Nové možnosti léčby myastenie gravis

MUDr. Stanislav Voháňka, CSc.
Neuromuskulární centrum ERN, Neurologická klinika FN Brno

Myastenie gravis je závažné autoimunitní, protilátkami zprostředkované onemocnění nervosvalového přenosu. Choroba je patogeneticky spojena s onemocněním thymu. Typickým příznakem je unavitelnost kosterních svalů (včetně respiračních), která kolísá v závislosti na únavě a denní době. Diagnostický proces je založen na klinickém obrazu, vyšetření protilátek, elektrofyziologii a zobrazení thymu. Základními úlevovými léky jsou inhibitory cholinesterázy. Podkladem patogeneticky orientované léčby je thymektomie, aplikace kortikoidů a imunosupresiv. V současné době se v terapii začínají uplatňovat nové léčebné směry: inhibitory C5 složky komplementu a FcRn inhibitory. Použití strategií proti B buněčným liniím je zatím předmětem kontroverzí nebo klinických studií.

Klíčová slova: myastenie gravis, terapie, inhibitory komplementu, FcRn inhibitory.

New treatment options for myasthenia gravis

Myasthenia gravis is a serious autoimmune, antibody-mediated disorder of neuromuscular transmission. The condition is pathogenetically linked to thymic disease. It typically presents with skeletal muscle fatigability (including that of respiratory muscles) that fluctuates depending on fatigue and time of day. The diagnostic work-up is based on the clinical presentation, antibody testing, electrophysiology, and imaging of the thymus. Cholinesterase inhibitors are the main relief drugs. The essence of the pathogenetically-oriented treatment is thymectomy and administration of corticosteroids and immunosuppressants. Currently, novel therapeutic strategies are beginning to be used in the treatment: C5 complement inhibitors and FcRn inhibitors. The use of strategies against B cell lines is still a subject of controversy or clinical trials.

Key words: myasthenia gravis, treatment, complement inhibitors, FcRn inhibitors.

Myastenie gravis je závažné autoimunitní, protilátkami zprostředkované onemocnění nervosvalového přenosu se vzrůstající prevalencí: aktuálně až 39 osob/100 tis. obyvatel (Mevius et al. 2023) a významným dopadem na kvalitu života (Dewilde et al. 2023). Klíčovým příznakem je unavitelnost kosterních svalů (včetně respiračních), která kolísá v závislosti na únavě a denní době. Choroba je významně patogeneticky spojena s postižením thymu. U mladších dospělých nacházíme hyperplazii, v celé populaci nemocných s myastenií se thymom vyskytuje asi v 10 % případů. Podle postižení thymu a přítomnosti protilátek lze onemocnění rozdělit do několika skupin (Tab. 1). Chirurgická thymektomie je indikována u mladších dospělých (Wolfe et al., 2016), věková hranice není přesně stanovena (50–60 let), v případě výskytu thymomu se provádí thymektomie bez ohledu na věk. V současné době preferujeme endoskopický nebo robotický typ operace. Diagnostický proces je založen na klinickém obrazu, vyšetření protilátek, elektrofyziologii (nízkofrekvenční repetitivní stimulaci a/nebo jednovláknové elektromyografii) a zobrazení thymu.

Základními symptomatickými úlevovými léky jsou inhibitory cholinesterázy (nejčastěji používanými jsou pyridostigmin a ambenonium). Klíčovou úlohu v imunomodulační dlouhodobé léčbě mají kortikoidy a imuno-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:
Not applicable.

Consent for publication:
Not applicable.

Cit. zkr: ***Neurol. praxi.*** **2025;26(5):366-370**
https://**doi.**org/**10.36290/neu.2025.017**
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2025
Článek přijat k publikaci: 4. 3. 2025

MUDr. Stanislav Voháňka, CSc.
vohanka.stanislav@fnbrno.cz

INZERCE

supresiva (azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, takrolimus). Imunoglobuliny a eliminační metody (plazmaferéza a imunoadsorpce) jsou využívány ke zvládání myastenické krize a exacerbaci, výjimečně jako chronická terapie. Léčba by měla být vedena odborníkem se zkušenostmi s imunomodulační léčbou a poruchami nervosvalového přenosu. Pro vedení a hodnocení terapie je nezbytné pravidelné sledování pomocí standardizovaných škál (MG ADL, QMG a MGC) a jejich správné vyhodnocování.

