



Možnosti využití hematologické léčby u MG

Tomáš Kozák

*3. lékařská fakulta UK v Praze a FN Královské
Vinohrady*

Autoimunitní choroby (AID)

- Ehrlich a Morgenroth, 1901: “**horror autotoxicus**”
- Shoenfeld, 1999, “všechno je autoimunitního původu, pokud není potvrzen jiný mechanismus vzniku”.
- Witebského postuláty



Koncepce „Imunoablační léčby“

Teoretické předpoklady pro účinnost imunoablační terapie u AID

- T i B lymfocyty jsou vysoce *chemo/radio – sensitivní* (alkylační látky) + nositelé *spec. znaků (CD)*
- Rekonstituce CD4+ buněk po vysokodávkované chemo/radioterapii je velmi pomalá
- U zvířecích modelů má charakter opakované ontogeneze, efektivní jak alo-, tak auto HSCT
- Efekt alo- i auto HSCT* u pacientů s hematol. malignitou a AID (RA, RS, MG, SLE, Crohnova choroba apod.)

*HSCT: transplantace krvetvorných buněk po vysokodávkované chemo/radioterapii

Navození remise AID po SCT pro malignitu nebo aplastickou anémii

Revmatoidní artritida

Crohnova choroba

Psoriasis

SLE

Roztroušená skleróza

Autoimunitní
thyreoditida

Eosinofilní fasciitis

Sjögrenův syndrom

IDDM

Ulcerózní kolitida

Dermatitis herp. Duhring

Autoim. hepatitis

Vasculitis

Myasthenia gravis

Bechtěrevova choroba

AIHA

FVIII - inhibitor

Imunoablační terapie

```
graph TD; A[Imunoablační terapie] --> B[S podporou hematopoetických krvinek]; A --> C[Bez podpory hematopoetických krvinek]; B --> D[Myeloablační terapie]; D --> E[HD chemo/radio + Autologní HSCT (Alogenní HSCT)]; C --> F[Vlastní imunoablační terapie]; F --> G[Obvykle HD cyklofosfamid];
```

S podporou
hematopoetických
krvetvorných (kmenových
buněk)

=

Myeloablační terapie

=

HD chemo/radio + Autologní
HSCT (Alogenní HSCT)

Bez podpory
hematopoetických
krvetvorných (kmenových
buněk)

=

**Vlastní imunoablační
terapie**

=

Obvykle HD **cyklofosfamid**

HD cyklofosfamid (HiCy)

7g/m² nebo 200mg/kg i.v.

Obvykle: 50mg/kg i.v. D1 - 4

HD cyklofosfamid (HiCy)

7g/m² nebo 200mg/kg i.v.

Obvykle: 50mg/kg i.v. D1 - 4

+

- nízká toxicita pro kmenové bb.
- lymfolytická aktivita stoupající s dávkou

aldehyddehydrogenáza

4-OH Cy

aldofosfamid

Cy

HD cyklofosfamid (HiCy)

7g/m² nebo 200mg/kg i.v.

Obvykle: 50mg/kg i.v. D1 - 4

+

- nízká toxicita pro kmenové bb.
- lymfolytická aktivita stoupající s dávkou

aldehyddehydrogenáza

4-OH Cy

aldofosfamid

Cy

-

- akutní toxicita: hemato-, kardio-, uro- (hemorrh. cystitis), alopecie, SIADH
- dlouhodobá toxicita: sterilita, akutní leukémie, MDS

HD cyklofosfamid v léčbě MG u lidí

- dosud publikovány anekdotické případy a 2 malé soubory (8 a 3 pacienti)

- Dávka cyklofosfamidů: 4 x 50mg/m² i.v.

