proLékaře.cz | 19.8.2025

Myastenie gravis – jak léčit pacienty co nejefektivněji?

V průběhu výročního kongresu Evropské neurologické akademie (EAN) v Helsinkách jsme navštívili sympozium pořádané s podporou společnosti Argenx. Bylo věnováno možnostem optimalizace a individualizace léčby pacientů s generalizovanou myastenií gravis (gMG).

Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm, s. r. o.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika FZS UP
a Pardubické krajské nemocnice, a. s.

Stávající terapeutické možnosti gMG, které se v průběhu posledních let významně rozšířily o přípravky pro cílenou terapii, úvodem zrekapituloval prof. Andreas Meisel z Charité Universitätsmedizin, Berlín, SRN.

Jednu skupinu představují inhibitory terminálního komplementu, které působí na úrovni proteinu C5 – ekulizumab, ravulizumab a loni schválený zilukoplan. Další jsou modulátory neonatálních Fc receptorů (FcRn) efgartigimod (intravenózní, od roku 2023 také subkutánní efgartigimod PH20) a nejnověji od letošního roku inhibitor FcRn rozanolixizumab.

Prof. Meisel dále uvedl, že v loňském roce byly v Německu vydány aktualizované doporučené postupy pro léčbu myastenických syndromů, které sledují mnohem ambicióznější terapeutické cíle, než tomu bylo doposud. *„Na tom základním, tedy na dosažení co nejlepší kontroly onemocnění při zachování kvality života pacienta, se nic nemění. Jen bychom toho podle nových doporučení měli dosáhnout co nejrychleji, a to už je daleko větší výzva,“* zdůraznil prof. Maisel.

Pro nasazení vhodné léčby je klíčové posouzení závažnosti onemocnění. Klasifikace Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) rozlišuje mezi mírnou a vysoce aktivní formou, do které je zahrnuta také podskupina onemocnění označovaného donedávna jako refrakterní. Prof. Meisel ale zdůraznil, že dnes je účelnější rozlišovat onemocnění podle průběhu na mírně, středně a vysoce aktivní. Toto rozdělení závisí nejen na rozsahu a závažnosti klinických příznaků, době trvání onemocnění a tendenci k regresi, ale mělo by brát v úvahu i reziduální klinické příznaky, exacerbace a myastenické krize a intenzitu léčby, kterou pacienti potřebují.

Podle německých doporučených postupů jsou u mírně/středně aktivní formy MG první volbou tradiční glukokortikoidy anebo azatioprin, případně chirurgická tymektomie. Steroidy zůstávají i léčbou druhé volby, dalšími alternativami jsou mykofenolát mofetil, cyklosporin nebo metotrexát, které se však nevyužívají tak často.

Pro léčbu vysoce aktivní formy gMG německé guidelines silně doporučují terapii modifikující chorobu – tedy inhibitory složky C5 komplementu nebo modulátor FcRn. Dále je možné využít anti-CD20 monoklonální protilátku rituximab, která je hojně využívána např. ve Skandinávii. Jako druhá volba jsou podle potřeby k dispozici intravenózní imunoglobuliny, plazmaferéza/imunoadsorpce, autologní transplantace krvetvorných buněk, léčba bortezomibem nebo cyklofosfamidem.

Prof. Meisel shrnul hlavní zájmy léčby gMG v éře dostupnosti cílených terapií slovy: *„Chceme dosáhnout co nejlepší kontroly onemocnění s minimem symptomů. Také usilujeme o co nejvyšší kvalitu života pacienta, avšak ne za cenu užívání kortikosteroidů, jejichž použití chceme naopak důsledně minimalizovat.“*

Jak optimalizovat hodnocení pacientů…

Prof. Francesco Sacca z Università degli Studi di Napoli Federico II, Itálie, označil gMG za vysoce vysilující onemocnění, které ovlivňuje různé aspekty života pacientů, vč. pohybu, řeči, polykání, zraku, dýchání a významné únavy.

Připomněl, že podle literárních dat bývá u 46 % pacientů s MG diagnostikována úzkostná porucha a u 39 % se vyskytují deprese. Až polovina nemocných je nezaměstnaná. *„Může to tak být proto, že jim jejich diagnóza brání v plném zvládání požadavků běžného zaměstnání, ale také proto, že neměli možnost kvůli své nemoci vystudovat a získat vyšší vzdělání, a tedy i vyšší kvalifikaci,“* uvedl prof. Sacca.

