

doi: 10.14735/amcsnn2019490

# Refrakterní myasthenia gravis – klinická charakteristika a možnosti biologické léčby

## Refractory myasthenia gravis – clinical characteristics and possibilities of biological treatment

### Souhrn

Refrakterní myasthenia gravis představuje i v éře výrazného pokroku v diagnostice a terapii této autoimunitní choroby závažný medicínský i socioekonomický problém. Článek se věnuje imunopatogenezi myasthenia gravis, charakteristice onemocnění, klinickým souvislostem z hlediska rizikových skupin pacientů, kvantifikaci neurologického deficitu a léčebným možnostem zaměřeným na biologickou léčbu.

### Abstrakt

Refractory myasthenia gravis, despite significant advances in the diagnosis and therapy of this autoimmune disease, is an important medical and socioeconomic problem. The article deals with the immunopathogenesis of myasthenia gravis, the characteristics of the disease, the clinical context in terms of risk groups of patients, the quantification of neurological deficits and the treatment options aimed at biological therapy.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

### J. Piřha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

<sup>2</sup> MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení, KZ a.s. – Nemocnice Teplice o.z.



MUDr. Jiř Piřha

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha  
Kateřinská 468/30  
120 00 Praha  
e-mail: pithaj@seznam.cz

Přijato k recenzi: 9. 5. 2019

Přijato do tisku: 13. 8. 2019

### Klíčová slova

myasthenia gravis – MuSK – refrakterní forma – klinická charakteristika – biologická léčba

### Key words

myasthenia gravis – MuSK – refractory form – clinical characteristics – biological therapy

### Úvod

Myasthenia gravis (MG) – myasthenie je chronické heterogenní autoimunitní onemocnění zprostředkované protilátkami, které blokují nervosvalový přenos. Protilátky jsou naměřeny proti receptorům a proteinům v oblasti postsynaptické membrány nervosvalové ploténky [1–3]. Zásadní roli má v imunopatogenezi MG porucha T a B lymfocytů s dysfunkcí T regulujících buněk [4]. MG lze klasifikovat na základě průkazu pato-

logických protilátek. U 80–85 % nemocných lze prokázat protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Vazba těchto protilátek k faktorům komplementu indukuje tvorbu membrány atakujícího komplexu, který destruuje postsynaptickou membránu a snižuje počet funkčních AChR [5–7]. U cca 5 % pacientů se nalézají protilátky proti svaluově specifické tyrozin kináze (muscle-specific tyrosine kinase; MuSK), která je nezbytná pro shlukování AChR, což je podmínkou nor-

málního nervosvalového přenosu [8]. Ve 2–3 % případů lze prokázat protilátky proti nízkodenzitnímu lipoproteinovému receptoru 4 (low-density lipoprotein receptor related protein 4; LRP4), který je receptorem pro agrin a tvoří komplex s MuSK [9]. Protilátky proti titinu jsou často přítomny u MG asociované s tymomem nebo u pacientů vyššího věku. Byly referovány i některé další protilátky (proti agrinu, kolagenu Q, cortactinu, Kv1.4) a další, u nichž nelze s jistotou sou-

Tab. 1. Nejčastěji používané charakteristiky refrakterní myasthenia gravis. Převzato z Mantegazza et al [25].

Definice	Charakteristika
selhání adekvátní reakce na standardní léčbu	nedostatečná terapeutická odezva (přetrvávající střední až těžká svalová slabost) při maximální bezpečné dávce kortikosteroidů a alespoň jednom IS s adekvátní dávkou a trváním léčby, s dostatečnou symptomatickou léčbou
nemožnost snížit dávky IS bez manifestace klinického relapsu nebo nutnost pokračovat v „záchranné terapii“ (IVIg nebo VPF/IA)	možná dostatečná počáteční reakce na IS, trvání léčby však musí být omezeno vzhledem k riziku manifestace těžkých nežádoucích účinků spojených s jejich užíváním (zejména v případě kortikosteroidů)
závažné nebo netolerovatelné nežádoucí účinky IS nebo symptomatické terapie	léčebná intolerance, nemožnost účinné léčby konvenčními IS nebo symptomatickými léky
komorbidity, omezující nasazení konvenční terapie	léčebná intolerance
časté recidivující myastenické krize i při užívání konvenčních IS a symptomatik	život ohrožující stavy charakterizované respirační nebo bulbární slabostí nebo ochrnutím, vyžadujícím naléhavou hospitalizaci

IA – imunoadsorpcce; IS – imunosupresiva; IVIG – intravenózní imunoglobulin; VPF – výměnná plazmaferéza

dit na jejich imunopatogenetický efekt [10]. U cca 15 % pacientů nelze prokázat žádné protilátky (seronegativní MG). Dle histologických nálezů tymu lze u MG pozorovat folikulární hyperplazii, atrofii nebo tymom [11]. Forma juvenilní (prepubertální, pubertální nebo postpubertální) nebo adultní (s časným vznikem do 50 let nebo s pozdní manifestací) je rozlišována v závislosti na věku manifestace. Dle rozsahu postižení lze diferencovat oční nebo generalizovanou MG [6].