Inovativní léčebné strategie se zaměřují především na inhibitory komplementu, potlačení protilátek cestou blokády FcRn receptoru a na cesty mířící proti subpopulacím B buněk (Nair et Jacob, 2023). První dvě metody se již ukázaly jako efektivní a jejich účinnost a bezpečnost byla potvrzena klinickými studiemi REGAIN, CHAMPION, ADAPT, RAISE a MycarinG (Saccà et al., 2023). Ve všech studiích byl primárním ukazatelem pokles na škále MG ADL (Myasthenia Gravis Activity of Daily Living). U všech těchto léků byl prokázán rychlý, setrvalý účinek a příznivý profil nežádoucích účinků.

Důvodem vývoje nových léků je fakt, že řada pacientů nereaguje dostatečně na konvenční imunomodulační léčbu nebo jejich použití či eskalaci brání nežádoucí účinky či kontraindikace (kortikoidy, imunosupresiva), resp. mají vysokou aktivitu choroby, která není touto léčbou zvládnutelná, zvl. s přihlédnutím k délce nástupu účinku (Tab. 2). V současnosti je těmito perspektivními terapeutickými strategiemi léčen jen zlomek indikovaných pacientů (Mahic et al., 2023). Širšímu použití brání nejen vysoká cena nových léků, ale i některá preskripční omezení, která vycházejí z registračních studií. V nich byla tato léčiva testována na skupině tzv. refrakterních pacientů – tedy těch, kteří neodpovídali dostatečně na stávající konvenční terapii. Tato koncepce je však v současnosti již zastaralá a vede ke zbytečnému oddalování účinné terapie u řady nemocných. Navíc v současné době víme, že choroba je nejaktivnější v prvních 2–3 letech po propuknutí (Mevius et al., 2023). To potom reflektuje i nové německé doporučení, které termín refrakterní nahrazuje pojmem vysoce aktivní choroba (Wiendl et al., 2023). Cílem terapie by mělo být úplné potlačení aktivity choroby a vymizení příznaků.

Tab. 1. *Rozdělení myastenie do podskupin podle protilátek a patologie thymu (podle (Gilhus, 2023)*

Podskupina	Protilátka	Věk začátku	Pohlaví	Thymus
Časná MG	Anti AChR	< 50 roků	2/3 ženy	Hyperplazie
Pozdní MG	Anti AChR	> 50 roků	Lehce více muži	Atrofie
MG + thymom	Anti AChR	Kdykoliv	Obě stejně	Neoplazie
Anti MuSK MG	Anti MuSK	Kdykoliv	2/3 ženy	Normální
Anti LRP4 MG	Anti LRP4	Kdykoliv	Více ženy	Normální
Seronegativní MG	Žádné	Kdykoliv	Obě stejně	Variabilní

Léky zaměřené proti komplementu

První léky z těchto skupin, které byly úspěšně testovány a jsou již v klinické praxi, jsou inhibitory C5 složky komplementu. Komplement je klíčovou součástí vrozené imunity a jeho aktivace je významnou patogenetickou součástí protilátkami zprostředkovaného poškození nervosvalového přenosu (Mantegazza et al., 2020). V roce 2017 byly publikovány výsledky studie REGAIN (Howard et al., 2017), která prokázala účinnost **eculizumabu** jako selektivního blokátoru C5 složky komplementu u pacientů s refrakterní generalizovanou myastenií gravis a anti AChR pozitivními protilátkami. Jde o důležitou podmínku, protože anti AChR protilátky jsou třídy IgG1 a IgG3, které na rozdíl od protilátek IgG4 (protilátky proti MuSK – svalově specifické kináze) aktivují komplement. V roce 2022 byly zveřejněny výsledky studie CHAMPION (Vu et al., 2022), která testovala novou molekulu proti C5 složce komplementu – **ravulizumab**. Jeho hlavní výhodou je větší afinita k cílovým komponentám komplementu, a tedy i delší interval mezi aplikacemi. Také tato studie prokázala signifikantní účinek u nemocných s myastenií. V roce 2023 byly publikovány pozitivní výsledky studie RAISE (Howard et al., 2023) s účinnou látkou **zilucoplan**, který ale na rozdíl od předchozích není monoklonální protilátkou, ale malým makrocyklickým peptidem (15 aminokyselin). Eculizumab a ravulizumab se podávají i. v., po nasycovací dávce každých 14 dnů, resp. 8 týdnů, zilucoplan se podává denně v subkutánní injekci. Tyto molekuly brání štěpení C5 složky komplementu na C5a a C5b a tím spuštění kaskády, která vede k formování tzv. membránového útočného komplexu (MAC). Podmínkou použití těchto léků je očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním a je vhodné očkování i proti některým dalším bakteriálním chorobám, kde hraje komplement významnou roli v prvotních fázích imunitní odpovědi (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*). Pokud je indikované zahájení léčby ještě před nástupem efektivní protilátkové odpovědi po očkování, je nutné nemocného chránit antibiotickou profylaxí (v tomto případě penicilinem).

