



ZPRAVODAJ Z 5. NEUROMUSKULÁRNÍHO FÓRA

(blíže k myopatiím, myastenia gravis a spinální muskulární atrofii)

MUDr. Zuzana Zafarová

21.–22. 9. 2023

Hotel Kraskov, Třemošnice-Starý Dvůr

SOLENI
MEDICAL EDUCATION

UCBCares®

About People

UCBCares® je služba nabízená společností UCB navržená tak, aby poskytla podporu lidem, kteří žijí s chronickým onemocněním, a zdravotnickým odborníkům, kteří se podílejí na jejich léčbě, v průběhu léčby přípravkem společnosti UCB.



Anja, UCBCares

Náš tým zkušených odborníků je tu od toho, aby Vaším pacientům pomohl najít odpovědi na jejich otázky a poskytl jim vhodné informace a materiály.

Prohlédněte si naše webové stránky...

Tyto stránky o Myasthenia gravis pomohou Vaším pacientům dozvědět se více o myastenii, jejích různých formách, jak je diagnostikována nebo o možnostech její léčby. Na stránkách je i sekce věnovaná zvládání příznaků myastenie a života s ní. Mají i sekci často kladených otázek, kde Vaši pacienti mohou najít odpovědi na otázky, které ohledně myastenie možná mají.



<https://ucbcares.cz/pacienti/myasthenia-gravis/cs>

UCBCares® poskytne odpovědi na dotazy týkající se léčby pomocí léčivých přípravků společnosti UCB a způsobu jejich podání. Informace poskytnuté prostřednictvím služby UCBCares® nepředstavují ani nenahrazují konzultace s ošetřujícím lékařem a nejsou ani míněny jako reklama na léčivé přípravky společnosti UCB. S veškerými poskytnutými údaji bude nakládáno v souladu s Obecným nařízením o ochraně osobních údajů (GDPR) a jako s důvěrnými.

UCBCares®

Telefon: +420 221 773 442

Bezplatná telefonní linka*:

800 144 395

*pouze pro volání z České republiky

E-mail: UCBCares.CZ@ucb.com

Webová stránka: ucbcares.cz

UCB s.r.o.

Jankovcova 1518/2

170 00 Praha 7 - Holešovice

UCBCares® je registrovanou ochrannou známkou skupiny UCB.

Datum přípravy: listopad 2023

CZ-DA-2300036

©UCB Biopharma SRL, 2023.

Všechna práva vyhrazena.



Inspired by patients.
Driven by science.

UCBCares®
About People

Obsah

- 6** **Myopatie a poruchy dýchání z neuromuskulární příčiny**
- 10** **Současné a nové možnosti léčby myastenia gravis**
- 20** **Spinální muskulární atrofie**
- 24** **Amyotrofická laterální skleróza**

TIRÁŽ

Zpravodaj z 5. neuromuskulárního fóra

(blíže k myopatiím, myastenia gravis a spinální muskulární atrofii)

Třemošnice-Starý Dvůr, 21.–22. 9. 2023

Na základě prezentovaných sdělení zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová.

Vychází jako supplementum I časopisu Neurologie pro praxi.

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Obchodní oddělení: Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, Mgr. Tereza Krejčí, krejci@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2023

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.
Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

ISBN 978-80-7471-478-8

Neurol. praxi. 2022;23(Suppl. I)



ZPRAVODAJ Z 5. NEUROMUSKULÁRNÍHO FÓRA

(blíže k myopatiím, myastenia gravis a spinální muskulární atrofii)

MUDr. Zuzana Zafarová

21.–22. 9. 2023
Hotel Kraskov, Třemošnice-Starý Dvůr

SOLEN
OLOMOUČ

Zpravodaj z 5. neuromuskulárního fóra (blíže k myopatiím, myastenia gravis a spinální muskulární atrofii)

Na konci září 2023 proběhl pod patronací Neuromuskulární sekce ČNS již 5. ročník Neuromuskulárního fóra. Témata zahrnovala myopatie a poruchy dýchání z neuromuskulární příčiny, léčbu myastenia gravis a spinální svalové atrofie, diagnostiku a léčbu onemocnění motorického neuronu, symptomatickou a paliativní péči o pacienty s neuromuskulárními chorobami, validaci českého dotazníku pro monitorování amyotrofické laterální sklerózy, kardiální autonomní neuropatii, senzitivní ataxii a diagnostiku myotonie. K uvedeným tématům zazněla i řada kazuistik. Přinášíme stručný souhrn všech odborných přednášek.

