

Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou – zkrácená verze

Josef Bednařík^{1,*,*}, Stanislav Vohánka^{2,*}, Edvard Ehler^{3,*}, Zdeněk Ambler^{4,**}, Jiří Piňha^{5,**}, Jiří Vencovský^{6,**}, Jiří Litzman^{7,***}, Zdeněk Kořístek^{8,***}, Miloš Suchý^{9,****}, Martina Pátá^{9,****}, Pavel Kožený⁹

¹Člen výboru Neuromuskulární sekce (NMS) České neurologické společnosti (ČNS) ČLS JEP a místopředseda ČNS ČLS JEP

²Předseda NMS ČNS ČLS JEP

³Člen výboru NMS ČNS ČLS JEP a ČNS ČLS JEP

⁴Člen výboru NMS ČNS ČLSJEP a ČNS ČLS JEP

⁵Vedoucí lékaře Centra pro léčbu myasthenia gravis Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha

⁶Předseda České revmatologické společnosti ČLS JEP

⁷Vědecký sekretář České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

⁸Vedoucí separačního střediska, Interní hematoonkologická klinika FN Brno

⁹Národní referenční centrum

^{*}garant

^{*}autor

^{**}konzultant

^{***}oponent

^{****}člen vývojového týmu

Neurol. praxi 2011; 12(3): 207–209

Zdůvodnění vývoje standardu

Autoimunitní nervosvalová onemocnění měla před zavedením moderní intenzivistické péče významnou mortalitu a morbiditu. Po jejím zavedení se u Guillainova-Barréova syndromu snížila mortalita z původních 5–20 % na přibližně 5 % (Pritchard, 2006), u myasthenia gravis (MG) z původních 30–70 % na 2–5 % (Alshekhlee a kol., 2009).

Moderní imunomodulační léčba se rovněž zčásti podílí na snížení mortality, avšak dochází zejména k významnému snížení morbidity, disability a invalidizace nemocných s těmito autoimunitními onemocněními. Velký podíl na tomto zlepšení prognózy nemocných mají dva imunomodulační postupy, které jsou předmětem tohoto standardu: léčba intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIG) a výměnnou plazmaferézou (VPF), neboť jsou indikovány zejména u nejzávažnějších stavů.

Jde o postupy ekonomicky nákladné, což může vést k jejich limitovanému používání: cena 1 g IVIG kolísá kolem 1 200 Kč, což při obvyklé dávce 150 g v rámci jedné kúry znamená náklady jen za samotné léčivo ve výši cca 180 tis. Kč. Cena jedné léčebné kúry VPF (daná náklady na přístrojové vybavení, roztoky + specializovanou

pracovní sílu) je ve vyspělých zemích srovnatelná s kúrou IVIG, v ČR je relativně nižší s ohledem na nižší cenu pracovní síly.

Tyto postupy jsou zatížené i potenciálními závažnými nežádoucími účinky, resp. komplikacemi (zejména v případě VPF), což při neindikovaném použití může vést k potenciálnímu ohrožení pacienta.

Předpokládaným efektem standardu bude cílenější a efektivnější použití nákladných a potenciálně rizikových léčebných postupů (IVIG a VPF), které povede ke snížení morbidity, mortality a zlepšení kvality života nemocných s autoimunitními nervosvalovými onemocněními.

K dosažení tohoto cíle přispěje standard:

- sjednocením diagnostiky relativně vzácných autoimunitních nervosvalových onemocnění
- sjednocením indikačních kritérií použití IVIG a VPF
- koncentrací použití léčby IVIG a VPF na pracoviště s vyhovujícími technickými a personálními předpoklady
- stanovením pravidel sledování efektivity použití IVIG a VPF
- vytvořením odborné normy, která bude základem pro získání úhrady této nákladné péče

Klasifikace vydaných doporučení

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force (dle Brainin et al., 2004) (Brainin a kol., 2004) s modifikací dle SIGN (Bednařík a kol., 2010).