Onemocnění je charakterizované kolísající svalovou slabostí a unavitelností. Příznaky MG se mohou projevovat poruchou řeči, obtížným polykáním nebo žvýkáním, dušností, ptózou a/nebo diplopií a slabostí končetin, což má značný vliv na kvalitu života [12,13]. V posledních 50 letech došlo ke zlepšení přesné a rychlé diagnostiky onemocnění, ale i k zavedení moderních a efektivních léčebných postupů. Léčbou první volby jsou inhibitory cholinesterázy, nejčastěji pyridostigmin. V případě progresu onemocnění nebo manifestace slabosti orofaryngeálních nebo respiračních svalů je doporučeno nasazení kortikosteroidů, většinou v kombinaci s imunosupresivou (IS), nejčastěji s azatioprinem, cyklosporinem nebo mykofenolát mofetylem. Tymektomie se provádí u MG s časnou manifestací nebo u MG asociované s tymomem spolu s jeho exstirpací. „Záchrannou léčbou“, indikovanou u myastenické krize nebo rizika jejího rozvoje, je léčba pomocí intravenózního imunoglobulinu (IVIg) případně výměnné plazmaferézy (VPF) či imunoadsorpcce (IA) [14]. Grob et al studovali v letech 1940–2000 epidemiologické údaje 1 976 pacientů s MG. Úmrtnost se v období mezi 30. lety minulého století do roku

1955 snížila ze 70 na 30 %. V recentní analýze 677 pacientů se úmrtnost na komplikace související s MG pohybovala kolem 2 %. Během stejného období se odhadovaná prevalence MG zvýšila 10x, z 1/200 000 na 1/17 000 [15]. Incidence se pohybuje dle dat z let 1950–2007 mezi 1,7–21,3 případů na milion [16].

Přes zdokonalení léčebných strategií a zlepšení prognózy onemocnění se u části pacientů nedaří navodit dlouhodobou klinickou remisi [17,18]. Zhruba 10–20 % pacientů je refrakterních na standardní léčbu v rámci heterogenního klinického průběhu, protilátkového profilu, přítomnosti komorbidit apod. Zároveň se nabízejí nové terapeutické možnosti, které mohou tyto refrakterní formy onemocnění příznivě ovlivnit, zejména v souvislosti s rozvojem biologické léčby [19–21].

### Definice refrakterní myasthenie

V současné době není k dispozici jednotná definice refrakterní MG (rMG), liší se dle různých literárních zdrojů [18,22–24]. O sjednocení různých charakteristik se pokusili Mantegazza s Antozzim, jak je patrné z tab. 1 [25].

### Klinické faktory u refrakterní myasthenie

Longitudinální studie se ukázaly jako nevhodnější pro identifikaci faktorů, které jsou výrazně asociované s rMG. Sush et al analyzovali během 8 let data u 128 pacientů. Celkem 19 z nich (14,8 %) bylo klasifikovaných jako refrakterní. Tito nemocní byli v období iniciálních příznaků výrazně mladší (medián 36 let) proti nerefrakterním (medián 60 let). Bylo zřejmé vyšší zastoupení žen (74 vs. 47 %) přičemž byl zohledněn fakt bimo-

dálního věkového rozložení u MG. Protilátkový profil byl k dispozici u 115 nemocných, z čehož 47 % pacientů s rMG bylo MuSK pozitivních. Bylo též zjištěno, že nemocní s rMG měli vyšší pravděpodobnost výskytu tymomu (45 proti 14 % bez tymomu) [23].

Několik studií ukázalo, že myastenické krize a časté exacerbace jsou častější u pacientů s rMG než u těch, jejichž onemocnění je pod kontrolou [26,27]. Retrospektivní multicentrická studie ukázala, že 13 pacientů s rMG absolvovalo celkem 10 pobytů na jednotce intenzivní péče během jednoho roku oproti sedmi pacientům, u nich bylo onemocnění pod kontrolou [26]. V další retrospektivní analýze bylo zjištěno, že 13 pacientů s rMG uvedlo 44 závažných exacerbací, které významně ovlivňovaly jejich denní aktivity [28]. Potenciál ekonomického dopadu nákladů vynaložených na léčbu pacientů v kritických stavech je zřejmý.

Výskyt obstrukční spánkové apnoe je vyšší u pacientů s MG než u běžné populace. Bylo prokázáno, že poruchy spánku korelují s obtížným dosažením klinické remise a vyšší prevalence u pacientů s rMG [29,30]. Probíhající onemocnění může zasahovat do pracovní schopnosti, protože po krátkém časovém limitu dochází v řadě případů k akcentaci svalové slabosti a unavitelnosti, což omezuje nezávislost a flexibilitu nemocného. Japonská studie z roku 2005 prokázala významnou pozitivní korelaci mezi rMG a ztrátou zaměstnání s následným finančním dopadem na pacienta a jeho rodinu [31].