Myopatie a poruchy dýchání z neuromuskulární příčiny

Axiální myopatie a dropped head

Axiální myopatie je součástí řady svalových chorob. U některých nozologických jednotek jde o dominantní a charakteristický typ postižení. Této problematice se ve své přednášce věnoval MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA (Neurologická klinika LF MU a FN Brno). Jak připomněl, klinické projevy axiální myopatie zahrnují skoliózu, rigiditu páteře, anteflexi anebo dropped head. Axiální myopatie se často překrývají s pletencovými myopatiemi a tíže obou současných postižení koreluje. Někdy je axiální myopatie spojena s kontrakturami a syndromem rigidní páteře. Kyfotizace postury typická pro axiální myopatie ve formě bent spine syndromu, dropped head, kamptokormie či head ptosis může mít ale i ne-neuromuskulární

příčinu, a to vertebrogenní nebo extrapyramidovou.

V diagnostice je důležité klinické vyšetření extenze krku a páteře, a to včetně síly extenze a délky výdrže. Svalová biopsie se cíleně provádí zřídka, pro EMG chybí spolehlivé normy. Významná je magnetická rezonance (MR) paraspinálních svalů, která při axiální myopatii zachytí tukovou infiltraci (náhradu svalové tkáně tukem) a zánětlivé změny.

Axiální myopatie vzniklé v dospělosti se nejčastěji vyskytují u kalpainopatie, dále u Pompeho nemoci (glykogenóza II. typu), kde dominuje axiální postižení, spojené s ventilační poruchou, u zánětlivých myopatií, u mutací v ryanodinovém receptoru a u mutací dynaminu 2. Při vzniku axiální

myopatie ve věku 10–25 let jde obvykle o kalpainopatie, dysferliniopatie či laminopatie, u kongenitálních axiálních myopatií typicky o mutace dynaminu 2, dystrofinopatie, laminopatie, mutace v ryanodinovém receptoru, titinopatie aj.

Axiální myopatie s akcentací v kraniální části páteře, tzv. dropped head, je často spojena s respirační insuficiencí. Důvodem je nejen postura páteře, ale i rigidita hrudního koše. Respirační insuficience je typická pro pacienty s deficitem selenoproteinu, s Pompeho nemocí, s myotonickou dystrofií I. typu, titinopatií a myofibrilární myopatií. Pacienti s dropped head popisují často také poruchu polykání. Ta je ale dána primárně postavením hlavy.

V diferenciální diagnostice axiálních myopatií je třeba odlišit primárně svalové postižení (včetně „izolované myopatie krčních extenzorů“, která není jasně prokázána, bývá ale často zmiňována v kazuistikách), poruchu neuromuskulárního převodu u myastenia gravis a onemocnění motoneuronů, ale i další příčiny, např. extrapyramidové či vertebrogenní kyfózu.

MUDr. Voháňka prezentoval také tři kazuistiky.

Kazuistika – žena s potřebou umělé plicní ventilace během spánku

Žena narozená v roce 1992 měla již od narození potíže s dušností a v kojeneckém věku nezvedala hlavu. Nález se posléze upravil a stav byl hodnocen jako atopické astma. Vždy byla osvobozena od tělesné výchovy, neběhala, ne-

stačila ostatním dětem. Od 16 let se u ní rozvíjela únava a dušnost, od 22 let popisovala potíže při chůzi do schodů. Neurologické vyšetření ukázalo skoliózu, rigidní páteř, pacientka nedokázala udělat dřep. Z důvodu respirační insuficience a opakovaného hyperkapnického selhání byla nutná noční umělá plicní ventilace přes tracheostomii. Kardiologický nález byl normální a téměř normální byla i hladina kreatinkinázy (CK 5,49 μ kat/l). Genetické vyšetření prokázalo deficit selenoproteinu.