Vymezení standardu

Zahájení léčby IVIG nebo VPF je možné po splnění následujících podmínek:

- a) spolehlivé stanovení jedné z diagnóz, které jsou předmětem standardu, na základě diagnostických kritérií (tabulka 1)
- b) splnění dalších podmínek pro zahájení léčby IVIG nebo VPF vycházejících z tíže postižení, efektu standardní léčby, přítomnosti kontraindikací a materiálních a technických předpokladů (viz souhrn doporučení pro imunomodulační léčbu)

Základní určující výkony jsou shrnuty v tabulce 2.

Negativní klinické vymezení

Předmětem standardu není **standardní** imunosupresivní a imunomodulační léčba vybraných autoimunitních nervosvalových onemocnění.

Standard se nezabývá ani léčbou IVIG a VPF u těch autoimunitních onemocnění, u kterých není k dispozici průkaz efektivity léčby IVIG a VPF (doporučení minimálně úrovně C):

A. Autoimunitní nervosvalová onemocnění:

- Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (G73.1),
- sporadická forma myozitidy s inkluzními tělísky (G72.4),
- post-polio syndrom (B91).

B. Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému:

- neuromyelitis optica (G36.0),
- akutní diseminovaná encefalomyelitida (G04.0),
- syndrom stiff-person (G25.8),
- refrakterní infantilní epileptické syndromy (G40.4),
- problematika léčby IVIG a VPF u roztroušené sklerózy (G35) bude řešena samostatným standardem léčby tohoto onemocnění.

2. Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele
Kvalifikace instituce poskytovatele

Léčbu IVIG nebo VPF je doporučeno provádět v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (Podmínky vzniku center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění v ČR). Léčbu pomocí IVIG u polymyozitidy a dermatomyozitidy je doporučeno provádět i v Terciálních revmatologických centrech (Bednařík a kol., 2010).

Pro výměnou plazmaferézu nebo jinou adekvátní eliminační metodu musí být zdravotnické zařízení poskytovatele vybaveno jednotkou intenzivní péče (optimálně typu 2I9 dle platného Sazebníku výkonů nebo multioborovou s ošetřovacím dnem min 00658) a odpovídajícím separátorem krevních elementů nebo přístrojem pro extrakorporální imunoabsorpci.

Technické požadavky

Nezbytné technické vybavení pro plazmaferézu:

- separátor krevních elementů,
- přístroj pro extrakorporální imunoabsorpci.

Tabulka 1. Základní určující chorobné stavy

Kód MKN-10*	Název MKN-10	Poznámka
G61.0	Guillainův-Barréův syndrom (GBS)	
G61.8	Jiné zánětlivé polyneuropatie (Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie -CIDP, Multifokální motorická neuropatie – MMN)	stavy nelze rozlišit dle MKN-10
G70.0	Myasthenia gravis (MG)	
M33.0	Juvenilní dermatomyozitida (jDM)	
M33.1	Jiná dermatomyozitida (DM)	
M33.2	Polymyozitida (PM)	

Tabulka 2. Základní určující výkony

Kód Seznamu výkonů	Název ze Seznamu výkonů
J06BA02	Intravenózní lidský imunoglobulin
22363	Výměnná plazmaferéza
18580	Membránová plazmaferéza
22371, 22373	Imunoabsorpce

Tabulka 3. Souhrn doporučení – kvalifikační a technické požadavky

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého průkazu	Síla doporučení
1	Diagnostiku a léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění je vhodné konzultovat v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (v případě PM/DM i v Terciálních revmatologických centrech)	IV	D
2	Léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění IVIG a VPF je vhodné provádět v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (v případě léčby IVIG u PM/DM i v Terciálních revmatologických centrech)	IV	D
3	Léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění pomocí VPF nebo jinou adekvátní eliminační metodu je možné provádět ve zdravotnickém zařízení vybaveném jednotkou intenzivní péče (optimálně typu 2I9 dle platného Sazebníku výkonů nebo multioborovou s ošetřovacím dnem min 00658) a odpovídajícím separátorem krevních elementů nebo přístrojem pro extrakorporální imunoabsorpci	IV	D

Personální kvalifikační požadavky

Personální a kvalifikační požadavky pro léčbu IVIG a VPF jsou uvedeny v Podmínkách vzniku center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (Podmínky vzniku center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění v ČR). Souhrn doporučení pro kvalifikační a technické požadavky je shrnut v tabulce 3.

