

Interferon beta-1b u sekundárně progresivní formy RS. Kombinovaná analýza dvou klinických studií

Již od prvních studií s interferonem beta-1b (IFNB-1b) v roce 1993 se postupně prokázal efekt tohoto typu imunomodulace na relabující-remitující formu RS (RRRS). Jednalo se jak o příznivý efekt ve smyslu snížení aktivity na MRI v T2 vážených projekcích i na redukci postkontrastního zvýraznění lézí na projekcích T1. Na podkladě těchto nálezů se příznivý efekt IFNB-1b na klinický průběh RRRS odvozoval od potlačení časných fází zánětů se snížením počtu relapsů. Efekt na zpomalení progresu nemoci byl dlouho jen hypotézou, a to méně podloženou důkazy.

Autoři provedli kombinovanou analýzu dvou velkých placebem kontrolovaných studií s IFNB-1b u nemocných se sekundární progredující formou RS (SPRS). Ve výsledcích těchto dvou studií – evropské i severoamerické – se dospělo k rozporu v závěrech obou studií. Evropská studie byla po dvou letech ukončena, protože došlo ke statisticky významnému zpomalení progresu SPRS. Studie byla ukončena dokonce již před plánovanou interim analýzou. Severoamerická studie byla rovněž předčasně ukončena, ale z jiných důvodů – výsledky studie nepřispěly významně ke změně primárního závěru, že léčba IFNB-1b nemá efekt na průběh onemocnění. Přitom v obou studiích byl shodný efekt na počet relapsů i na MRI kritéria. Retrospektivní analýza obou studií dohromady se soustředila jak na potvrzení progresu nemoci, tak se snažila odhalit skupiny nemocných se stejnou aktivitou nemoci v předstudijním období i nalézt další kritéria hodnocení. Variabilita EDSS hodnocení byla o 6,5 % vyšší v severoamerické studii. Evropská studie se lišila v zařazení nemocných v časnější fázi SPRS s větší aktivitou nemoci před zahájením studie a stejně i v průběhu studie. Souhrnná analýza pak prokázala 20% redukci rizika progresu u nemocných léčených 8 MIU IFNB-1b po dobu minimálně 6 měsíců. Redukce rizika o 30–40 % byla prokázána pro ty nemocné, kteří měli alespoň jeden relaps či progresi EDSS > 1 v průběhu dvou let v období

před studií. Žádné další závěry již ze společného vyhodnocení obou studií nebyly získány. Závěrem lze tedy konstatovat, že větší efekt léčby IFNB-1b budou mít ti nemocní se SPRS, u kterých dochází k rychlejší progresi funkčního postižení, nebo kteří prodělali alespoň jeden relaps v posledních dvou letech.

*Kappos L, Weinshenker B, et al. Neurology 2004; 63: 1779–1787.
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.*

Opakované dávky botulotoxinu A pro spasticitu horní končetiny u nemocných po iktu

Spasticita po prodělané mozkové příhodě se vyznačuje zvýšením svalového napětí, abnormálním postavením končetiny, výraznou kontrakcí antagonistů a hyperreflexií. Spasticita může být příčinou bolesti a ztěžuje aktivitu denní činnosti. V několika placebem kontrolovaných i otevřených klinických studiích bylo prokázáno, že botulotoxin A vede ke snížení spasticity horní končetiny a ke zlepšení její funkce. Ve své předchozí studii (12týdenní, dvojité slepé, placebem kontrolované) již autoři prokázali, že i jediná dávka botulotoxinu A měla signifikantně větší efekt než placebo na snížení svalového tonu a na zlepšení funkce ruky. U těchto nemocných pak v další pokračovací otevřené studii autoři aplikovali botulotoxin A po dobu 42 týdnů. Tito nemocní měli spasticitu ruky (skóre dle Ashworthové > 2 pro flexory ruky a > 1 pro flexory prstů). Botulotoxin A se aplikoval do 4 svalů předloktí (flexory ruky i flexory prstů) v dávce 200–240 IU (Botox firmy Allergan). Jednalo se o 3 aplikace v průběhu 42 týdnů. Vedlejší účinky byly mírné (bolesti svalů či místa vpichu, krevní výron, slabost infiltrovaných svalů). Jako signifikantní a trvalý byl efekt léčby hodnocen na podkladě několika klinických škál (Disability Assessment Scale, škála Ashworthové). Autoři uzavírají, že léčba spasticity horních končetin pomocí botulotoxinu A má statisticky prokázaný efekt a vyznačuje se trendem k dalšímu zlepšení po opakovaných aplikacích.

*Gordon MF, Brashear A, et al. Neurology 2004; 63: 1971–1973.
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.*

Léčba progresivní formy roztroušené sklerózy měsíčními pulzy cyklofosfamidů a metylprednisolonu: prediktivní faktory terapeutické odpovědi

Roztroušená mozkomíšní skleróza (RSM) je nejčastější příčinou netraumatického handicapu u mladých osob. U remitentních forem nemoci jsou již léčebná doporučení poměrně dobře propracována. Naopak u progredujících forem dosud chybí jednoznačný konsenzus o jejich léčbě. Cyklofosamid (CY) je alkylační cytostatikum používané v léčbě RSM již více než 40 let. Autoři léčili celkem 54 nemocných s progresivními formami RSM, 7 s primární progresí a ostatní se sekundární, měsíčními pulzy CY+ metylprednisolonu do celkové dávky 20 g CY. První dávka CY byla stanovena podle počtu leukocytů a další byly u většiny nemocných v hodnotě 705 mg/m². Hodnocena byla jednak efektivita terapie prostřednictvím sledovací škály EDSS a rovněž některými dalšími faktory, které by mohly předpovědět odpověď této terapie. Nejvýraznější odpověď na léčbu byla u nemocných s velmi aktivním průběhem choroby (zhoršení EDSS o dva a více bodů nebo dvě ataky s následky za posledních 12 měsíců) ve dvou letech od začátku léčby, ale nikoliv po jednom roce. Naopak ti nemocní, kteří prodělali jeden relaps nemoci, ať už s následky nebo bez nich, nevykázali významnější odpověď na léčbu. Co do délky trvání progresu nemoci měli lepší terapeutickou odpověď ti, jejichž délka progresu nebyla větší než 5 let, a to jak v měsíci 12, tak i 24. Hodnocení měsíce 24 však mohly ovlivnit i jiné způsoby terapie, které většina pacientů obdržela po ukončení léčby CY+metylprednisolonem, která sama o sobě trvala v průměru 13,9 měsíců. Celkově lze shrnout, že stejně jako z jiných způsobů léčby mohou lépe profitovat ti nemocní, jejichž progresivní fáze nemoci je zatím krátká, kteří ještě mívají relapsy a u kterých je průkazná zánětlivá aktivita. Je však potřeba další studie, která by hodnotila zejména jednotlivé druhy terapie navzájem.

*Delmont E, Chanalet S, Bourg V, et al. Rev Neurol 2004; 160: 659–665.
MUDr. Hradílek Pavel
Neurologická klinika FNŠP Ostrava-Poruba*