Kazuistika – muž s trupovou slabostí a poruchou polykání

Muž narozený v roce 1955 si od 46 let věku (od roku 2001) stěžoval na trupovou slabost a potíže s polykáním. V roce 2004 podstoupil pro tyto obtíže operaci meningeomu v oblasti T3 bez efektu. Neurologické vyšetření v roce 2009 ukázalo zřetelnou hyperlordózu, kořenová síla byla výborná, stejně jako usilovná vitální kapacita plic (FVC 4,3 l). Hladina CK byla hraniční (4,4 μ kat/l), EMG bylo bez jasného myogenního nálezu, zjištěna byla ale spontánní aktivita – pozitivní fibrilace, pozitivní a komplexní repetitivní výboje. Svalová biopsie ukázala neurogenní grupování, angulární vlákna, velikostní kolísání, četná vnitřní jádra a štěpení. Zjištěna byla snížená aktivita kyselé glukosidázy (GAA), a to ze suché kapky krve i v leukocytech. Genetické vyšetření potvrdilo nejčastější formu homozygotní mutace pro glykogenózu II. typu. Byla stanovena diagnóza Pompeho nemoci s pozdním začátkem. Pacient

je nyní již dlouhodobě na substituční léčbě. Cesta k diagnóze u něj trvala 8 let.

Kazuistika – muž s potížemi s držením hlavy v předklonu

Muž narozený v roce 1958 si ve věku 45 let všiml obtížného držení hlavy v předklonu. Rovněž se u něj projevila slabost paží, měl potíže s česáním a holením. Objektivně byla přítomna symetrická semiptóza, akcentovaná břišní lordóza a bilaterální slabost periskapulárního svalstva. Síla flexorů i extenzorů krku byla normální, v normě byly i FVC a CK. MR nebylo možné provést z důvodu implantovaného kardiostimulátoru. Výsledky vyšetření na myotonicou dystrofii 1 (MD1), facioscapulohumerální svalovou dystrofii (FSHD) a Pompeho nemoc byly negativní. Sekvenování nové generace ukázalo sekvenční změnu v genu MYH2 pro těžké myozinové řetězce a diagnostikován byl hereditární IBM typu 3.

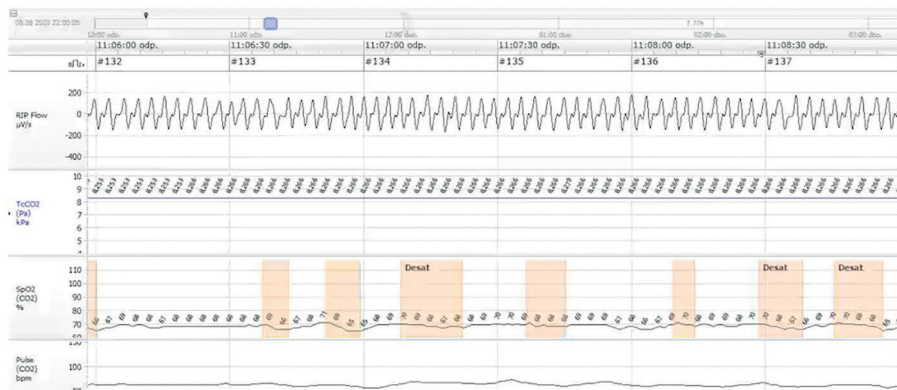
Respirační insuficience u myopatií

Poruchy dýchání ve spánku u pacientů s myopatií byly tématem přednášky doc. MUDr. Ivy Příhodové, Ph.D. (Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha). Jak uvedla, myopatie s rizikem slabosti dýchacích svalů a respirační insuficience zahrnují svalové dystrofie, kongenitální, metabolické a zánětlivé myopatie. Možnosti terapie jsou omezené, hlavním cílem léčby je kvalita života pacienta a podpora respiračních funkcí. Řídíme se podle FVC. Dříve než se respirační insuficience

projeví během dne, objevuje se ve spánku, a to nejdříve v REM fázi (asi při FVC < 40 %). Důvodem zhoršení dýchání ve spánku u myopatií je fyziologický pokles svalového tonu až atonie v REM fázi spánku s vyřazením pomocných dýchacích svalů a snížením napětí svaloviny horních cest dýchacích. Na zhoršeném dýchání ve spánku se podílí i poloha vleže, kdy se snižuje kapacita plic, a změny v řízení dýchání (centrální apnoe).

