedno z pomocných kritérií.

Pokud je diagnóza CIDP jistá či pravděpodobná, pak se léčba CIDP zahajuje tzv. indukční léčbou. V současné době existují tři léčebné postupy, jejichž efekt byl prokázán a jejichž terapeutický efekt je ekvivalentní – léčba kortikosteroidy, IVIG (intravenózní podání imunoglobulinů), TPF (terapeutická plazmaferéza). Vzhledem k výrazně vyšším nárokům na technické vybavení a k významně vyššímu výskytu nežádoucích účinků je TPF považována za léčbu druhé volby. Podání kortikosteroidů a IVIG představuje léčbu prvé volby (Bednařík et al., 2010; Pourmad, 2009).

Vzhledem k výrazně vyšším nákladům na terapii IVIG či TPF je léčba kortikoidy přes závažné nežádoucí účinky tím obvyklým lékem prvé volby (Bednařík, 2016).

Nejčastěji se terapie CIDP zahajuje vysokými dávkami kortikosteroidů. Kuwabara et al. (2015) doporučují intravenózní podání 1 g metylprednisolonu po dobu 3 dnů a pak pokračovat perorální dávkou 100 mg prednisonu obden. Každý měsíc se snižuje dávka prednison o 5–10 mg. Léčba kortikosteroidy trvá 19–20 měsíců. Intravenózní podání i vysokých dávek kortikosteroidů je zatíženo relativně nižším výskytem vedlejších nežádoucích reakcí. Rovněž intermitentní podávání kortikoidů intravenózně má nižší výskyt nežádoucích reakcí.

Pro perorální léčbu doporučují Amato a Russell (2008) zahájit terapii dávkou 1,5 mg/kg váhy (až 100 mg), tuto dávku udržet po dobu 2–4 týdnů a přejít na dávkování obden 100 mg prednisonu. Tato dávka by měla být podávána až do normalizace svalové síly či až do stabilizace klinického stavu (plateau). Následně se snižuje dávka prednisonu o 5 mg každý týden až do dávky 20 mg obden. Další snižování dávky je velmi pomalé, a to maximálně 2,5 mg za týden. Při tomto schématu dávkování prednisonu dojde k iniciálnímu zlepšení v rozmezí několika dnů až pěti měsíců (v průměru 2,9 měsíců) a k maximálnímu zlepšení v průměru 6,6 měsíců. Signifikantní zlepšení svalové síly a úprava funkce je dosažena u 95 % nemocných v průběhu jednoho roku léčby.

Z nežádoucích vedlejších účinků dlouhodobé léčby kortikosteroidy je v popředí osteoporóza, porucha metabolizmu glukózy, vředová choroba gastroduodenální, kožní změny (včetně strií), cushingoidní vzhled, hypertenze, rozvoj katarakty, aseptická nekróza hlavice stehenní kosti, nárůst hmotnosti, hypokalémie a atrofie svalových vláken typu 2. Rozvoj těchto komplikací je třeba sledovat – pravidelné laboratorní odběry, sledování krevního tlaku, oční vyšetření, denzitometrie (kyčle, hrudní a bederní páteř) (Amato et Russell, 2008). V rámci prevence se doporučuje podávat kalcium (500–1 000 mg denně), vitamin D (400–800 U denně), u postmenopauzálních žen pak bifosfonáty (při sledování kostní denzitometrie), prevence vředové choroby (užívání inhibitorů protonové pumpy) a dodávky kalia.

