

Eculizumab v terapii thymom-asociované myastenie

MUDr. Magda Horáková, MUDr. Viktória Kokošová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.,
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
Neurologická klinika FN Brno

Myastenie je chronické autoimunitní onemocnění způsobené protilátkami proti acetylcholinovému receptoru nebo jiným strukturám nervosvalové ploténky. Přibližně 15 % pacientů má přidružený thymom a někteří z těchto pacientů vykazují známky vysoké aktivity onemocnění spojené s horší prognózou (1). V roce 2017 a 2021 schválila americká agentura pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) nové léky na léčbu generalizované myastenie, eculizumab a efgartigimod, každý s odlišným mechanismem účinku. Tyto léky byly prvními FDA schválenými léky po více než 60 letech a předznamenalý novou éru biologické léčby myastenie. Oba léky lze v současné době v ČR žádat na paragraf 16.

Eculizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, která znemožňuje aktivaci jeho terminální části (tzv. membránu atakující komplex). Účinnost eculizumabu byla prokázána ve studii REGAIN (2), do které byli zařazeni pacienti s generalizovanou, anti-AChR pozitivní, refrakterní myastenií, bez thymomu. Doposud tak neexistují data podporující využití eculizumabu u pacientů s thymomem, s výjimkou kazuistických sdělení (3).

Prezentujeme kazuistiku 45leté pacientky s rozvojem generalizované myastenie od jejích 44 let. V rámci rutinního došetření byl zjištěn thymom, ale před termínem plánované thymektomie došlo k rozvoji těžké exacerbace s progresí bulbárních symptomů, která byla řešena IVIG, bez výrazného efektu. Následně došlo k rozvoji myastenické krize, která nebyla plně zvládnuta navzdory plazmaferéze a maximálním tolerovaným dávkám kortikoidů a imunosuprese. Bylo přistoupeno k thorakoskopické thymektomii, po které došlo k přechodnému zlepšení, ale později znovu k další progresi stavu s nutností IVIG a plazmaferézy. Vzhledem k vyčerpaným možnostem terapie bylo požádáno o schválení biologické léčby eculizumab, v té době jediným dostupným novým lékem. Během několika týdnů od zahájení léčby došlo k výraznému zlepšení stavu a následně byla postupně redukována dávka kortikoidů. Po více než půl roce léčby je pacientka dlouhodobě stabilní, jen s mírnými přetrvávajícími symptomy myastenie.

1. Maggi L, *et al.* Thymoma-associated myasthenia gravis: outcome, clinical and pathological correlations in 197 patients on a 20-year experience. *J. Neuroimmunol.* 2008;201-202:237-244.
2. Howard JF, *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16:976-986.
3. Vélez-Santamaría V, *et al.* Eculizumab as a promising treatment in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020;13:1756286420932035.

Farmakorezistentní myastenik s thymomem

MUDr. Jana Junkerová
Neurologická klinika FN Ostrava

Kazuistika pojednává o 63letém muži s prudkým nástupem příznaků generalizované myastenie gravis. Diagnóza byla potvrzena EMG i sérologickým nálezem vysokého titru anti-ACHR protilátek. CT mediastina prokázalo tumor předního mediastina související s vzestupnou částí aorty. Symptomatická léčba, nasazení kortikoidů a příprava výměnnými plazmaferézami zmírnily klinické příznaky a dovolily provést thorakoskopickou thymektomii. Histologický nález potvrdil Thymom B3, Masaoka IVA. Od zvažované adjuvantní RT na oblast lůžka onkologové upustili s ohledem na rizikovost zatížení kardiální oblasti. U pacienta se rozvinuly nežádoucí příznaky kortikoidní léčby i přes maximální tendenci k úspoře dávky kombinacemi s různými imunosupresivy (azathioprin, mykofenolát mofetil, cyclosporin A). Kompenzace myastenie dlouhodobě není uspokojivá s kolísáním kolem MG ADL 9, vyskytly se i prudší exacerbace s nárustem skóre MG ADL 14 a 1x myastenická krize, MG ADL 21. Při zvládání náporu choroby jsou výměnné plazmaferézy efektivnější než podání IVIG v plné dávce. Kontrolní zobrazovací metody nepopisují progresi rezidua tumoru.