*8 pacientů (2 AchR Ab negativní)



Významná odpověď u 7 pacientů

3 pacienti téměř bez léčby (5-10mg PDN/D)

4 pacienti začali dobře odpovídat na IS terapii

1 pacient: minimální odpověď

HD cyklofosamid v léčbě MG u lidí II

Předpoklady

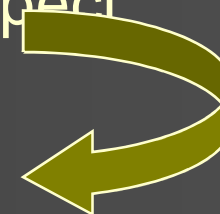
1. Možnost izolace s filtrací vzduchu (HEPA)
2. Pracoviště zkušené v podpůrné hematologické péči

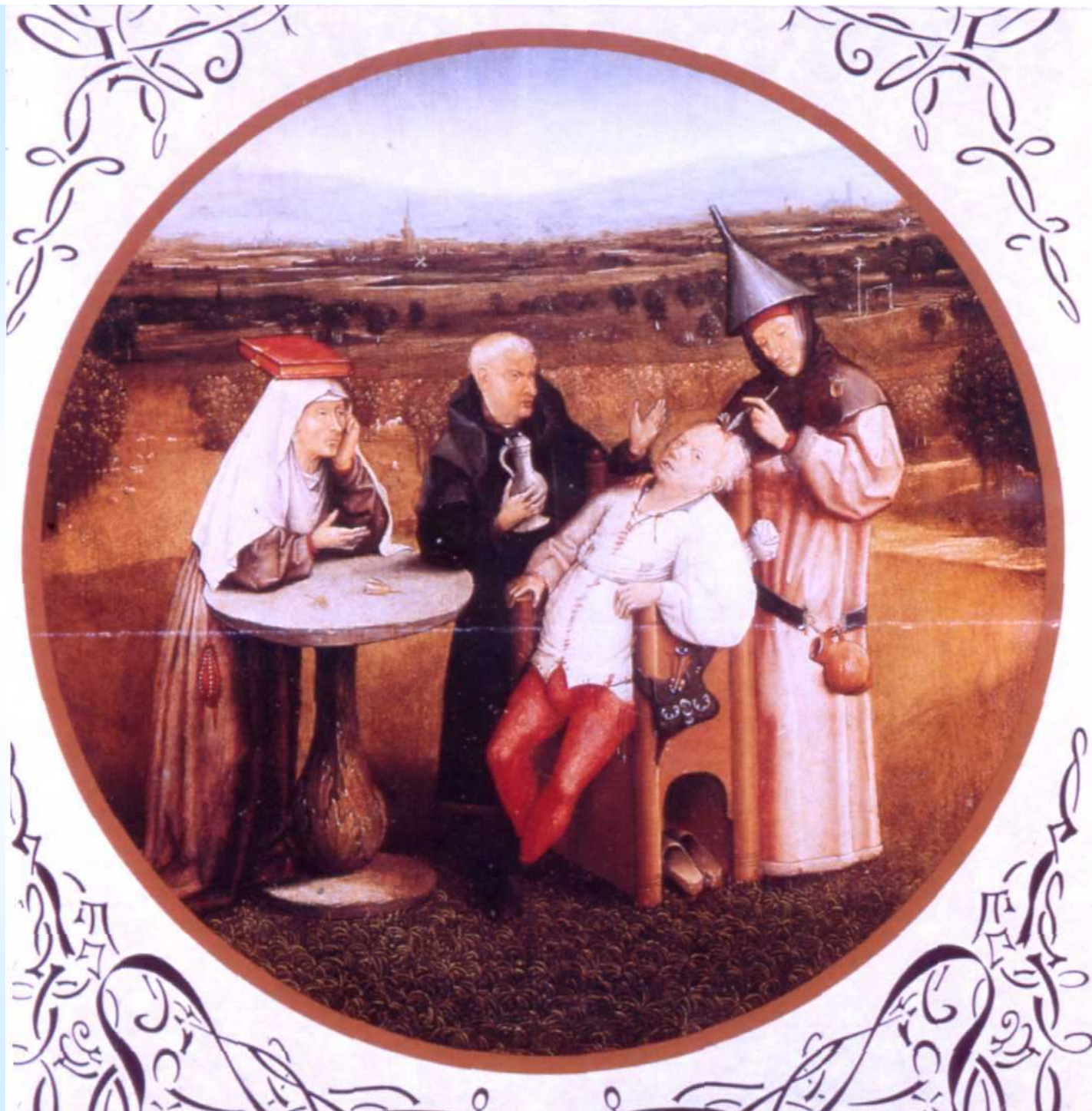
G - CSF

ATB