Tab. 2. *Rychlost nástupu účinku jednotlivých léků používaných v terapii myastenie podle (Farmakidis et al., 2018)*

Lék	Začátek účinku
ICHE (pyridostigmin)	30–60 min
Kortikosteroidy	2–8 T
Azathioprin	12–18 M
Mykofenolát	3–6 M
Cyklosporin	2–6 M
Methotrexát	2–6 M
Thymektomie	6–12 M
IVIG	1–2 T
TPF	1–2 výměny
Rituximab	1–3 M
C5 inhibitory i. v.	2–8 T
FcRn iv	1–2 T

Dále jsou ve fázi III klinického zkoušení další molekuly: pozelimab (NCT05070858), cemdisiran – siRNA inhibující tvorbu C5 v játrech (NCT05070858), gefurulimab (NCT05556096) a vemircopan (fáze II, NCT05218096).

Inhibitory neonatálního Fc receptoru

Neonatální Fc receptor se významně podílí na recyklaci a homeostáze imunoglobulinů třídy IgG. Je exprimován na povrchu celé řady buněk a zvláště na povrchu buněk cévního endotelu. Protilátky se dostávají z krevního oběhu do buňky pinocytózou. V endosomu se IgG protilátky váží Fc fragmentem na uvedený receptor, čímž jsou uchráněny od degradace a následně mohou být uvolněny zpět do krevního oběhu. Naopak volné IgG jsou odbourávány v lysosomech. Vazba FcRn na IgG je pH dependentní a je podstatná pro prodloužení poločasu cirkulace, který je až 4× delší než u ostatních subtypů imunoglobulinů (IgM, IgA). Uvedený receptor se podílí i na recyklaci

albuminu stejným způsobem, ale albumin využívá jiné vazebné místo. Protože je myastenie protilátkami zprostředkované autoimunitní onemocnění, jejich redukce (cestou blokády FcRn a zrychlenou lysosomální degradací) vede ke zmírnění potíží. Jde s určitou licencí konstatovat, že se jedná o endogenní verzi plazmaferézy (Obr. 1).

V roce 2021 byly publikovány výsledky studie ADAPT (Howard et al., 2021), která prokázala efektivitu **efgartigimodu** v léčbě generalizované myastenie. Jde o modifikovaný Fc fragment, který vazbou na FcRn blokuje jeho ochrannou funkci vůči IgG, čímž dochází k rychlému poklesu všech tříd IgG (a samozřejmě i patogenetických protilátek) a zároveň nedochází k ovlivnění ostatních tříd imunoglobulinů a albuminu. Podávání léku je cyklické – 1 infuze týdně po 4 následující týdny, další cyklus se podá zpravidla po 4–12 týdnech podle klinického stavu pacienta. Pokles hladiny IgG začíná ihned po první dávce a dosahuje 60–70 % s korespondujícím poklesem hladiny anti AChR protilátek (40–70 %), paralelně dochází ke klinickému zlepšení. V současné době je již k dispozici i subkutánní verze léku, která se podává stejným cyklickým způsobem.

Dalším lékem z této skupiny je **rozanolixizumab**, což je, na rozdíl od předcházejícího preparátu, monoklonální protilátka třídy IgG4. Účinnost byla prokázána ve studii Mycarin G, výsledky byly publikovány v roce 2023 (Bril et al., 2023). Jde opět o cyklickou subkutánní aplikaci – 6 následujících týdnů po sobě s opakováním po 4 až 12 týdnech. Ligandy FcRn lze použít k léčbě jak anti AChR, tak anti MuSK myastenie.