Výrazný efekt IVIG jako léku první volby byl spolehlivě prokázán (Hughes et al., 2008). Nobile-Orazio et al. (2015) srovnávali efekt léčby IVIG s kortikoterapií a prokázali vyšší podíl nemocných pozitivně reagujících na IVIG ve srovnání s kortikoidy – 88 % versus 48 %. Přitom remise navozená kortikoidy byla podstatně delší než remise v důsledku léčby IVIG. Terapie vysokými dávkami imunoglobulinu intravenózně (IVIG) je primárně indikována u čistě motorické formy CIDP. Avšak vzhledem ke značné rezistenci na imunoterapii se IVIG velmi brzy nasadí také u nemocných s MADSAM. S určitým časovým odstupem k aplikaci IVIG dospějí i nemocní s klasickou symetrickou formou CIDP, u kterých léčba kortikoidy nebyla dostatečně účinná. Výhodně je podání IVIG u nemocných s CIDP s akutním začátkem. Není možné spolehlivě rozlišit akutní formu CIDP od GBS (syndrom Guillaina a Barrého) v akutním stadiu. Až další průběh jasně diferencuje GBS od CIDP s akutním začátkem. Rovněž u dětské formy CIDP je preferována terapie IVIG, a to pro nežádoucí účinky terapie kortikoidy u dětí. IVIG se podává v dávce 0,4 g/kg po dobu pěti dnů. Interval mezi infuzemi je zpočátku čtyři týdny, avšak při efektu této terapie se dávka postupně snižuje (na 20–30 g) a intervaly prodlužují až na šest týdnů.

Léčebná plazmaferéza (TPF) probíhá 2krát týdně, a to celkem po dobu tří týdnů. A postupně se prodlužuje interval mezi plazmaferézami.

U dětí s CIDP byl nejčastěji podán IVIG (Desai et al., 2015). Kortikoidy byly většinou podány až ve druhé linii, a to buď v nárazu – metylprednisolon i.v. jako pulzní dávka či prednison jako udržovací terapie. Při dlouhodobé léčbě vyššími dávkami prednisonu docházelo téměř pravidelně k rozvoji nežádoucích vedlejších příznaků – přírůstek váhy, měsíčkovitý obličej, deprese, zažívací poruchy, osteopenie, fraktury, akné a špatné hojení ran. Z dal-

Tab. 1. *Klasický typ CIDP a nejčastější varianty CIDP (Kuwabara, 2015)*

Klinický nález	Charakteristika	Neurofyziologický nález	Výskyt
Klasická symetrická CIDP	Distální i proximální parézy, poruchy čití	DML, MCV, bloky vedení, chronodisperze, SCV	60 %
MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor Polyneuropathy)	Asymetrické parézy i poruchy čití převážně na HK	Bloky vedení, snížení amplitudy či arey CMAP, snížení až nevýbavnost SNAP	25–34 %
DADS (Demyelinating Acquired Distal Symmetric Neuropathy)	Parézy a poruchy čití akrálně na končetinách	Prodloužení DML, snížení MCV, amplitudy CMAP i SNAP, SCV	8 %
Čistě motorická forma	Více na DK	Nízká amplituda – CMAP, bloky vedení, nízká MCV	1 %
Čistě senzitivní forma	Hypestezie na akrech končetin, často ataxie	Snížení SCV a A-SNAP	1 %
Fokální postižení plexus brachialis či lumbosacralis	Parézy lokalizovány v oblasti pletenců	Snížení A-CMAP, MCV, SCV	vzácná
ALS-like	Parézy a rozvoj atrofií svalů	Nižší CMAP a snížená MCV	vzácná

DML – distální motorická latence; MCV – rychlost vedení motorickými vlákny; SCV – rychlost vedení senzitivními vlákny; CMAP – složený motorický akční potenciál; SNAP – senzitivní nervový akční potenciál; A – amplituda

ších léků se u dětí doporučují mycofenolát mofetil, rituximab, cyklofosfamid, azathioprin, abatecept.

Rabin et al. (2014) provedli retrospektivní hodnocení svého souboru 70 dospělých nemocných s definitivní či pravděpodobnou CIDP na pokladě EFNS/PNS kritérií z roku 2010. Tito nemocní pozitivně reagovali na jednu ze tří modalit akutní imunologické léčby – intravenózní podání kortikosteroidů, IVIG, či TPF. Vylučovací kritéria zařazení do souboru: průkaz anti-MAG protilátek (myelin-associated glycoprotein), přítomnost jiné nemoci vyžadující imunologickou léčbu, akutní vznik s rozvojem další ataky do dvou měsíců (typ GBS), nevyhovují všem kritériím CIDP (klinická, biologická, elektrofyziologická). Své nemocné pak rozdělili do dvou skupin.

Na léčbě závislá skupina byla definovaná nemožností podstatné redukce léčby v průběhu 24 měsíců, a to během čtyř týdnů, aniž by se provokoval relaps v průběhu následujících tří měsíců. Tato skupina vyžadovala trvalé a pravidelné podání léčby.