### Klasifikace a škály myasthenie

Klasifikace a škály MG byly vyvíjeny zejména pro účely klinických studií (vstupní kritéria,

Tab. 2. Postintervenční status podle Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Převzato z Jaretzki et al [33].

Dosažený stav	
kompletní stabilní remise	Pacient neměl po dobu nejméně 1 roku žádné symptomy nebo známky MG a nebyl v té době léčen pro MG. Při pečlivém vyšetření není patrná slabost žádného svalu. Izolovaná slabost uzávěru očních víček je přijatelná.
farmakologická remise	Stejná kritéria jako pro CSR s výjimkou toho, že pacient pokračuje v nějaké formě léčby MG. Pacienti užívající inhibitory cholinesterázy jsou z této kategorie vyloučeni, protože jejich užívání naznačuje přítomnost slabosti.
minimální manifestace	Pacient nemá žádné symptomy funkčního omezení, ale má určitou slabost vyšetření některých svalů. Tato třída připouští, že někteří pacienti, kteří jinak splňují definici CSR nebo PR mají slabost, která je zjistitelná pouze podrobným klinickým vyšetřením.
MM-0	Pacient nebyl léčen po dobu nejméně 1 roku.
MM-1	Pacient nadále dostává nějakou formu imunosuprese, ale ne inhibitory cholinesterázy nebo jinou symptomatickou terapii.
MM-2	Pacient užívá pouze nízké dávky inhibitorů cholinesterázy (<120 mg pyridostigminu/den) nejméně 1 rok.
MM-3	Pacient užívá inhibitory cholinesterázy nebo jinou symptomatickou léčbu a jakékoli imunosupresivum během posledního roku.
Změna stavu	
zlepšení (Improved-I)	Podstatný pokles klinických projevů před léčbou nebo trvalé podstatné snížení léčiv MG. V prospektivních studiích by stav měl být definován jako specifické snížení skóre QMG.
nezměněno (Unchanged-U)	Žádná podstatná změna v klinických projevech před léčbou nebo redukcí léčiv MG. V prospektivních studiích by stav měl být definován jako stav bez změny skóre QMG.
zhoršení (Worse-W)	Podstatné zvýšení klinických projevů před léčbou nebo podstatné zvýšení dávek léků. V prospektivních studiích by stav měl být definován jako zvýšení skóre QMG.
exacerbace (Exacerbation-E)	Pacienti, kteří splnili kritéria CSR, PR nebo MM, ale následně se vyvinul klinický stav, který je horší než definovaný těmito kritérii.
úmrtí na MG (Died of MG-D)	Pacienti, kteří zemřeli na MG, komplikace léčby MG, nebo do 30 dnů po tymektomii.

CSR – kompletní stabilní remise; MG – myasthenia gravis; MM – minimální manifestace; PR – farmakologická remise; QMG – kvantitativní myasthenické skóre

vyhodnocení léčby), některé z nich lze využít i v běžné klinické praxi [32].

### MGFA klinická klasifikace

MGFA klinická klasifikace (Myasthenia Gravis Foundation of America; MGFA) kategorizuje MG retrospektivně (dle nejhoršího pozorovaného stavu) do 5 tříd dle stupně svalové slabosti [33]. I. třída odpovídá postižení extraokulárních svalů, V. třída intubaci pro myasthenickou krizi. II.–IV. třída hodnotí lehkou, střední až těžkou slabost buď převážně pleťového svalstva (podtřída „a“) nebo orofaryngeálního svalstva (podtřída „b“). Pacienti s rMG mívají klasifikaci MGFA III–V [34].

### Kvantitativní skóre MG

Kvantitativní skóre MG (Quantitative MG score; QMG) se používá k hodnocení závažnosti onemocnění. Obsahuje 13 položek, které kvantitativně vyjadřují objektivní slabost nebo unavitelnost různých svalových skupin. Skóre se pohybuje mezi 0–39 body [35].

### MG škála denních aktivit

MG škála denních aktivit (MG Activities of Daily Living; MG-ADL) je subjektivní dotazník, hodnotící 8 otázkami běžné denní činnosti od 0 do 3 stupňů. Celkové skóre je v rozmezí 0–24 [36].

### Manuální svalový test

Manuální svalový test (Manual Muscle Test; MG-MMT) kvantifikuje sílu 12 svalových skupin dle stupně odporu pacienta, který vyvine proti vyšetřujícímu. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 120 [37].

### Kompozitní škála

Kompozitní škála (Myasthenia Gravis Composite; MGC) je 10bodový nástroj obsahující složky skóre QMG, MG-ADL a MMT, které pokrývají nejčastěji postižené svalové skupiny MG [38]. Jedná se o vážené skórování jednotlivých položek, z nich některé spočívají v subjektivním, jiné v objektivním vyhodnocení. Hodnoty skóre mohou být v rozmezí 0–50. MGC byla validována do češtiny [39].

