

Léčba první volby u CIDP. Kortikoidy nebo IVIg?

Kortikoidy jako léčba 1. volby u CIDP

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Neurol. praxi 2013; 14(4): 210–211

Seznam zkratk

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

ICER – incremental cost-effectiveness ratio

ICR – incremental cost-utility ratio

IVIg – intravenózní imunoglobulin

QALY – quality-adjusted life year

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) je imunitně zprostředkovaná senzitivně-motorická neuropatie. Průběh je většinou relabující nebo chronicky progresivní, monofázický průběh se vyskytuje u méně než 10 % nemocných. Kortikoidy, intravenózní imunoglobulin (IVIg) a plazmaferéza jsou tři základní terapie, které zůstávají standardem první volby a jejich efekt byl potvrzen v randomizovaných kontrolovaných studiích (Van den Bergh et al., 2010). 60–80 % pacientů reaguje příznivě na léčbu steroidy nebo IVIg a léčba IVIg má jen nesignifikantně lepší efekt. Při změně léčby ze steroidů na IVIg a naopak se pozitivní odpověď může zvýšit asi o 10 % (Cocito et al., 2010; Robertson et Donofrio, 2010). Randomizovaná studie neprokázala při 6týdenním podávání kortikoidů per os nebo IVIg signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami (Hughes et al., 2001). Není jednoznačný konsenzus, který léčebný postup zvolit jako první volbu. Léčba perorálními kortikoidy je efektivní a relativně levná, ale déletrvající terapie, která je často nutná, vede k poměrně závažným nežádoucím účinkům, i když některým lze vhodnou medikací a úpravou životosprávy do určité míry předejít. Po dvouleté léčbě CIDP steroidy se nežádoucí účinky ve skupině 155 pacientů vyskytly u 19–12,5 % (diabetes 5 ×–3,2 %, hypertenze 4 ×–2,6 %, duodenální vřed 3 ×–2 %, osteoporóza 3 ×–2 %, psychóza 2 ×–1,5 %, obezita 1 ×–0,6 % a infarkt myokardu 1 ×–0,6 %). U léčby IVIg ve skupině 153 pacientů se nežádoucí účinky vyskytly jen u 6–4 % (bolest hlavy 4 ×–2,6 %, hluboká žilní trombóza 1 ×–0,65 % a infarkt myokardu 1 ×–0,65 %) (Cocito et al., 2010). Léčba IVIg je ovšem velmi nákladná a pro pacienty relativně nepohodlná. Při rozhodování o optimální léčebné strategii se berou v úvahu základní čtyři komponenty:

Tabulka 1. Výsledky Kanadské studie poměru léčby CIDP steroidy a IVIg

Léčba 5 let	cena USD	QALY	vzestup nákladů	vzestup QALY	ICUR v USD
steroidy	2 196	3,785			
IVIg	124 065	3,962	121 868	0,177	687 287

efekt terapie, potenciální nežádoucí účinky, preference nemocného a cena. Při srovnání kortikoidů a IVIg bude primárně limitující jejich cena. Např. náklady na tříměsíční iniciální léčbu IVIg jsou přibližně 130 × vyšší nežli na steroidy.

Z hlediska farmakoekonomiky lze vyčíslit ekonomický dopad terapeutického zásahu jako cenu jednoho roku kvalitního života (quality-adjusted life year – QALY). Zahrnuje přímé i nepřímé náklady a klade důraz i na kvalitu života, jedná se o komplexní ukazatel efektivnosti, který bere v úvahu kvalitativní a kvantitativní hodnocení života. Při srovnávání dvou různých intervencí s různými náklady je podstatné určit tzv. inkrementální analýzu. Výsledkem je tzv. ICER (incremental cost-effectiveness ratio) nebo ICUR (incremental cost-utility ratio), které vyčíslí poměr rozdílů nákladů a účinnosti, ukazující, o kolik více prostředků je třeba vynaložit na dosažení dodatečného terapeutického benefitu.

Kanadská studie použila Markovský pravděpodobnostní model k vyhodnocení nákladů a QALY pro IVIg a kortikoidy (včetně pravděpodobných nežádoucích účinků) během 5leté léčby CIDP (Blackhouse et al., 2010). Vzestup nákladů na QALY při léčbě IVIg byl odhadnut na 687 000 USD (≈12,8 mil. Kč) (tabulka 1). I když má ekonomická analýza a pravděpodobný odhad jistě své limity, rozdíl mezi léčbou steroidy a IVIg je výrazný.

Základní otázkou proto je, kolik je společnost ochotna zaplatit za QALY. Pokud více jak tuto částku, je IVIg z hlediska farmakoekonomiky efektivní, pokud ne pak se preferují kortikoidy. Přiměřená částka na QALY se v různých státech liší (USA 90–100 000 USD, Francie, Německo, Itálie a obdobně i ČR 65–70 000 USD).

