

Doposud nebyla publikována žádná práce shrnující výskyt nežádoucích účinků u pacientů s TEN. U těchto pacientů může být navíc celá řada stavů jen těžce identifikovatelná (horečka, tachykardie, hypotenze nebo kožní vyrážka). U TEN pacientů může být také vyšší riziko rozvoje akutního renálního selhání zejména při rozvoji septických komplikací, tzv. „capillary-leak“ syndromu a neadekvátní tekutinové resuscitaci nebo vyšší riziko plicních komplikací v závislosti na tíži poškození endotelu dýchacích cest. Navíc tito pacienti mohou mít také vyšší pohotovost k rozvoji tromboembolických komplikací. Podávání IVIg toto riziko zvyšuje.

IVIg v terapii TEN

V terapii pacientů s TEN se používá výhradně intravenózní podávání imunoglobulinů. Viard et al. dokumentoval v roce 1998 jako první efektivitu IVIg u pacientů s TEN (37). Použití IVIg v terapii pacientů s TEN má své logické zdůvodnění. Kompetitivní vazbou na FasR znemožňuje indukci apoptózy právě navázáním FasL. Otázka, která není dodnes dořešena, je, jaká koncentrace IVIg a v jakém schématu by měla být pacientům s TEN aplikována. Pacienti ve většině studií obdrželi od 0,2–0,75 g/kg za den (po dobu 3–5 dní). Nejsou ovšem výjimkou ani studie, ve kterých pacienti obdrželi až 4 g/kg t. hm. za den (38).

I přestože koncem 90. let minulého století vzbudila tato terapie velikou euforii, v následných studiích a meta-analýzách jednoznačně nepotvrdili efektivitu tohoto léčebného konceptu. Hlavním problémem je, že řada studií, v nichž pacienti dostali IVIg, je velmi těžko srovnatelná, a to kvůli rozdílným terapeutickým protokolům. Navíc se uvádí, že terapie IVIg nepřináší žádný signifikantní význam v redukci letality pacientů s TEN. V tab. 3 jsou shrnuty nejdůležitější studie zaměřené na efektivitu podání IVIg v terapii pacientů s TEN (ev. SJS a overlap TEN syndromem) za posledních 22 let. Kumulativní analýza těchto studií dle geografické příslušnosti studované populace je uvedena na obr. 5 (37–69).

Jedna z poměrně recentních prací, která se zabývá metaanalýzou dat různých konceptů systémové imunomodulace u pacientů se SJS a TEN byla publikována v roce 2017 (70). Tato metaanalýza zahrnuje celkem 96 randomizovaných a nerandomizovaných studií s celkovým počtem 3248 pacientů. Z výsledků této studie vyplývá, že z pohledu imunomodulační terapie je nadějně systémové podání kortikosteroidů

Tab. 3. Přehled studií zaměřených na efektivitu podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou (TEN), ev. Stevens-Johnsonovým syndromem (SJS) a overlap TEN syndromem