### Dotazník kvality života

Dotazník kvality života (Myasthenia Gravis Quality of Life 15; MG-QOL15) hodnotí fyzický, psychický a sociální vliv MG na život pacienta [40]. Je publikována česká validovaná verze [41].

### MGFA postintervenční stav

MGFA postintervenční stav (MGFA Post-intervention Status; MGFA-PIS) se používá k vyhodnocení efektu terapie v klinických studiích. Je uveden v tab. 2 [33].

### Léčebné možnosti

Terapeutické možnosti rMG byly donedávna omezené. Léčebný potenciál má chronické podávání IVIG, opakované cykly VPF nebo IA, výjimečně i vysokodávkovaná aplikace cyklofosfamidů nebo nemyeloablativní transplantace hematopoetických kmenových buněk [42,43]. Biologická terapie byla do léčebného arzenálu zařazena teprve v roce 2018, kdy byl registrován první lék v indikaci generalizované rMG. Další léky se

používají buď off label, u jiných budou v dohledné době zahájeny studie fáze III, u některých probíhá fáze II nebo jsou v preklinickém ověřování bezpečnosti a účinnosti [44].

### Rituximab

Rituximab (RTX) je chimérická (myší-lidská) monoklonální protilátka proti antigenu CD20, což je neglykolyzovaný fosfoprotein. Mezi mechanismy účinku patří cytotoxická reakce vyvolaná aktivací komplementu protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita, tedy aktivace na protilátce dependentních cytotoxických buněk (aktivace receptoru Fc na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk). Přímá vazba RTX na antigen CD20, který kontroluje vápníkový kanál v průběhu buněčného cyklu, vyvolává apoptózu, jejímž konečným výsledkem je smrt B lymfocytů [45]. Mezi schválené léčebné indikace patří ne Hodgkinovy lymfomy, chronická lymfocytární leukemie, granulomatóza s polyangiitidou a revmatoidní artritida.

U MG bylo prvně referováno podání RTX u 9letého dítěte v roce 2003 [46]. Kromě kazistik byly publikovány 2 systematické přehledy a několik malých nekontrolovaných studií. První sumarizovaný přehled v rámci metaanalýzy 15 observačních studií byl publikován v roce 2005. Ve skupině 168 nemocných byla referována příznivá léčebná odpověď na RTX u 83,9 % pacientů, z nichž většina měla rMG. Nežádoucí účinky byly pozorovány u 4,2 % nemocných (4 pacienti měli infekční komplikace, 2 měli protražovanou depleci B buněk a jeden srdeční selhání po 3. infuzi RTX) [47]. Další přehled, analyzující 47 prací obsahujících 169 pacientů uvádí, že po léčbě RTX dosáhlo dle PIS 44 % pacientů stavu minimální manifestace (MM) a 27 % dospělo do kompletní stabilní remise (complete stable remission; CSR) nebo farmakologické remise (pharmacological remission; PR) ve srovnání s placebem. Statisticky významně větší podíl nemocných dosáhl těchto výsledků ve skupině subjektů s protilátkami proti MuSK ( $p < 0,001$ ). Prediktory příznivé léčebné odpovědi byly přítomnost protilátek proti MuSK a mladší věk. U pacientů s dostupnými údaji o bezpečnosti byly nežádoucí účinky hlášeny u 14 % pacientů. Šlo o agranulocytózu a pneumonii, bronchitidu, dušnost, infarkt myokardu, zimnici, cukrovku, arteriální hypertenzi, exantém, svědění, reakci na perorální herpes zoster a spondylo-discitidu [48]. Jedna z nejobsáhlejších je recentní retrospektivní rakouská studie, která analyzovala 56 pacientů. Celkem 69,6 %

z nich mělo protilátky proti AChR, 25 % proti MuSK. Tři měsíce po léčbě RTX byla u 26,4 % pacientů navozena klinická remise. Při posledním sledování (medián 20 měsíců) byla remise přítomna u 42,9 % pacientů a dalších 25 % mělo minimální projevy. Remise byla častější u pacientů s protilátkami proti MuSK oproti pacientům s protilátkami proti AChR (71,4 vs. 35,9 %;  $p = 0,022$ ). Léčba RTX byla bezpečná. Přítomnost protilátek proti MuSK nezávisle předpovídala remisi po RTX [49].