Antimykotika

Krevní přípravky



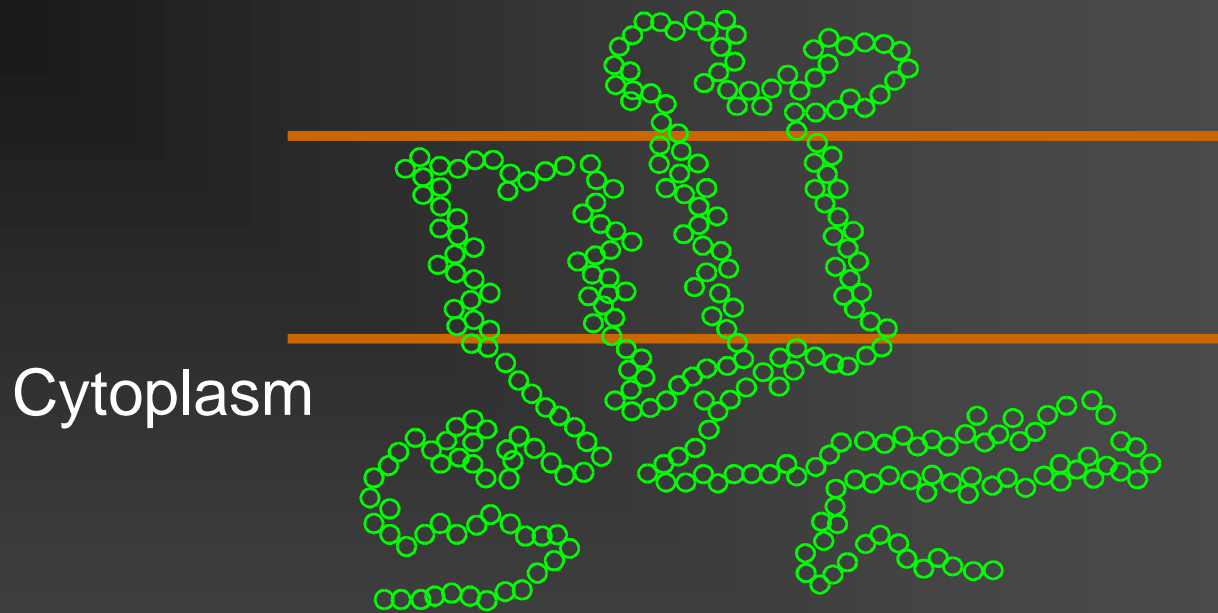


Rituximab (anti-CD20) v léčbě MG

Předpoklady

1. Více cílená léčba: selektivní suprese paměťových B lymfocytů a prokazatelné snížení produkce protilátek
2. Nízká toxicita a možnost opakování terapie
3. Velká zkušenost s touto látkou, zejména hematologických pracovišť
4. Kromě CD20+ hematologických malignit (lymfomů a CLL) efekt u autoimunitních chorob: RA, AIHA, ITP