Vzhledem k těmto vysokým nákladům i nadále bude častější u CIDP použití kortikoidů jako léčby první volby a IVIg zůstane rezervován pro pacienty s kontraindikací nebo nedostatečnou odpovědí při léčbě kortikoidy (event. i jinými

imunosupresivy). Doporučená dávka je minimálně 60 mg metylprednisolonu (75 mg prednisolonu), u dětí 1–1,5 mg/kg, event. u těžších forem možno zahájit léčbu infuzemi 1 g/d. Ke zlepšení může dojít již po 2 týdnech, ale průměrná doba, kdy je možno sledovat zřetelné zlepšení je po 2 měsících, maximální zlepšení se obvykle dosáhne za 6 měsíců (Robertson a Donofrio, 2010; Yoon et al., 2011). Vysoké denní dávky je třeba podávat až do doby, kdy již nedochází k dalšímu zlepšování a pak teprve přejít na alternující režim obden a dávky pomalu snižovat. Neúčinnost kortikoidů lze konstatovat až za 3–6 měsíců.

Ani u dětských pacientů nebude úvaha o léčbě první volby příliš odlišná od dospělých (Sladky, 2008) a i indikace IVIg jako první volby u pouze motorických forem CIDP se opírá jen o ojedinělé kazuistické případy (třída důkazu IV – Good Practice Point).

V posledních letech byla publikována sdělení o použití intermitentních pulzů metylprednisolonu injekční nebo perorální formou (Lopate et al., 2005; Muley et al., 2008; Brannagan, 2009), které při zachování své účinnosti mají méně nežádoucích účinků. Doporučuje se metylprednisolon i.v. 1g/d 3–5 dnů, pak následující měsíc 1 g týdně a postupně snižovat event. prodlužovat intervaly dle efektu nebo pulzy metylprednisolonu per os 500 mg týdně 3 měsíce s další úpravou dávky na 50–100 mg týdně každé tři měsíce dle stavu.

Literatura

1. Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, Campbell K, Assasi N, Tarride J-E, O'Reilly D, Chalk C, Levine M, Goeree R. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) compared with corticosteroids for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in Canada. *Cost Eff Resour Alloc* 2010; 8: 14.
2. Brannagan TH III. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2009; 39: 563–578.
3. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Matà S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. Italian network for CIDP register. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 289–294.

4. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. Inflammatory neuropathy cause and treatment (INCAT) group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195–201.

5. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating neuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005; 62: 249–254.

6. Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol*. 2008; 65: 1460–1464.

7. Robertson EE, Donofrio PD. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Option N* 2010; 12: 84–94.

8. Sladky JH. What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve* 2008; 38: 1638–1643.

9. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger J-M, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European

Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Europ J Neurol* 2010; 17: 356–363.

10. Yoon M-S, Chan A, Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 193–200.

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
ambler@fnplzen.cz



Intravenózní lidský imunoglobulin jako léčba 1. volby u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie?

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika FN a LF MU Brno

Seznam zkratek

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

IVIG – intravenózní imunoglobulin

QALY – Quality of Adjusted Life years

SCIG – subkutánně podaný imunoglobulin

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) je nejčastější chronická autoimunitní polyneuropatie. Prevalence je udávána v rozmezí 1–2 případů/100 tis. obyvatel, incidence 0,15/100 tis. obyvatel/rok. První účinnou léčbou CIDP byly kortikoidy, které jsou používány v léčbě CIDP od 50. let (Austin, 1958) a od průkazu jejich efektu v randomizované studii Dyckové jsou považovány za léčbu 1. volby (Dyck et al., 1982). V 90. letech se začaly objevovat informace o léčebném efektu intravenózního lidského imunoglobulinu (IVIG). Efekt IVIG potvrdila metaanalýza 170 nemocných s CIDP léčených pomocí IVIG (Van Schalk et al., 2002). Poslední desetiletí jsou vedeny diskuze o tom, který z výše uvedených léčebných postupů je u CIDP vhodnější. V řadě zemí však plátcí péče odmítali léčbu IVIG proplácet vzhledem k její vysoké ceně a chybění průkazu dlouhodobého efektu. Tento průkaz přinesla až multicentrická randomizovaná dvojité slepá placebem kontrolovaná studie ICE, které se zúčastnili i některá pracoviště v ČR. Design studie zahrnoval 6měsíční „cross-over“ a následnou 6měsíční „extension“ fázi: skupina léčená IVIG vykázala signifikantně častější a setrvalé zlepšení na základě předem definovaného kritéria – zlepšení modifikované škály INCAT o 1 a více bodů (54 % oproti 21 %, $p = 0,0002$) (Hughes et al., 2008). Studie proká-

zala rovněž zlepšení kvality života hodnocené pomocí dotazníkové škály SF-36 a velmi dobrou snášenlivost IVIG, kdy procento závažných nežádoucích účinků bylo 0,8 % oproti 1,9 % u placeba (Merkies et al., 2009).