V off label indikaci rMG existuje „hematologické“ či „revmatologické“ léčebné schéma. V prvním případě se podává 375 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu ve 4týdenních cyklech a tato dávka se opakuje po 26 týdnech. Je možné i podání 1 000 mg RTX s opakováním po 14 dnech. Efekt léčby se pak vyhodnocuje po 26 týdnech s případným opakováním léčebné aplikace. Ze studie, která ověřovala nejoptimálnější způsob dávkování RTX, vyplývalo, že nejefektivnější léčbou je podávání v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> / 4 týdny a pak 2x po měsíci (protokol 4 + 2) [50]. Na otázku trvání léčebného podání RTX se snažila odpovědět menší retrospektivní studie. U 16 pacientů bylo klinické zlepšení pozorováno souběžně s úplným vysazením nebo snížením jiných imunoterapií, přičemž všichni pacienti dosáhli CSR, PR nebo MM. Devět pacientů (56 %) mělo recidivu během průměrného sledování 36 (rozmezí 24–47) měsíců. Sedm pacientů (44 %) zůstalo bez relapsu s průměrným sledováním 47 (rozmezí 18–81) měsíců od poslední léčby RTX (47 vs. 30 %;  $p = 0,02$ ). [51]. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie fáze II (BeatMG), prezentovaná na kongresu AAN v roce 2018, naplnila hlavní cíl sledování – pokles dávky prednizonu po léčbě RTX, který nebyl statisticky významný (60 vs. 56 %) [52]. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (RINOMAX) probíhá ve Švédsku za účasti 60 subjektů, aby zhodnotila bezpečnost a účinnost RTX u pacientů s nově diagnostikovanou generalizovanou MG. Studie porovnávala změnu QMG a denní dávky prednizonu mezi skupinami léčenými RTX a placebem po 16 týdnech [53]. Dle mezinárodního konsenzu pro léčbu MG případové studie a menší případové studie naznačují, že pacienti s MG, zejména s protilátkami proti MuSK, vykazují po léčbě přesvědčivé zlepšení [14]. Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) byla referována výjimečně v jiných indikacích než MG [54,55].

### Ekuluzimab

Ekuluzimab (EKU) je inhibitor terminálního komplementu, který se specificky a s vysokou afinitou váže na protein komplementu C5, čímž brání jeho štěpení na C5a a C5b a tvorbě terminálního komplexu komplementu C5b-9 [56]. Již řadu let je indikován k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie a atypického hemolyticko-uremického syndromu. K hodnocení účinnosti EKU v léčbě pacientů s refrakterní generalizovanou MG byly použity údaje 139 pacientů zařazených do randomizované, multicentrické, dvojitě slepé, placebem kontrolované studie fáze III – REGAIN (ECU-MG-301). Celkem 118 ze 125 (94 %) pacientů dokončilo 26týdenní léčebné období a 117 (94 %) pacientů bylo následně zařazeno do studie ECU-MG-302, otevřené, multicentrické, dlouhodobé, prodloužené studie zkoumající bezpečnost a účinnost léčby, ve které byli všichni pacienti léčení EKU. Do studie ECU-MG-301 byli zařazeni pacienti s generalizovanou MG s pozitivními protilátkami proti AChR, třídou klinické klasifikace MGFA II–IV a celkovým skóre MG-ADL  $\geq 6$ . Nemocní byli randomizováni do skupiny EKU ( $n = 62$ ) nebo placebo ( $n = 63$ ). Všichni pacienti zařazení do této studie byli pacienti s generalizovanou rMG a splňovali následující předem stanovená kritéria: 1. selhala léčba 2 nebo více IS (buď v kombinaci, nebo v monoterapii) trvající nejméně 1 rok, tj. pacient měl stále zhoršené MG-ADL navzdory léčbě IS; nebo 2. selhala alespoň jedna léčba IS a ke kontrole příznaků byla nutná chronická VPF nebo IVIG nejméně každé 3 měsíce po dobu předcházejících 12 měsíců. Pacienti byli minimálně 2 týdny před zahájením léčby očkováni polyvalentní meningokokovou vakcínou vzhledem ke zvýšené náchylnosti k meningokokové infekci. Primárním cílovým parametrem ve studii ECU-MG-301 byla změna v celkovém skóre MG-ADL ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna celkového skóre QMG ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě. Cílové parametry účinnosti (změna proti výchozí hodnotě) byly u MG-ADL  $-4,2$  u EKU, proti placebo  $-2,3$  ( $p = 0,0058$ ), u QMG  $-4,6$  u EKU proti placebo  $-1,6$  ( $p = 0,006$ ), u MGC  $-8,1$  u EKU  $-8,1$  proti placebo  $-4,8$  a u MG-QoL-15 u EKU  $-12,6$  proti placebo  $-5,4$  ( $p = 0,0010$ ). Ve studii ECU-MG-301 byl klinický respondér v celkovém skóre MG-ADL definován jako pacient, u kterého bylo zjištěno zlepšení nejméně o 3 body. Podíl klinických respon-

dérů bez záchranné terapie ve 26. týdnu byl 59,7 % ve skupině léčené ECU v porovnání s 39,7 % ve skupině s placebem ( $p = 0,0229$ ). Klinický respondér v celkovém skóre byl QMG definován jako pacient, u kterého bylo zjištěno zlepšení nejméně o 5 bodů. Podíl klinických respondérů bez záchranné terapie ve 26. týdnu byl 45,2 % ve skupině ECU v porovnání s 19 % ve skupině s placebem ( $p = 0,0018$ ) [57,58].