Z této skupiny jsou ještě v pokročilém stupni klinického zkoušení (fáze III) nipocalimab (NCT04951622) a batoclimab (NCT05403541).

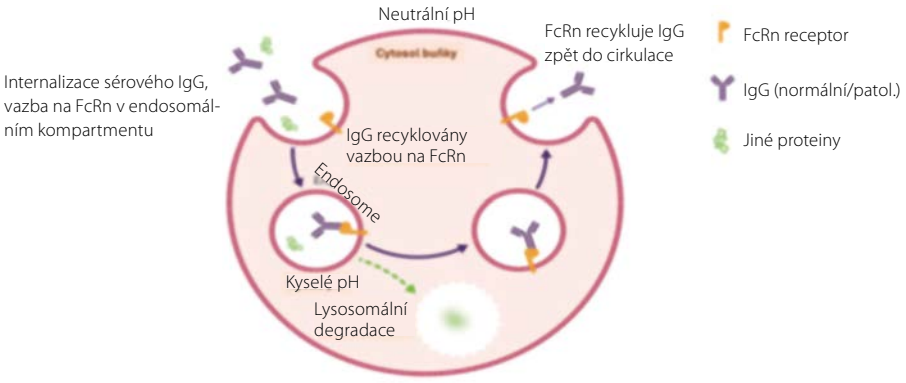
Léky z obou uvedených skupin snižují při dlouhodobém používání spotřebu kortikosteroidů a snižují riziko krizí a relapsů, což bylo prokázáno jak v „open labelů" fázích klinických studií (Muppidi et al., 2019), tak v reálné praxi (Pane et al., 2024). Dále je lze, vzhledem k rychlosti nástupu účinku, použít jako záchrannou léčbu (Song et al., 2024).

Léky zaměřené proti B buněčné linii

Nejstarším a dlouhodobě používaným lékem z této skupiny je **rituximab**. Jde o chimérickou monoklonální protilátku proti povrchovému znaku B-lymfocytů CD20, která byla zavedena do praxe již v roce 1997 k léčbě hematologických malignit. Po aplikaci dochází velmi rychle k téměř kompletní depleci B-lymfocytů s výjimkou pre-B-lymfocytů a plazmatických buněk. Současně může dojít i k rozvoji neutropenie (8 %) a snížení koncentrací protilátek třídy IgA, IgM i IgG v séru (38 %). Tyto změny zpravidla přetrvávají 6–12 měsíců, vzácněji i několik let, zároveň se zvyšuje vnímavost k infekcím a je negativně ovlivněna postvakcinační protilátková odezva (Polák et al. 2016). Je tedy nezbytné zahájit řadu preventivních opatření ještě před zahájením léčby. Minimálně provést vakcinace proti jednotlivým preventabilním infekčním onemocněním, jako je chřipka, pneumokoková onemocnění, tetanus, difterie a pertuse. Také není zcela jasné dávkovací schéma a opakování terapie. (Tím se podobá používání klasických imunosupresiv, která byla také často testována na jiných populacích nemocných a dávkovací schémata byla posléze adaptována pro použití u autoimunitních chorob.)

Indikace rituximabu u nemocných s myastenií je ale stále předmětem kontroverzí. Figuruje v řadě i recentních doporučení (Wiendl et al., 2023; De Bleecker et al., 2024; Gilhus et al., 2024), ale na druhou stranu dvě randomizované studie neprokázaly jasně jeho efekt u AChR pozitivních pacientů (Nowak et al., 2022; Piehl et al., 2022). Existuje vcelku shoda na jeho použití u nemocných s myastenií s anti MuSK protilátkami.

Obr. 1. *Recyklace IgG za normálních podmínek; Endogenní plazmaferéza*



Adaptováno: Wolfe GI, et al. J Neurol. Sci. 2021;430:118074.

Do této skupiny spadají další nově zkoušené molekuly:

1. **Telitacicept**, který je inhibitorem BAFF („B cell activating factor") a APRIL („a proliferation-inducing ligand") (fáze II, NCT04146051).

2. **Iscalimab** – plně humanizovaná nedepletující anti CD 40 monoklonální protilátka. Znak CD40 je kostimulační molekula exprimovaná na B buňkách a dalších antigen prezentujících buňkách – jejich ligandem je znak CD154 lokalizovaný na T-lymfocytech (fáze II, NCT02565576).