Antigen CD20

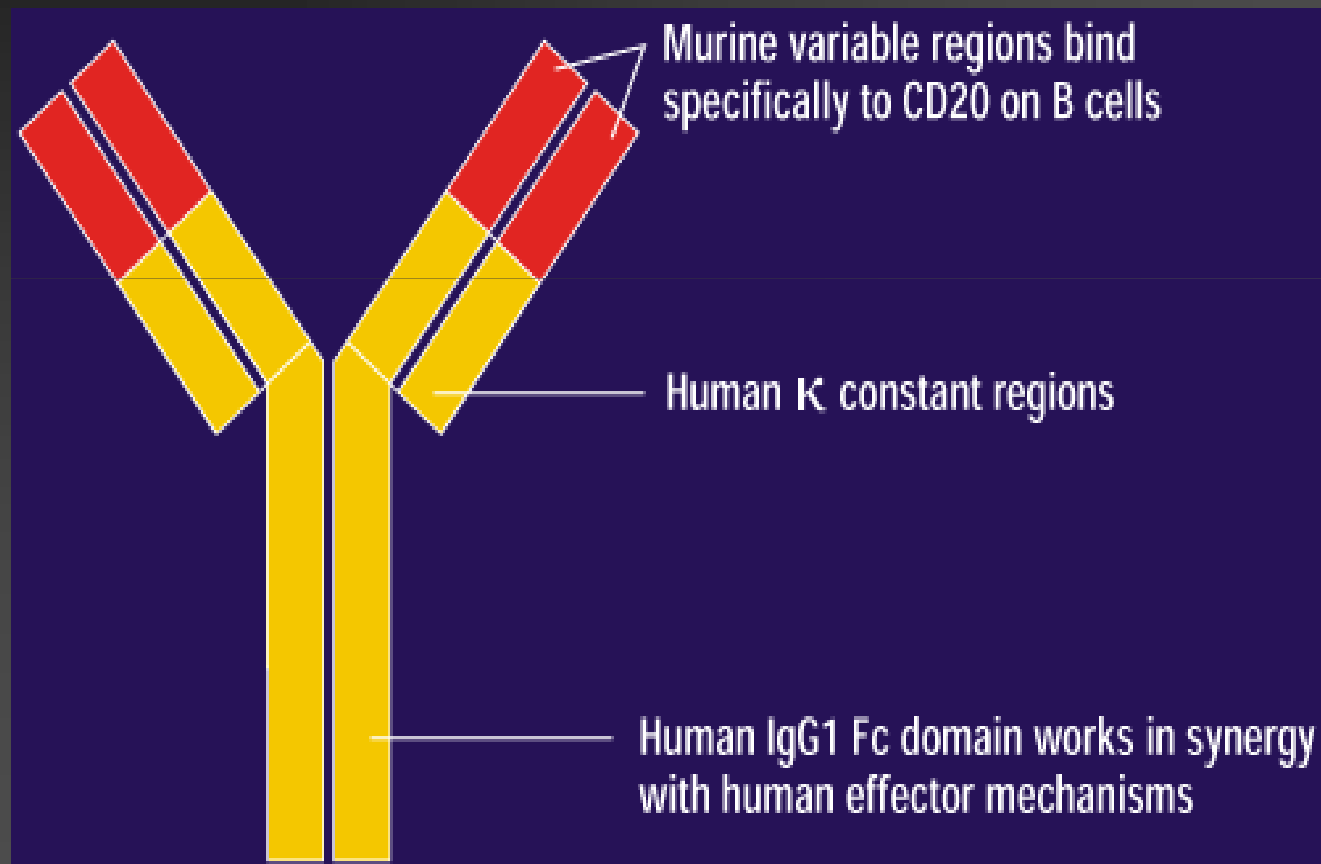


- Hydrofóbní fosfoprotein, ~35kd, 167 AMK
- je přítomen u 93% B-NHL
- Funkce: Ca kanál → ovlivnění buněčného cyklu
- *Není* přítomen na časných prekursorech lymfocytů (pro-B, na plazmatických buňkách a na buňkách nelymfatických tkání

LC1

Ref. Einfeld, D.A. 7(3) EMBO Journal 711 (1988)

Rituximab (anti-CD20): struktura



Mechanismus účinku

- ADCC: Na protilátkách závislá buněčná toxicita
- Komplementem zprostředkovaná cytotoxicita
- Indukce apoptózy
- Radiomimetický účinek + přímý cytotoxický účinek (konjugované protilátky)

Rituximab u MG

- Standardní dávka v hematologii: 375mg/m² x 4 i.v. (á 1 týden)
- „Standardní“ dávka v neurologii není známa

Anekdotické zmínky v literatuře

Obvykle: 375mg/m² x 4 ± např.

375mg/m² á 10 týdnů nebo

opak. 375mg/m² x 4 po 6 měsících

**Popsán efekt také u AchR Ab negat. MG, pokles protilátek
MuSK**

ALE: popsán efekt HD Cy u pacienta refrakterního na Rituximab!

Rituximab u MG, toxicita

1. Akutní: „infusion related“: febrilie, třesavka, urtika, až anafylaxe.
 2. Středně – dlouhodobé: možnost reaktivace viru hepatitidy (HBV), pokles IgG, častější respirační infekce.
-



Děkuji za pozornost