Pokračující studie ECU-302 ukázala, že léčebný účinek ECU je udržován v průběhu nejméně 52 týdnů pokračování léčby pacientů, kteří byli původně v aktivní větvi. U pacientů, kteří přešli z placeba na ECU, došlo k významnému zlepšení oproti základní hodnotě v MG-ADL, které bylo pozorováno již v prvním týdnu léčby ( $-1,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Většina léčebných účinků u těchto pacientů byla patrná do 8. týdne ( $-2,6$ ;  $p < 0,0001$ ) a dále nejméně 52 týdnů ( $-2,7$ ;  $p < 0,0001$ ). Podobně statisticky významné bylo zlepšení QMG, MGC a MG-QoL15. Nežádoucí účinky léčby nebyly závažné (častější infekce, zejména horních cest dýchacích, bolesti hlavy, nauzea apod.), nebyl hlášen výskyt PML [59]. Recentní práce analyzující data studie REGAIN po 3 letech (1 rok před zahájením a 2 roky po dobu trvání studie) zjistila, že míra exacerbace MG byla snížena o 75 % od počátku léčby ( $p < 0,0001$ ). Zlepšení MG-ADL, svalové síly, funkčních schopností a kvality života bylo udržováno po dobu 3 let; 56 % pacientů dosáhlo MM nebo PR. Pacienti, kteří dostávali placebo během léčby ECU, zaznamenali rychlé a trvalé zlepšení během otevřené fáze studie ( $p < 0,0001$ ) [60]. ECU byl v roce 2018 schválen v USA, Japonsku a zemích EU v indikaci rMG.

### Efgartigimod/ARGX-113

Efgartigimod/ARGX-113 je antagonist neонатální Fc receptoru. Neонатální Fc receptor je lokalizován na Fc fragmentu imunoglobulinu G (IgG). Jde o recyklační receptor pro IgG, který brání jeho destrukci. Je odpovědný za udržování vysoké koncentrace IgG vč. autoprotilátek v krevním oběhu. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze II bylo zahrženo 24 pacientů s generalizovanou MG. Pacienti byli randomizováni tak, aby dostávali čtyři týdenní dávky 10 mg/kg ARGX-113, nebo placebo. Primárním cílem studie byla bezpečnost a snášenlivost. Sekundární koncové ukazatele zahrnovaly účinnost měřenou změnou z výchozí hodnoty MG-ADL,

QMG, MGC, MG-QoL15 a hodnocení farmakokinetických a farmakodynamických markerů. Primární analýza koncového bodu ukázala, že ARGX-113 je dobře snášen u všech pacientů, přičemž většina nežádoucích příhod (adverse event; AE) byla charakterizována jako mírná a považovaná za nesouvisující se studovaným léčivem. Nebyly hlášeny žádné závažné AE. Celkem 75 % pacientů léčených ARGX-113 mělo klinicky významné a statisticky významné zlepšení skóre MG-ADL (alespoň 2bodové snížení proti výchozím hodnotám) po dobu nejméně 6 po sobě následujících týdnů oproti 25 % pacientů léčených placebem ( $p = 0,0391$ ). Klinický přínos byl ve skupině léčené ARGX-113 maximalizován od 1 týdne po podání poslední dávky, čímž se dosáhlo statistické významnosti proti placebové skupině ( $p = 0,0356$ ) ve skóre MG-ADL. Pacienti v léčebném rameni vykazovali rychlé zlepšení onemocnění s jasným oddělením od placeba 1 týden po první infuzi. Všichni pacienti v léčebném rameni vykazovali rychlé a výrazné snížení celkových hladin IgG. Bylo zjištěno, že snížená aktivita onemocnění koreluje se snížením hladin patogenních IgG. ARGX-113 prokázal výrazné klinické zlepšení oproti placebu jak v MG-ADL, ale i QMG, MGC a MG-QoL15 [61]. V současné době byla zahájena studie fáze III (ADAPT).

### Další možnosti léčby

Dalším lékem cíleným na depleci protilátek je humanizovaná monoklonální protilátka proti neonatálnímu Fc receptoru – rozanolixumab (UCB7665), u něž byla ukončena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II, která prokázala statisticky významný pokles QMG, MGC a MG-ADL, ale i IgG a protilátek proti AChR. Nebyly pozorovány závažnější nežádoucí účinky [62]. V letošním roce bude zahájena studie fáze III. Jinými potenciálními léky s možností ovlivnění rMG jsou abatacept (inhibitor T lymfocytů) [63], bortezumib (proteázový inhibitor) [64], RA101495 (subkutánní peptidový inhibitor složky 5 komplementu) [65] a CFZ533 (anti-CD40 monoklonální protilátka) [66].