Skupina s vysazením léčby byla definovaná úplným vysazením imunologické léčby v průběhu nejméně 18 měsíců, a to bez rozvoje relapsu.

Čtrnáct nemocných rovněž užívalo mykofenolát mofetil, a to pět ve skupině s vysazením léčby a devět ve skupině na léčbě závislé. Jedenáct bylo léčeno azathioprinem, a to dva ve skupině s vysazením léčby a devět ve skupině na léčbě závislých pacientů.

Kortikoidy byly úspěšně vysazeny u 15 z 18 nemocných (83 %), zatímco IVIG byl vysazen pouze u 11 z 38 nemocných (29 %). Skupina na léčbě závislých pacientů obsahovala 34 pacientů, z toho tři byli léčeni kortikoidy (9 %) a 27 (79 %) bylo léčeno IVIG. Skupina s vysazenou léčbou zahrnovala 36 pacientů, z toho bylo 15 léčeno kortikoidy (42 %) a 11 (31 %) léčeno IVIG.

Kuwabara et al. (2006) uvádí, že dobrá iniciální odpověď na léčbu kortikoidy je častější u těch, kteří jsou schopni zcela vysadit léčbu a dosáhnout kompletní remise. Uvádí také, že multifokální typ postižení (MADSAM) je klinický faktor, který se pojí s nemožností vysadit léčbu. Léčba kortikoidy u nemocných s MADSAM je jednak často neúspěšná, ale někdy dokonce může vést i ke zhoršení klinického nálezu (Attarian et al., 2011). Rabin et al. (2014) konstatují, že nemocní závislí na léčbě nejčastěji mají klinickou odpověď na IVIG, bývají rezistentní na léčbu kortikoidy jako primární terapii, mají delší interval do dosažení efektivní léčby a klinicky se vyznačují multifokálním deficitem. Nemocní schopní pak ukončit léčbu mívají subakutní začátek a mívají dobrý efekt léčby kortikoidy jako primární terapie.

Ve snaze o redukci závažných vedlejších účinků chronické terapie kortikoidy se nasazují další imunosupresiva (azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklosporin). Tato steroid-šetřící imunosupresiva pak dovolují snížit denní dávku steroidů. Existuje však celá řada studií, kdy by se s úpravou dávkovacího režimu kortikoidů měl snížit výskyt nežádoucích účinků. Byla provedena studie hodnotící účinnost a bezpečnost pulzního podávání methylprednisolonu, kdy bylo podáváno 500 mg methylprednisolonu per os jednou týdně, a to po dobu tří měsíců s následnou úpravou dávky o 50–100 mg podle klinického stavu. Při srovnání pulzního podání kortikoidů s kontinuální (každodenní) léčbou kortikoidy se dosáhne stejného efektu, avšak s nižším výskytem vedlejších účinků. Proto by se měla dát přednost pulznímu podávání (Muley et al., 2008). V rámci dvojitě slepé randomizované studie byl jedné skupině nemocných perorálně podáván dexamethason 40 mg denně po dobu čtyř dnů v měsíci a další skupině prednison v počáteční dávce 60 mg denně, která byla postupně snižována. Tento dávkovací režim trval šest měsíců. Pulzní podání dexamethasonu vedlo k časnějšímu dosažení remise. Nežádoucí účinky se celkově nelišily mezi léčebnými skupinami, rozdíl byl jen ve výskytu některých nežádoucích účinků (cushingoidní habitus a nespavost se vyskytovaly častěji ve skupině léčené prednisolonem) (van Schaik et al., 2010).

Udržovací dávky kortikoidy by měly být co nejnižší a přitom se zachovanou účinností na tlumení zánětlivých změn a udržení nemoci v klinické remisi. Pokud však dojde k rozvoji nežádoucích vedlejších účinků – zejména osteoporózy, katarakty, diabetu – pak je indikována změna terapie: nasazení IVIG a vysazení kortikoidů (switch). Při terapii IVIG se udržovací dávka pohybuje mezi 0,4 a 1,2 g/kg (Yoon et al., 2011). I tyto udržovací dávky IVIGu se u více než 50 % nemocných ještě mohou dále snižovat bez toho, že by se provokovala exacerbace CIDP (MRC trial). Plazmaferéza se pro dlouhodobou terapii nehodí. Avšak u nemocných, kteří se postupně stávají rezistentní na léčbu IVIG, je indikována jedna kompletní kúra plazmaferézou. Po této kúře se může obnovit pozitivní reakce na podání IVIG (Berger et al., 1995).