3. **Tolebrutinib** – kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) podávaný perorálně. Studie fáze III (NCT05132569) byla předčasně ukončena sponzorem. BTK hraje roli ve vrozené i adaptivní imunitě, zvl. ovlivňuje maturaci a proliferaci B buněk. Je také exprimována v myeloidních buňkách (vrozená neadaptivní imunita) a ovlivňuje produkci zánětlivých cytokinů a adhezních molekul.

4. **Inebiluzumab** – humanizovaná protilátka anti CD19. Tento znak zahrnuje pochopitelně širší populaci buněk než CD20 a dochází tak k hlubší buněčné depleci (MINT study, fáze III, NCT04524273).

Další směry v léčbě

V různých fázích klinického testování jsou protilátky proti interleukinu 6: **satralizumab** (fáze III, NCT04963270) a **tocilizumab** (fáze II, NCT05067348). Studie LUMINISCENCE, publikovaná v letošním roce (Habib et al., 2025), neprokázala bohužel klinicky relevantní efekt satralizumabu.

Nakonec je třeba se zmínit o **CAR T terapii**, tedy buněčné léčbě pomocí upraveného tzv. chimérického receptoru (CAR = „chimeric

antigen receptor"). Tato terapie se používá asi 6 let ke zvládání B buněčných malignit a v poslední době je testována i u řady autoimunitních chorob. U myastenie jde o tři studie. Jedna studie zahrnuje upravené T buňky namířené proti maturačnímu antigenu B buněk (BCMA), (fáze II, NCT04146051), druhá potom proti MuSK protilátce (fáze I, NCT05451212) a poslední, která je také teprve ve fázi I (NCT05828225) pracuje s CD19 CAR T buňkami.

Od roku 2017, kdy byly publikovány výsledky studie REGAIN, došlo nejen k vývoji dalších účinných léků, ale i k významnému rozvoji poznání mnoha aspektů této závažné choroby. Vývoj nových léků tak stimuluje zpřesňování a prohlubování informací např. z oblasti patofyziologie, klinimetrie či epidemiologie. Je ovšem otázkou, kdy a v jakém rozsahu se tyto nové léky dostanou k pacientům.

LITERATURA

1. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22:383-394.
2. De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. Acta Neurol. *Belg.* 2024;124:1371-1383.
3. Dewilde S, Phillips G, Paci S, et al. People Diagnosed with Myasthenia Gravis have Lower health-related quality of life and Need More Medical and Caregiver Help in Comparison to the General Population: Analysis of Two Observational Studies. Adv. *Ther.* 2023;40:4377-4394.
4. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol. Clin.* 2018;36:311-337.
5. Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. Expert Rev. *Neurother.* 2023;23:169-177.
6. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur. J. Neurol.* 2024;31:e16229.
7. Habib AA, Zhao C, Aban I, et al. Safety and efficacy of satralizumab in patients with generalised myasthenia gravis (LUMINESCE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2025;24:117-127.
8. Howard JF, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22:395-406.
9. Howard JF, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:526-536.
10. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, 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.
11. Mahic M, Bozorg A, Rudnik J, Zaremba P, Scowcroft A. Treatment patterns in myasthenia gravis: A United States health claims analysis. *Muscle Nerve.* 2023;67:297-305.
12. Mantegazza R, Vanoli F, Frangiamore R, Cavalcante P. Complement Inhibition for the Treatment of Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets Ther.* 2020;9:317–331.
13. Mevius A, Jöres L, Biskup J, et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. Neuromuscul. Disord. *NMD.* 2023;33:324–333.
14. Nair SS, Jacob S. Novel Immunotherapies for Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets Ther.* 2023;12:25-45.
15. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2022;98:e376-e389.
16. Pane C, Di Stefano V, Cuomo N, et al. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. *J. Neurol.* 2024;271:6209-6219.
17. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79:1105-1112.
18. Polák P, Penka M, Smejkal P, et al. Treatment with rituximab as an opportunity for the prevention of infectious complications. *Vnitř Lék.* 2016;62:398-405.
19. Saccà F, Pane C, Espinosa PE, et al. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2023.
20. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid.* 2022; 1: EVIDoa2100066.
21. Wiendl H, Abicht A, Chan A, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. Ther. Adv. Neurol. *Disord.* 2023;16:17562864231213240.
22. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:511-522.