

# 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<sup>+</sup> 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 náказы vyskytující se u idiopatické CD4<sup>+</sup> 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 náказы 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 náказы za přítomnosti 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.