Citace	Rok*	Počet pacientů	Detaily IVIg protokolu	Efektivita
Viard et al. (37)	1998	10 (TEN)	0,2–0,75 g/kg (4 dny)	ANO
Stella et al. (39)	2001	9 (SJS, overlap, TEN)	0,6–0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Tristani-Firouzi et al. (40)	2002	8 (TEN)	0,5–0,75 g/kg (4–7 dní)	ANO
Bachot et al. (41)	2003	34 (SJS, overlap, TEN)	2 g/kg (2 dny)	NE
Campione et al. (42)	2003	10 (overlap, TEN)	400 mg/kg (5 dny)	ANO
Trent et al. (43)	2003	16 (overlap, TEN)	0,4–1,0 g/kg (4 dny)	ANO
Prins et al. (44)	2003	48 (overlap, TEN)	0,2–2,9 g/kg (1–5 dní)	ANO
Al-Mutairi et al. (45)	2004	12 (TEN)	0,5–1,0 g/kg (4v5 dní)	ANO
Brown et al. (46)	2004	24 (TEN)	0,4 g/kg (4 dny)	NE
Shortt et al. (47)	2004	16 (overlap)	0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Kim et al. (48)	2005	14 (TEN)	1,6–2,0 g/kg (NS)	ANO
Lissia et al. (49)	2005	5 (TEN)	2,25 g/kg (6 dní)	ANO
Mangla et al. (50)	2005	10 (TEN)	0,05–0,1 g/kg (5 dní)	ANO
Tan et al. (51)	2005	12 (overlap, TEN)	1,5–2,0 g/kg (NS)	ANO
Yeung et al. (52)	2005	6 (SJS, overlap, TEN)	1 g/kg (3 dny)	NE
Yip et al. (53)	2005	10 (TEN)	2 g/kg (2 dny)	NE
Imahara et al. (54)	2006	41 (TEN)	NS	NE
Paquet et al. (55)	2006	6 (TEN)	1 g/kg (3 dny)	ANO
Gravante et al. (56)	2007	17 (SJS, overlap, TEN)	0,4 g/kg (5 dny)	NE
Stella et al. (57)	2007	23 (SJS, overlap, TEN)	0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Cartotto et al. (58)	2008	61 (SJS, overlap, TEN)	0,7 g/kg (4 dny)	NE
Dorafshar et al. (59)	2008	17 (TEN)	NS	NE
Schneck et al. (60)	2008	35 (SJS, overlap, TEN)	1,9 g/kg (1–7 dní)	NE
Rajaratnam et al. (61)	2010	15 (TEN)	0,4–1,0 g/kg (1–7 dní)	ANO
Atzori et al. (62)	2012	15 (SJS, overlap, TEN)	2 g/kg (NS)	ANO
Firoz et al. (38)	2012	23 (TEN)	4 g/kg (3 dny)	NE
Zhu et al. (63)	2012	39 (TEN)	2 g/kg (5 dny)	ANO
Jagadeesan et al. (64)	2013	18 (TEN)	0,2–0,5 g/kg kumulativně	ANO
Lee et al. (65)	2013	64 (overlap, TEN)	0,62 ± 0,24 g/kg (4 dny)	NE
Aihara et al. (66)	2015	8 (SJS, TEN)	0,4 g/kg (5 dny)	ANO
Lalosevic et al. (67)	2015	6 (TEN)	2 g/kg (2-5 dní)	NE
Yang et al. (68)	2019	156 (SJS, overlap, TEN)	0,4 g/kg (5 dní)	NS
Krajewski et al. (69)	2019	21 (TEN)	0,5–1,0 g/kg (NS)	NE

* rok publikace studie

nebo cyklosporinu A. V případě kortikosteroidů se jedná o poměrně zajímavé zjištění, protože jejich podání je dnes všeobecně nedoporučováno. Naopak podání IVIg nebylo doprovázeno zvýšením přežíváním pacientů. Sami autoři přesto udávají několik zásadních limitací studie, řada z nich je diskutována v následujícím textu.

Potenciální důvody nejednoznačných výsledků hodnotících efektivitu IVIg u pacientů s TEN

Jak je patrné z tab. 3 a obr. 5, zhodnocení efektivitu IVIg u pacientů s TEN (overlap TEN, SJS) není jednoznačné. Otázkou stále zůstává: Co je důvodem diskrepance výsledků studií zaměřených na hodnocení efektivitu IVIg terapie u pacientů s TEN? Potenciálních odpovědí s možným vysvětlením se nabízí hned několik:

- Jedná se o velmi malé skupiny pacientů a většinou monocentrické studie.
- U většiny studií se jednalo o retrospektivní design.
- U řady studií nebylo specifikováno, jakým způsobem probíhala diagnostika syndromu (chybí data, jestli byla diagnostika pouze podle klinické symptomatologie, nebo byla také provedena histopatologická konfirmace, která je nezbytná pro určení definitivní diagnózy).
- Ve většině studií jsou zahrnuti nejen pacienti s TEN, ale také pacienti s diagnózou SJS, ev. overlap TEN syndromu, kteří mají obecně lepší prognózu, a jejich počet byl variabilní.
- Ve studiích se vyskytují heterogenní kohorty pacientů – děti, dospělí nebo všechny věkové skupiny.
- Je zaznamenána výrazná variabilita v dávkovacím schématu IVIg (koncentrace IVIg