

Nepodceňujte oportunní infekce při léčbě roztroušené sklerózy

Na nedávném kongresu ECTRIMS 2016 v Londýně prezentoval v rámci satelitního sympozia společnosti Teva dr. Jean-Luc Murk z Universiteit Utrecht, Nizozemí, pohled mikrobiologa na vztah mezi dysfunkcí T buněk a oportunními nákazami a dotkl se toho, jak může suprese imunitního systému měnit klinickou prezentaci dobře známých chorob.

Dr. Murk se nejprve zmínil o patogenezi v časně fázi roztroušené sklerózy (RS). Jak prokázala práce Mahada et al (Lancet Neurology 2015), zánětlivý demyelinizační proces spouští kaskádu událostí, které vedou k neurodegeneraci a jsou umocňovány patogenními mechanismy asociovanými se stárnutím mozku a zátěží choroby. „Mezi klíčové prvky patří aktivace mikroglií, chronické oxidativní poškození, nárůst mitochondriálních změn v axonech a akumulace železa v mozku související s věkem,“ vysvětlil dr. Murk. Obzvláště důležité může být poškození mitochondriální funkce v neuronech. Tento proces vede k chronickému buněčnému stresu a iontové dysbalanci homeostázy, což má za následek axonální a neuronální smrt.

„Objev monoklonálních protilátek a unikátních terapeutických cílů u RS vyvolal poměrně velké nadšení, protože jejich efektivita vedla ke snížení míry relapsů či redukcí lézí a disability. Tento optimismus ale musí být mírněn hodnocením bezpečnostního profilu daných léků,“ konstatoval dr. Murk. Publikace Winthorpa et al (Annals of the Rheumatic Diseases 2015) poukázala na výskyt oportunních infekcí asociovaných s biologickou léčbou u imunitně zprostředkovaných zánětlivých onemocnění a vedla ke vzniku konsenzuálních doporučení pro hlášení infekcí během klinických studií a postmarketingové surveillance. V této souvislosti dr. Murk upozornil především na tuberkulózu, netuberkulózní mykobakteriální

onemocnění, nemoci způsobené polyomaviry, cytomegalovirem, herpetickými viry, reaktivací HBV, posttransplantační lymfoproliferativní poruchy či progresivní multifokální leukoencefalopatii.

Lze využít imunologické konsekvence léčby HIV i u RS?

Vliv selhání imunity dokumentoval dr. Murk mj. na příkladu lymfopenie u infekce HIV. Pokud koncentrace CD4⁺ buněk klesne pod určitou hranici, virové titry začnou rychle stoupat, zatímco imunitní aktivita strmě klesá. „Ztráta imunokompetence pak umožní oportunním parazitům – za normálních okolností benigním –, aby iniciovali vznik dalších a dalších nákaz, které se po nástupu HIV objevují v určité sekvenci a v čase jich přibývá. Jakmile dojde k rozvoji AIDS, někteří pacienti přežívají několik let, jiní, relativně zdraví, najednou podlehnou hlavní oportunní infekci,“ zdůraznil dr. Murk. Mezi běžné náklady vyskytující se u idiopatické CD4⁺ T lymfocytopenie patří především infekce kryptokokové, dále mykobakteriální, kandidové, VZV či HPV.

„Jaké poučení si tedy můžeme vzít pro nemocné s RS? Za prvé, že lymfocytopenie je asociována s oportunními infekcemi. Za druhé, že klinické studie jsou primárně navrženy s cílem vyhodnotit účinnost a ‚přímoú‘ bezpečnost léku a že v nich jsou nedostatečně zastoupeny osoby s neznámými rizikovými faktory pro vznik oportunních infekcí. A za třetí, že všechny oportunní náklady asociované s imunosupresivní terapií jsou rovněž pozorovány u pacientů s HIV,“ odpověděl dr. Murk. Infekce HIV podle něj může být dobrým prozatímním modelem předikce a hodnocení rizika rozvoje oportunních nákaz u nemocných s RS, dokud nebudou k dispozici robustní údaje u této choroby.

Jana Tlapáková
redakce AM Review

revidoval
doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Asi ne tak úplně, ale...

Léčba cílená na imunitní systém nevyhnutelně vede ke kompromitaci obranyschopnosti proti patogenům – problematické jsou především ty, které jsou spojeny s latentními či perzistentními infekcemi. Některé náklady se přitom mohou objevit pouze po dlouhodobé léčbě. V souvislosti s narušenou imunitou se projevy onemocnění mohou výrazně lišit. Při stratifikaci rizika může pomoci monitoring počtu lymfocytů. „Z pohledu mikrobiologa je tedy zapotřebí dalšího výzkumu a investic nutných pro odhalení mechanismů léčby cílených mimo imunitní systém,“ konstatoval dr. Murk.

V následné panelové diskusi neurolog prof. Patrick Vermersch z Université de Lille, Francie, který sympoziu předsedal, podotkl, že si není tak jist, zda je možné reprodukovat imunologické konsekvence léčby HIV a léčby RS. „U našich pacientů užíváme většinou léky s různým mechanismem účinku postupně za sebou a někdy víme jen o krátkodobých dopadech jednotlivých přípravků na imunitní systém, ale nevíme, jak působí dlouhodobě. Také nevíme, jaké jsou následky ‚multiple‘ terapie – neznáme totiž vliv předchozí léčby na tu, která bude následovat,“ dodal. Blízkou budoucnost RS vidí v léčích zaměřených na specifické ‚hráče‘ zánětu (např. mikrogliie či astrocyty), které by pravděpodobně mohly být bezpečné, protože nekompromitují imunitní systém globálně. Samozřejmě v kombinaci s přípravky, jež podporují remyelinizaci a jsou neuroprotektivní.