Třetina pacientů potřebuje pomoc s každodenními činnostmi. Tato závislost se prohlubuje se zhoršujícím se skóre Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), což ukazuje na přímou souvislost mezi aktivitou onemocnění a každodenním fungování pacientů.

Jak dále připomněl Dr. Sacca, příčin, proč se dosud plně nedoceňuje zátěž, kterou gMG svým nositelům působí, je více. Jednou z nich je skutečnost, že symptomy se mění ze dne na den, a často i v průběhu jednoho dne – co platilo v době návštěvy ambulance, nemusí platit večer doma. Za druhé v klinické praxi chybí jednotné užívání nástrojů pro hodnocení této zátěže. A konečně za třetí nejsou k dispozici validované škály pro objektivizaci míry depresí, úzkostí anebo únavy specifické pro pacienty s gMG.

„Proto jsme si před několika lety s prof. Meiselem a Dr. Spillaneovou, kteří oba rovněž na tomto sympoziu přednášejí, řekli, proč nevytvořit expertní panel, který by na základě dostupných důkazů přišel s doporučeními, podle čeho hodnotit pacienty, abychom mohli péči o ně optimalizovat,“ uvedl Dr. Sacca. Výsledkem je recentní expertní konsenzus [1], podle nějž by jako základ pro posouzení měla sloužit škála hodnocení denních aktivit MG-ADL. *„Měla by být používána konzistentně vždy a všude – při pravidelných kontrolách, v klinických studiích, a dokonce i v telemedicíně, a to tak často, jak je to jen možné, třeba každý týden,“* zdůraznil Dr. Sacca.

Pokud pravidelně hodnocené skóre MG-ADL výrazněji kolísá, může se ukázat potřeba dalšího posouzení stavu nemoci pomocí škály Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) obsahující sérii testů, které měří svalovou sílu a funkční kapacitu pacienta. QMG je

proLékaře.cz | 19.8.2025

vhodné doplnit i o hodnocení kvality života některým z validovaných dotazníků – např. MG-QoL-15r nebo EQ-5D-VAS. Zajímavým zdrojem informací je také Patient-Acceptable Symptom States (PASS) hodnotící pacientovu subjektivní spokojenost s léčbou.

Načasování a frekvence hodnocení stavu pacienta by se neměly řídit pevně stanoveným schématem, ale měly by reagovat na vývoj pacientovy symptomatologie. Jak uvedl Dr. Sacca, cílem je individuální posouzení pacienta podle jeho aktuálních potřeb.

… a jak k tomu využít chytré aplikace?

Specializovaná neuromuskulární centra často kapacitně nestačí velkému množství pacientů a je obtížné naplánovat pravidelné kontroly. *„Jednou z možností, jak to zlepšit, je využití mobilních aplikací pro vzdálený monitoring,"* nastínil Dr. Sacca řešení, jehož princip se již v medicíně využívá např. v péči o nemocné s nespecifickými střevními záněty.

Pacienti mohou mezi jednotlivými kontrolami do svého mobilního telefonu zaznamenávat symptomy a odesílat je do vzdáleného úložiště. Lékaři se pak na stránkách příslušného portálu u jednotlivých pacientů rozsvítí světla jako na semaforu – zelená barva, pokud je stav beze změny, oranžová nebo červená barva, pokud pacient hlásí zhoršení symptomů nebo denních aktivit podle MG-ADL.

„Takové spojení s našimi pacienty naléhavě potřebujeme, abychom kdykoli viděli, jak se jim právě daří, a mohli jsme je podle toho operativně objednat na osobní kontrolu, je-li to třeba," zdůraznil Dr. Sacca. Aplikace podle něj navíc umožňuje oboustrannou komunikaci. To znamená, že lékař může jejím prostřednictvím nemocnému např. zasílat edukační materiály.

V Itálii a Španělsku proběhly dvě pilotní studie, které zkoumaly spokojenost pacientů s touto aplikací. V obou zemích se o ní naprostá většina účastníků vyjádřila velmi pozitivně. Samozřejmě bude ještě třeba vyhodnotit a porovnat jejich charakteristiky, aby bylo možno sestavit nějaká obecná doporučení pro užívání aplikace v praxi např. s ohledem na věk či motivaci a také compliance nemocných.