Na základě těchto důkazů byl IVIG spolu s kortikosteroidy uveden v klinických doporučeních EFNS jako léčba 1. volby a u CIDP s motorickou symptomatikou jako léčba preferovaná (Hughes et al., 2006; Elovaara et al., 2008; Bednařík et al., 2010). Diskuze na toto téma však stále pokračuje a neexistuje jednoznačný přijímaný názor. Při rozhodování o prioritě IVIG nebo kortikosteroidů je třeba vzít v úvahu několik faktorů. Prvním z nich je léčebný efekt, který byl prokázán u obou postupů, přímé srovnání na dostatečném souboru nemocných přitom dosud neproběhlo. Profil nežádoucích účinků je jednoznačně příznivější u IVIG, kdy léčba a prevence nežádoucích účinků léčby steroidů přináší i nezanedbatelné náklady. V jediné dosud publikované studii s dlouhodobým podáváním IVIG u CIDP (Hughes et al., 2008) byly závažné nežádoucí účinky zaznamenány u 9 z 1 096 aplikací (0,8 %), což je méně než u placeba (albuminu), kde byly přítomny v 1,9 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky IVIG byly bolesti hlavy, horečka a vzestup krevního tlaku. Naproti tomu dlouhodobá léčba kortikosteroidy může vést k závažným nežádoucím účinkům, jako je rozvoj diabetu, arteriální hypertenze, katarakty, glaukomu, osteoporózy, aseptické nekrózy a peptického vředu a celé řadě méně závažných nežádoucích účinků: vzestupu váhy, cushingoidnímu vzhledu, změnám nálady, spavosti, acné vulgaris, trofickým změnám kůže, opožděnému hojení ran. Těmto nežádoucím

Neurol. praxi 2013; 14(4): 211–212

Tabulka 1. Vypočítaná pravděpodobnost rozvoje nejzávažnějších nežádoucích účinků dlouhodobé léčby kortikosteroidy

Nežádoucí účinek	Vypočítaná roční pravděpodobnost rozvoje
Fraktura	0,0098
Diabetes mellitus	0,0043
Katarakta	0,0014
Glaukom	0,0008
Závažná infekce	0,0035

účinkům lze pouze částečně předejít pulzním podáváním kortikosteroidů (Van Schaik et al., 2010). Vykalkulovaná roční pravděpodobnost rozvoje závažných nežádoucích účinků kortikosteroidů je uvedena v tabulce 1 (Blackhouse et al., 2010).

Osobní preference pacientů je zejména vzhledem k subjektivně nepříznivě vnímaným nežádoucím účinkům dlouhodobé léčby kortikosteroidů rovněž mírně ve prospěch IVIG. Určitý dyskomfort a omezení léčby IVIG přináší nutnost aplikace ve zdravotnickém zařízení, obvykle za hospitalizace. Nové možnosti v tomto směru přináší léčba subkutánně podaným imunoglobulinem (SCIG), kterou lze aplikovat v domácím prostředí, případně i během cestování, což zvyšuje komfort pacientů a snižuje náklady této léčby. Posledním faktorem, který však vyznívá jako silně limitující pro IVIG, je ekonomická náročnost léčby IVIG. Kanadská farmakoekonomická studie porovnávala na základě dostupných výsledků standardní 5letou léčbu IVIG a kortikosteroidy, nebrala však v úvahu možnost léčby SCIG (Blackhouse et al., 2010). Léčba IVIG přinesla benefit pro pacienta léčeného IVIG ve zlepšené kvalitě života,

který vyjádřený formou „Quality of Adjusted Life Years“ (QALY) dosáhl za 5 let hodnoty 0,177 QALY, avšak za cenu zvýšených nákladů ve výši 124 tisíc USD. V přepočtu by tedy 1 QALY u nemocných s CIPD léčených IVIG stál 687 tis. USD (12,5 mil. Kč), což je zřejmě cena, která není celospolečensky akceptovatelná. V České republice (ČR) bude cena QALY při léčbě CIPD pomocí IVIG o něco nižší, i když ne zásadně, protože cena IVIG v ČR odpovídá ceně ve vyspělých zemích a pouze ostatní náklady budou nižší. Přiměřená částka QALY v ČR, o které se v současnosti diskutuje, bude pravděpodobně mnohonásobně nižší.

Pokud se tyto údaje potvrdí, resp. se neobjeví nová data, zůstane zřejmě léčba IVIG rezervována pro nemocné, u kterých jsou kortikosteroidy neefektivní nebo kontraindikované. Jako léčbu 1. volby je vhodné IVIG zvážit u CIPD s převážně motorickou symptomatikou, u dětských pacientů, a dále u CIPD s akutním či subakutním začátkem. Je nutno ověřit přínos léčby SCIG, který by mohl být vhodný pro aktivní pacienty, kteří preferují nezávislost na nemocniční aplikaci, či u kterých je léčba IVIG komplikována závažnými nežádoucími účinky.

Literatura

1. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone and prednisone. *Brain* 1958; 81: 157–192.
2. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136–141.
3. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001797.
4. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. 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.
5. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIPD with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72: 1337–1344.
6. Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RDM, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006; 13: 326–332.
7. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkanen J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immuno-

globulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908.

8. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Amber Z, Piňha J, Veckovský 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.

9. Van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245–253.

10. Blackhouse G, Gaebel K, Xie F, et al. Cost-utility of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) compared with corticosteroids for the treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIPD) in Canada. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010; 8: 14.

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.
Neurologická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jbednarik@fnbrno.cz