3. Hlavní proces péče – imunomodulační léčba
Souhrn doporučení pro imunomodulační léčbu pomocí IVIG nebo VPF je shrnut v tabulce 4

Literatura

1. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009; 72: 1548–1554.
2. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Amber Z, Piřha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek 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.
3. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
4. Podmínky vzniku center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění v ČR. Dostupné z URL: <http://www.neuromuskularni-sekce.cz/>.
5. Pritchard J. What’s new in Guillain-Barré syndrome? Practical Neurology 2006; 6: 208–217.

Tabulka 4. Souhrn doporučení: imunomodulační léčba

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého průkazu	Síla doporučení
GBS			
1.	IVIG v dávce 0,4 g/kg/den po 5 dnů (alternativně 1 g/kg/den po 2 dny) či VPF jsou léky první volby u GBS a mají stejnou účinnost		A
2.	IVIG má méně vedlejších účinků než VPF, a proto se u GBS dává přednost IVIG		B
3.	Podání IVIG po VPF nevede u GBS ke zlepšení, a proto se nedoporučuje		B
4.	Děti s GBS, které mají celkově lepší prognózu, mají být léčeny v prvé řadě IVIG		C
5.	Nemocní s GBS, kteří se po IVIG zlepší a následně se objeví relaps, mají dostat druhou kúru IVIG		D
6.	Nemocní s GBS, kteří se nezlepšili po první kúře IVIG, nemají dostat druhou kúru IVIG		D
CIDP			
7.	U středně těžké až těžké disability u senzitivně-motorické CIDP použít jako postup 1. volby IVIG nebo glukokortikoidy		B
8.	Pokud jsou IVIG a glukokortikoidy u CIDP neúčinné, je vhodné použít VPF		A
9.	Pokud pacient s CIDP reaguje pozitivně na léčbu 1. volby, je vhodné pokračovat až do dosažení maximálního efektu a pak snižovat dávku až na nejnižší, která je efektivní		D
10.	Pacient s CIDP by se měl podílet na výběru léčby 1. volby vysvětlením předností a rizik jednotlivých léčebných postupů		D
MMN			
11.	Vzhledem k chybění alternativní léčby u MMN je vhodné IVIG použít jako léčebný postup 1. volby – 2 g/kg/během 2–5 dnů		A
12.	Pokud je IVIG u MMN účinný, je nutné zvážit opakované podávání		C
13.	Při opakovaném podávání IVIG u MMN postupně snižovat dávku a přesvědčit se, zda pacient opakovaně potřebuje IVIG		D
14.	Frekvence podávání IVIG u MMN musí být individuální obvykle 1 g/kg/2–4 týdny nebo 2 g/kg 4–8 týdnů		D
PM/DM			
15.	IVIG se doporučuje u DM jako léčba třetí linie v kombinaci s prednizonem, a to u nemocných, kteří mají po adekvátní léčbě glukokortikoidy a jejich kombinaci s imunosupresivy nedostatečný efekt		B C
16.	IVIG se doporučuje u DM v kombinaci s jinou imunosupresivní medikací v případě nutnosti snížení dávky kortikoidů		D
17.	IVIG se doporučuje u těžkých, život ohrožujících DM ke zvažení jako léčba 1. volby, a to současně s další imunosupresivní medikací		C
18.	IVIG je nutno zvážit u nemocných s PM, u kterých je nedostatečný efekt konvenční imunosupresivní léčby první linie		
MG			
19.	VPF je doporučována u MG jako krátkodobá léčba zvl. u těžkých případů k navození remise a v přípravě k operaci		B
20.	Opakovaná VPF není u MG doporučena jako léčba k dosažení trvalé remise		B
21.	U MG jsou IVIG a VPF stejně účinné		A

Vytvořeno s podporou projektu
Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650-3).
Schváleno výborem České neurologické společnosti ČLS JEP dne: 17. 9. 2010.

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Člen výboru Neuromuskulární sekce (NMS)
České neurologické společnosti
(ČNS) ČLS JEP a místopředseda ČNS ČLS JEP
jbednar@fnbrno.cz