Efgartigimod mění život pacientů s gMG k lepšímu, …

„Myastenia gravis je autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností cirkulujících protilátek třídy IgG namířených proti synaptickým antigenům v neuromuskulárním spojení. Nejčastěji se tyto protilátky zaměřují proti acetylcholinovému receptoru, který je cílem přibližně u 85 % pacientů," uvedla svou přednášku Dr. Elena Cortes-Vicenteová z Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Španělsko. Připomněla, že protilátky vyvolávají poruchy v nervosvalovém spojení třemi různými způsoby, což vede k typickým příznakům nemoci. Prvním mechanizmem je funkční blokáda acetylcholinového receptoru. Druhým je tzv. cross-linking, kdy se jedna protilátka váže na dvě molekuly antigenu, což vede k signálu pro internalizaci a následnou destrukci receptorů. Dochází tak ke snížení jejich funkčnosti. Třetím způsobem je aktivace komplementu prostřednictvím dráhy zprostředkované protilátkami.

Protilátky IgG jsou po vychytání z cirkulace transportovány do endoteliálních buněk, kde podléhají lyzozomální degradaci. Pokud se však navážou na FcRn, což se děje v kyselém prostředí endozomu, degradaci se vyhýbají a vzniklý komplex se vrací zpět do oběhu. Zde se v prostředí s přirozeným pH protilátky IgG opět uvolní a tato recyklace udržuje jejich zvýšené hladiny v séru. U pacientů s MG se IgG protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AchR-Ab) na FcRn vážou abnormálně intenzivně.

Efgartigimod je Fc fragment protilátky lidského imunoglobulinu IgG1 upravený tak, aby se v endotelových buňkách vázal k FcRn s vyšší afinitou. Tím zabrání navázání IgG protilátek či volných IgG autoprotilátek, které následně mohou být odbourány v lyzozomech. Léčba efgartigimodem přitom nemá vliv na hladiny ostatních tříd imunoglobulinů – IgM, IgA, IgE ani IgD – a neovlivňuje koncentrace sérového albuminu ani cholesterolu.

Účinnost a bezpečnost efgartigimodu jako přídatné léčby ke standardní terapii u pacientů s gMG byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 ADAPT. Studie trvala 26 týdnů a zúčastnilo se jí 167 pacientů.

Každý cyklus léčby zahrnoval čtyřtýdenní intravenózní podávání buď efgartigimodu, nebo placeba, následované sedmitýdenní fází sledování. Po ní mohli pacienti podstoupit až tři další individuální terapeutické cykly. Po ukončení tohoto schématu měli všichni pacienti možnost být zařazeni do pokračovací otevřené studie s efgartigimodem ADAPT+.

Výsledky studie ADAPT ukázaly, že až 68 % pacientů s pozitivitou AchR-Ab (AChR-Ab+), kteří byli léčeni efgartigimodem během prvního léčebného cyklu, dosáhlo snížení skóre MG-ADL (primární cíl) minimálně o 2 body, a tuto hodnotu si udrželo alespoň po dobu čtyř po sobě jdoucích týdnů. K prvnímu snížení skóre došlo nejpozději do týdne po poslední infuzi cyklu. U pacientů užívajících placebo dosáhlo tohoto snížení pouze 30 %.

„Výzkumným cílem studie bylo ověřit léčebnou odpověď během prvních dvou týdnů. U léčby imunosupresivy, která běžně používáme, totiž trvá týdny nebo dokonce měsíce, než se projeví efekt," konstatovala Dr. Cortes-Vicenteová. *„My ale potřebujeme rychlou odpověď. Ve studii ADAPT se u 84 % pacientů užívajících efgartigimod zlepšilo skóre MG-ADL již během prvních dvou týdnů léčby."*

Předmětem výzkumu ve studii ADAPT bylo i to, jak dosažení změny MG-ADL ovlivní kvalitu života pacientů. Podle skóre MG-QoL15R došlo k rychlému zlepšení již během prvního týdne léčby, podobné výsledky byly pozorovány i při užití jiného skórovacího systému kvality života EQ-5D-5L.