Na stejnou cílovou molekulu jako ECU (složka komplementu C5) cílí jiná humanizovaná monoklonální protilátka – ravulizomab, jejíž výhoda proti ECU je podávání v 8týdenních intervalech. Tento rok je nejspíše plánováno zahájení randomizované, dvojitě zaslepené multicentrické studie fáze III u inhibitorů komplementu naivních dospělých

pacientů s generalizovanou MG s pozitivními protilátkami proti AChR k ověření bezpečnosti a účinnosti tohoto léčiva [67].

Vývoj dalších léků cílících na molekuly, zavzaté do rozvoje a udržování autoimunitního zánětu, lze očekávat v dohledné době.

### Závěr

Myastenia gravis je imunopatogeneticky i klinicky heterogenní onemocnění. Ačkoliv jsou vypracovány diagnostické a terapeutické standardy, lékař se setkává s konkrétním pacientem, u něž musí volit individuální léčebné postupy. Tak např. u MG asociované s protilátkami proti MuSK se na rozvoji onemocnění neúčastní komplement. Proto terapie ECU nemůže být účinná. Léčba rMG je výzvou k dosažení klinické remise u co největšího množství nemocných. Ačkoliv lze částečně predikovat rozvoj rMG, optimální by bylo nalezení biomarkerů, které by mohly pomoci při nasazení biologické léčby u vhodných pacientů ve správnou dobu. Centralizovaná péče o pacienty s MG je v ČR předpokladem pro správné vedení léčby.

### Literatura

- Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(5): 427–438. doi: 10.1586/eci.12.34.
- Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun* 2014; 52: 90–100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011.
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016; 263(8): 1473–1494. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z.
- Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in myasthenia gravis and neuromyelitis optica. *Front Immunol* 2017; 8: 1785. doi: 10.3389/fimmu.2017.01785.
- Tuzun E, Huda R, Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2011; 37(2): 136–143. doi: 10.1016/j.jaut.2011.05.006.
- Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 408–418. doi: 10.1111/cei.12217.
- Huda R, Tuzun E, Christadoss P. Targeting complement system to treat myasthenia gravis. *Rev Neurosci* 2014; 25(4): 575–583. doi: 10.1515/revneuro-2014-0021.
- Rivner MH, Pasnoor M, Dimachkie MM et al. Muscle-specific tyrosine kinase and myasthenia gravis owing to other antibodies. *Neurol Clin* 2018; 36(2): 293–310. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.004.
- Yan M, Xing GL, Xiong WC et al. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1413(1): 126–135. doi: 10.1111/nyas.13573.
- Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018; 57(2): 172–184. doi: 10.1002/mus.25973.
- Jakubíková M, Piňha J. Současný pohled na imunopatogenezi myasthenia gravis. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(6): 649–654.