Máme snahu zdokumentovat protilátky proti titinu a ryanodinovému receptoru, které by mohly pomoci se zacílením imunosupresivní léčby. Negativita těchto protilátek ale může souviset s aferetickými metodami.

Kazuistika k diskuzi

MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

51letá pacientka měla první příznaky již koncem roku 2008, byla jí diagnostikována myasthenia gravis s pozitivními protilátkami proti acetylcholinovému receptoru. Nejdříve klinicky dominovala okulobulbární symptomatika, později se slabost rozšířila i na končetiny. Byly nasazeny inhibitory cholinesterázy a kombinovaná imunosuprese. V březnu 2009 absolvovala pacientka thymektomii, histologicky se jednalo o prostou atrofii thymu. K výraznějšímu ústupu příznaků došlo až po 3 letech a od roku 2011 se cítila dobře. Byla stabilizovaná jen s jedním relapsem v roce 2016.

K výraznému zhoršení stavu došlo v listopadu 2017 a od té doby příznaky kolísají. Vedle tří kortikoidních kúr podstoupila pacientka opakovaně léčbu plazmaferézou (PF) a intravenózními imunoglobuliny (IVIG), během několika let jsme vyzkoušeli všechna imunosupresiva. Od roku 2017 je intermitentně na chronické dávce IVIG á 4-5 týdnů. Při poslední návštěvě měla kvantifikované myastenické skóre 21 bodů, MG-ADL (activity of daily living) bylo 7 bodů.

Komplikovanou má pacientka i osobní anamnézu: alopecie areata, herpes zoster v roce 2010, je po dvou duroplastikách a plastice baze lební pro otogenní likvoreu v terénu posttraumatické meningokély, opakované meningitidy v roce 2017. Má chronickou externí otitis vpravo.

A teď nastává otázka jak dál.

Zda se v podstatě jedná o chronický stav a více, než stávající léčbu nemůžeme nabídnout?

Nebo by se měla terapie dále eskalovat? A máme ještě vůbec nějaké možnosti léčby?

Ovlivňují prodělané nemoci pacientky naše další rozhodování?

Současná a nová léčba myastenie gravis: praxe a výzvy

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková
Neuromuskulární centrum ERN, Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Myastenie je autoimunitní protilátkami zprostředkované onemocnění nervosvalového přenosu. Léčba je v současnosti založena na symptomatické úlevě pomocí inhibitorů cholinesterázy, aplikaci kortikosteroidů (KS), dlouhodobé imunosupresi (IS), aplikaci IVIG a eliminačních metod. Zvláštní postavení má tymektomie.

Problémem současné úspěšné terapie jsou nežádoucí účinky KS a IS léčby a doba nástupu účinku terapie. Zvláštní skupinu potom tvoří nemocní refrakterní na současnou terapii a pacienti s vysokou aktivitou choroby, kteří na aktuální terapii nedostatečně reagují. Všechny tyto faktory vedou ke snížení kvality života nemocných s myastenií.

V současné době přicházejí do terapeutického portfolia nové léky založené na inhibici C5 složky komplementu a inhibici neonatálního Fc receptoru. Dále jsou v různých fázích klinického zkoušení léky zaměřené proti subpopulacím B buněk, proti C19, interleukinu 6 a CAR-T terapie.

Novinky v léčbě myasthenia gravis

MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Myasthenia gravis (MG) je vzácné autoimunitní onemocnění charakterizované svalovou slabostí a unavitelností. Vedle dosud užívané, nespecificky působící imunomodulující léčby, se v posledních letech výrazně rozšířil okruh další možné, již specificky působící imunoterapie. Radíme sem inhibitory C5 složky komplementu, blokátory neonatálního Fc receptoru, léky způsobující depleci B a T lymfocytů a další. Velkou výhodou těchto léčivých přípravků je rychlejší efekt a výrazně menší výskyt nežádoucí účinků. Výraznou limitací jejich použití v běžné klinické praxi může být jejich předpokládaná vysoká cena.