… a to i v subkutánní formě podávání

Jak již bylo řečeno v úvodu sympozia, efgartigimod má i svou subkutánní formu označovanou jako efgartigimod PH20. Její efektivita v porovnání s intravenózní formou byla zkoušena v randomizované, otevřené studii ADAPT-SC, které se zúčastnilo 110 pacientů s gMG. Účinná látka byla podávána jednou týdně a po desetitýdenním období sledování mohli být pacienti zařazeni do prodloužené studie ADAPT-SC+, která se zaměřuje na dlouhodobou bezpečnost a snášenlivost.

Primárním cílovým parametrem studie ADAPT-SC bylo porovnání procentuálního snížení celkových hladin IgG mezi léčebnými skupinami 29. den léčby oproti výchozí hodnotě. Výsledky u AChR-Ab+ pacientů prokázaly non-inferioritu subkutánně podávaného efgartigimodu ve srovnání s intravenózním podáním – snížení IgG o 66,9 vs. 62,4 %. ADAPT-SC rovněž prokázala, že zlepšení skóre MG-ADL o ≥ 2 body po 29 dnech léčby (sekundární cíl) dosáhl identický podíl pacientů v obou ramenech (71,7 %).

Velmi důležitý je také nástup účinku subkutánního efgartigimodu PH20 ve studii ADAPT-SC (výzkumný cíl) – v horizontu 2 týdnů od iniciálního podání byla léčebná odpověď pozorována u 88 % pacientů.

Napříč oběma studiemi ADAPT a ADAPT-SC více než 40 % pacientů léčených efgartigimodem dosáhlo v kterékoli aplikační formě

proLékaře.cz | 19.8.2025

minimálních projevů nemoci, případně se tito pacienti stali asymptomatickými.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studiích ADAPT a ADAPT+ byly bolesti hlavy, nazofaryngitida, infekce močových a horních dýchacích cest. Jejich výskyt byl ve skupinách užívajících efgartigimod a placebo podobný a s delší dobou expozice léku klesal. I léčba subkutánní formou efgartigimodu byla ve studii ADAPT-SC pacienty dobře snášena. Nežádoucí účinky byly většinou mírně až středně závažné a nevedly k přerušení léčby. Nejčastěji hlášenými byly erytém v místě vpichu, bolesti hlavy – a vzhledem k epidemiologické situaci v průběhu studie také COVID-19. Většina z nich odezněla do 24 hodin a jejich incidence s dalšími cykly klesala.

Efgartigimod a efgartigimod PH20 si dlouhodobě udržely účinnost i v otevřených prodlouženích ADAPT+ a ADAPT-SC+, klinicky významné zlepšení skóre MG-ADL a QMG bylo konzistentní i v průběhu dalších cyklů. Stejně tak výsledky bezpečnosti a snášenlivosti léku v dlouhodobém horizontu jsou i nadále velmi příznivé.

„Je důležité, že můžeme individualizovaně vybírat ten nejlepší způsob léčby pro každého z našich pacientů, aby vyhovoval jeho potřebám a preferencím," uvedla Dr. Cortes-Vicenteová s tím, že každá z aplikačních forem efgartigimodu může být upřednostňována jiným typem pacientů. Subkutánní podávání je řešením pro pacienty s obtížným žilním přístupem nebo pro ty, kteří nechtějí být závislí na pravidelných návštěvách zdravotnického zařízení. Je ideální pro mladé lidi, kteří aktivně pracují a preferují snadnou a předvídatelnou možnost podávání léku. Intravenózní terapie však poskytuje jistotu, že lék je podáván správně, a je užitečná u pacientů, kteří nemohou stoprocentně spolupracovat nebo jsou hospitalizováni. *„Díky studii ADAPT-SC+ byla získána data, že pokud se pacient rozhodne na začátku cyklu přejít z jedné aplikační formy efgartigimodu na jinou, tedy pokud nejdříve dostával léčbu intravenózně a později subkutánně, nebo naopak, účinnost bude ve výsledku stejná,"* dodala Dr. Cortes-Vicenteová.

Efgartigimod v reálné klinické praxi

Závěr sympozia patřil Dr. Jennifer Spillaneové z Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londýn, Velká Británie, která shrnula poznatky z užití efgartigimodu u pacientů s gMG v běžných klinických podmínkách.