V terapii se používají kortikoidy ve vysokých dávkách a pozitivní reakce – ústup potíží, klinického i neurofyziologického nálezu – je jedním z diagnostických kritérií CIDP. V léčbě se používají intravenózní imunoglobuliny (opakovaná podání) a při výrazné atace je úspěšná i plazmaferéza. Asi 21 % všech nemocných s CIDP je refrakterních na všechny tyto typy terapie a vyznačují se těžkým postižení a nepříznivým průběhem (Kuwabara et al., 2015).

Doporučená terapie CIDP se v zásadě shoduje se Standardem terapie CIDP DGN – Německé neurologické společnosti:

- zahájit terapii intravenózním podáním methylprednisolonu 500–1 000 mg/den, po dobu 3–6 dnů, po vyloučení kontraindikací; pak převést na orální prednison v dávce 1 mg/kg váhy a pak postupně snižovat až na udržovací dávku,
- podat 500 mg methylprednisolonu per os po dobu čtyř dnů a každý měsíc tuto dávku opakovat,
- IVIG při kontraindikacích podání kortikoidů, při rozvoji netolerovatelných vedlejších účinků kortikoterapie či při neúčinnosti kortikoterapie (chybění terapeutického efektu po 2–4 týdnech kortikoterapie),
- při nedostatečném efektu kortikoterapie je indikována kombinovaná léčba (přidání imunosupresiv do medikace azathioprin, Cyclosporin A, metotrexát, mykofenolát mofetil),
- plazmaferéza při akutním zhoršení CIDP či při selhání léčby (kortikoidy či IVIG, dle 1, 2, 3).

LITERATURA

1. Amato AA, Russell JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill Medical, 2008.

2. Attarian S, Verscheueren A, Franques J. Response to treatment in patients wie Lewis Sumner syndrome. Muscle Nerve 2011; 44: 179–184.

3. Bednařík J. Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie. Neurol. praxi 2016; 17(1): 16–21.

4. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Piťha J, Veckovský J, Litzman J, Kořínek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106: 579–589.

5. Berger AR, Herskovitz S, Sceissa S. The restoration of IVIG efficacy by plasma Exchange in CIDP. Neurology 1995; 45: 1628–1629.

6. Desai J, Ramois-Platt L, Mitchel WG. Treatment of pedia-

tric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: challenges, controversies and questions. Ann Indian Acad Neurol 2015; 18: 327–330.
7. Ehler E. Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie. Neurol. praxi 2015; 16(4): 215–218.
8. Hughes RAC, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng Ch, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies ISJ, van Doorn PA, on behalf of the ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 136–144.
9. Kuwabara S, Missawa S, Mori M. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow-up of 38 cases. J Neurol Neurosurg Psychatry 2006; 77: 60–70.
10. Kuwabara S, Isose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles in „typical" and „atypical" chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 1054–1059.
11. Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. Arch Neurol 2008; 65: 1460–1464.
12. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropahty: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 493–502.
13. Pourmand R. Immune-mediated neuromuscular diseases. Basel: Karger, 2009.
14. Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, Maisonobe T, Lenglet T, Fournier E, Bouche P, Leger JM, Viala K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factor associated with treatment dependence or successful withdrawal. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 899–904.
15. Sommer C. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. Deutsche Gesselschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Aufl. 5, 2012.www.dgn.org
16. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. Lancet Neurol 2010; 9: 402–412.
17. Van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PE. Pulsed high dose dexamethasone treatment versus standard prednisolone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a double blind randomized controlled clinical trial (PREDICT study). Lancet Neurol 2010; 9: 245–253.
18. Yoon MS, Chan A, Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ther Adv Neurol Disor 2011; 4: 193–200.