12. Spillane J, Higham E, Kullmann DM. Myasthenia gravis. *BMJ* 2012; 345: e8497. doi: 10.1136/bmj.e8497.
13. Li Y, Arora Y, Levin K. Myasthenia gravis: newer therapies offer sustained improvement. *Cleve Clin J Med* 2013; 80(11): 711–721. doi: 10.3949/ccjm.80a.13044.
14. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016; 87(4): 419–425. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
15. Grob D, Brunner N, Namba T et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37(2): 141–149. doi: 10.1002/mus.20950.
16. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10: 46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
17. Baggi F, Andreetta F, Maggi L et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* 2013; 80(2): 188–195. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b907b.
18. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1023–1036. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
19. Sudulagunta SR, Sepehrar M, Sodalagunta MB. Refractory myasthenia gravis – clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci* 2016; 14: Doc12. doi: 10.3205/000239.
20. Jordan A, Freimer M. Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. *F1000Res* 2018; 7 pii: F1000 Faculty Rev-1727. doi: 10.12688/f1000research.15973.1.
21. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419832242. doi: 10.1177/1756286419832242.
22. Silvestri NJ and Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014; 15(4): 167–178. doi: 10.1097/CND.0000000000000034.
23. Suh J, Goldstein JM and Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013; 86(2): 255–260.
24. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP et al. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; 41(3): 375–378. doi: 10.1002/mus.21521.
25. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286417749134. doi: 10.1177/1756286417749134.
26. Collongues N, Casez O, Lacour A et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* 2012; 46(5): 687–691. doi: 10.1002/mus.23412.
27. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R et al. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018; 58: 99–105. doi: 10.1002/mus.26114.
28. Sorgun MH, Sener HO, Yucesan C et al. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of acute exacerbation in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2014; 35(6): 891–896. doi: 10.1007/s10072-013-1621-4.
29. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ et al. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2006; 67(1): 140–142. doi: 10.1212/01.wnl.0000223515.15691.26.
30. Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T et al. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012; 46(2): 174–180. doi: 10.1002/mus.23296.
31. Nagane Y, Murai H, Imai T et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; 7(2): e013278. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013278.
32. Benatar M, Sanders DB, Burns TM. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve* 2012; 45(6): 909–917. doi: 10.1002/mus.23330.
33. Jaretki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1): 327–334.
34. Collongues N, Casez O, Lacour A et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* 2012; 46(5): 687–691. doi: 10.1002/mus.23412.
35. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 769–772.
36. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP et al. Myasthenia gravis. Recommendations for daily living profile. *Neurology* 1999; 52(7): 1487–1489.
37. Sanders DB, Tucker-Lipscomb B and Massey JM. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 440–444. doi: 10.1196/annals.1254.057.
38. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR et al. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve* 2008; 38(6): 1553–1562. doi: 10.1002/mus.21185.
39. Chmelíková M, Vohánka S, Bednařík J. Myasthenia gravis composite – validace české verze. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 585–590.
40. Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH et al. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 38(2): 947–956. doi: 10.1002/mus.21016.
41. Horakova M, Vohanka S, Bednarik J. Validation of myasthenia gravis quality of life questionnaire – Czech version of MG-QOL15. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(1): 66–69.
42. Drachman DB, Adams RN, Hu R et al. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 305–314. doi: 10.1196/annals.1405.033.
43. Bryant A, Atkins H, Pringle CE. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurol* 2016; 73(6): 652–658. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0113.
44. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(2): 113–124. doi: 10.1038/s41582-018-0110-z.
45. Glennie MJ, French RR, Cragg MS et al. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 2007; 44(16): 3823–3837. doi: 10.1016/j.molimm.2007.06.151.
46. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003; 143(5): 674–677. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00300-7.
47. Iorio R, Damato V, Alboini PE et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015; 262(5): 1115–1119. doi: 10.1007/s00415-014-7532-3.
48. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; 56(2): 185–196. doi: 10.1002/mus.25597.
49. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol* 2019; 266(3): 699–706. doi: 10.1007/s00415-019-09191-6.
50. Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(6): 710–716. doi: 10.1002/acn3.564.
51. Robeson KR, Kumar A, Keung B et al. Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody-positive myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2017; 74(1): 60–66. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4190.
52. Nowak R, Barohn RJ, Goldstein JM et al. A phase II trial of Rituximab in myasthenia gravis. Presented on Annual Meeting of the American Academy of Neurology, May 2018, poster P.4.478. [online]. Available from URL: <https://n.neurology.org/content/90/24/e2182/tab-article-info>.
53. A study evaluating the safety and efficacy of Rituximab in patients with myasthenia gravis (Rinomax). [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950155>.
54. Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Blood* 2009; 113(20): 4834–4840. doi: 10.1182/blood-2008-10-186999.
55. Berger JR, Malik V, Lacey S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab treated rheumatic diseases: a rare event. *J Neurovirol* 2018; 24(3): 323–331. doi: 10.1007/s13365-018-0615-7.
56. Schatz-Jakobsen JA, Zhang Y, Johnson K et al. Structural basis for ecilizumab-mediated inhibition of the complement terminal pathway. *J Immunol* 2016; 197(1): 337–344. doi: 10.4049/jimmunol.1600280.
57. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. REGAIN Study Group. Safety and efficacy of ecilizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; 16(12): 976–986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.
58. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ et al. REGAIN Study Group. Ecilizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res* 2019; 28(8): 2247–2254. doi: 10.1007/s11136-019-02148-2.
59. Dhillon S. Ecilizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs* 2018; 78(3): 367–376. doi: 10.1007/s40265-018-0889-3.
60. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M et al. Long-term safety and efficacy of ecilizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60(1): 14–24. doi: 10.1002/mus.26447.
61. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019; 92(23): e2661–e2673. doi: 10.1212/WNL.0000000000007600.
62. Phase 2 study shows Rozanolixizumab is safe and effective in alleviating MG symptoms. [online]. Available from URL: <https://myastheniagravisnews.com/2018/10/23/phase-2-study-shows-rozanolixizumab-safe-effective-alleviating-mg-symptoms/>.
63. Trial of Orencia in patients with myasthenia gravis. [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03059888>.
64. Therapy of antibody-mediated autoimmune diseases by Bortezomib (TAVAB). [online]. Available from URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102594>.
65. Howard JF, Kaminski HJ, Nowak RJ et al. RA101495, a subcutaneously administered peptide inhibitor of complement component 5 (C5) for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG): phase 1 results and phase 2 design. *Neurology* 2018; 90 (Suppl 15): S31.006. [online]. Available from URL: [https://n.neurology.org/content/90/15\\_Supplement/S31.006](https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S31.006).
66. Ristov J, Espie P, Ulrich P et al. Characterization of the in vitro and in vivo properties of CFZ533, a blocking and non-depleting anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J Transplant* 2018; 18(12): 2895–2904. doi: 10.1111/ajt.1487.
67. Safety and efficacy study of ravulizumab in adults with generalized myasthenia gravis. [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293>.