V prospektivní italské studii s 19 pacienty s gMG [2] bylo zaznamenáno zlepšení skóre MG-ADL již během prvního cyklu léčby efgartigimodem a bylo udrženo i v druhém cyklu. Signifikantní snížení až minimalizaci symptomů nemoci (MG-ADL 0 nebo 1) na konci sledování mělo 16 % pacientů. Novým poznatkem, který tato studie přinesla, byl fakt, že se u 60 % léčených pacientů podařilo snížit dávky kortikosteroidů.

Podobně příznivé výsledky měla i retrospektivní izraelská studie s 22 pacienty s gMG [3]. Vstupní střední hodnota MG-ADL 6,5 bodu po necelých 4 týdnech léčby efgartigimodem signifikantně klesla na medián 2,5. Snížení symptomatologie zaznamenalo 54,5 % účastníků. Také v této studii došlo při léčbě efgartigimodem ke snížení potřeby kortikosteroidů – z průměrné denní dávky 29,2 mg na 9,5 mg. Jeden pacient mohl užívání kortikosteroidů úplně ukončit.

V britské observační multicentrické studii s 48 pacienty s gMG [4] byl mezi jednotlivými cykly podávání efgartigimodu zaznamenán pokles MG-ADL o 4,6 bodu v 1. cyklu, o 3,9 bodu ve 2. cyklu, o 3,4 bodu ve 3. cyklu a o 4,2 bodu ve 4. cyklu.

V žádné z uvedených studií nebyly identifikovány nové bezpečnostní hrozby.

Kazuistika na závěr

Dr. Spillaneová popsala případ pacienta ze své praxe, na kterém ilustrovala výhody subkutánního užívání efgartigimodu. Dnes šedesátiletý muž s desetiletou historií MG, AChR-Ab+, byl od roku 2014 léčen prednisonem a metotrexátem, který byl však kvůli horší toleranci později zaměněn za azatioprin. Do specializovaného centra se dostal až v roce 2021 po několika prodělaných myastenických krizích.

Dosavadní průběh nemoci měl významný vliv na jeho život – musel se vzdát svého zaměstnání (pracoval jako kardiologická sestra), měl problémy pravidelně docházet do kostela, který byl hlavním místem jeho sociálních kontaktů, absolvoval celkem 11 prolongovaných hospitalizací. Po celou dobu od stanovení diagnózy užíval kortikosteroidy, což vedlo k četným nežádoucím účinkům – osteoporóze, opakovaným zlomeninám, nárůstu hmotnosti a častým infekcím.

V roce 2022 mu byl nasazen rituximab, který však příznaky onemocnění téměř vůbec nezlepšil. Následovala terapie intravenózními imunoglobuliny a později se do schématu léčby zapojil i efgartigimod. Až v kombinaci s ním se podařilo signifikantně snížit skóre MG-ADL (z 15 bodů na začátku léčby na 7). Dávka kortikosteroidů mohla být postupně snížena z 60 mg na 17,5 mg, čímž bylo redukováno i riziko jejich nežádoucích účinků. Od začátku užívání efgartigimodu nemusel být ani jednou hospitalizován.

Pro obtížný žilní vstup byl pacient při návštěvě zdravotnického zařízení převeden na subkutánní efgartigimod a v jeho aplikaci pokračuje i v pohodlí svého domova. Daří se mu dobře, nemoc jej již neomezuje při běžných denních aktivitách – a opět může pravidelně docházet do kostela.

Literatura

1. Meisel A, Sacca F, Spillane J et al. Expert consensus recommendations for improving and standardising the assessment of patients with generalised myasthenia gravis. Eur J Neurol 2024; 31(7): e16280. doi: 10.1111/ene.16280.

2. Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F et al. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: a real-lifeexperience at a national reference center. Eur J Neurol 2024; 31: e16189. doi: 10.1111/ene.16189.

3. Fuchs L, Shelly S, Vigiser I et al. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis. J Neurol 2024; 271(6): 3462–3470. doi: 10.1007/s00415-024-12293-5.

4. Moniz Dionísio J, Ambrose P, Burke G et al. Efgartigimod efficacy and safety in refractory Myasthenia Gravis – UK's first real-world experience. medRxiv 2024 [online]. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.31.24302082v1.full.pdf.