Poruchy dýchání ve spánku rozdělujeme na spánkovou apnoe nebo hypopnoe, která může být obstrukční, centrální nebo smíšená, a na kontinuální hypoventilaci během spánku. U pacientů s neuromuskulárním onemocněním je důvodem poruchy dýchání slabost svalů, která se projevuje hypoventilací, zvýšením kolapsability horních cest dýchacích, zhoršením polykání, zhoršeným odkašláváním a špatným držením těla. Hypoxemie, hyperkapnie během spánku a opakovaná probouzení dále zhoršují svalovou sílu respiračních svalů a srdeční funkce – rozvíjí se cor pulmonale a srdeční arytmie. Cílem péče o tyto pacienty je zachytit poruchu dýchání ve fázi, kdy se projeví v REM fázi spánku, a zahájit léčbu.

Mezi noční příznaky poruchy dýchání patří chrápání, spánková apnoe, probouzení s tachykardií a dušností, abnormální poloha ve spánku, opakované probouzení, nutnost časté změny polohy ve spánku, časté noční můry, neklidný spánek a pocení. Z ranních příznaků je třeba věnovat pozornost suchu v ústech, bolesti hlavy a obtížnému probouzení. Denní příznaky zahrnují nauzeu, zvracení, nechutenství, dysfagii, poruchy nálady, zhoršení koncentrace a paměti, denní

Obr. 1. Záznam polygrafie a kapnometrie u Pompeho nemoci

spavost, únavnost a opakované infekce horních cest dýchacích. Po příznacích je třeba pátrat aktivně, protože pacienti je obvykle spontánně neuvádějí. Pozdním projevem je pak objektivní nález dyspnoe, tachypnoe, zapojení pomocných dýchacích svalů, ortopnoe a paradoxního dýchání. Diagnostické postupy zahrnují vyšetření respiračních funkcí (spirometrie a funkční vyšetření dechové síly), analýzu krevních plynů z arteriální krve (rozdíl večerní a časné ranní hodnoty) a celonoční transkutánní kapnometrii. U každého pacienta s rizikem poruchy dýchání ve spánku je třeba pravidelné polygrafické vyšetření. Lze jej provádět v domácích podmínkách a ukazuje počet apnoí a hypopnoí za hodinu, počet desaturací za hodinu, průměrnou saturaci hemoglobinu kyslíkem a procento času, kdy je saturace pod 90 %. Hodnocen je i vliv polohy těla a srdeční frekvence. Přesnější, ale finančně náročnější a méně dostupnou metodou je polysomnografie. Ukazuje navíc i probouzení reakce. Celonoční transkutánní kap-

nometrie umožňuje registraci oxidu uhličitého a saturace kyslíkem. Jde o neinvazivní metodu, která ukazuje celonoční časový průběh hladiny CO_2 . Normální hodnoty pCO_2 při tomto vyšetření jsou 4,8–5,7 kPa. Metodu lze využít i k monitorování efektu terapie. Nejvýhodnější pro diagnostiku z hlediska poměru nákladů a přínosu, dostupnosti a zátěže pro pacienta je kombinace polygrafie a kapnometrie (Obr. 1).

Zvláštní skupinu tvoří pacienti s Pompeho nemocí. U třetiny z nich dochází k časnému nástupu respiračních obtíží, přičemž akutní nebo chronická respirační insuficience bývá první manifestací choroby a předchází rozvoji svalové slabosti. To může být důvodem velkého zpoždění diagnózy. U pacienta s nejasnou příčinou respirační insuficience je proto třeba v diferenciální diagnostice pomyšlet na Pompeho nemoc.

Péče o pacienty s myopatiemi s poruchami dýchání zahrnuje rehabilitaci dechového svalstva, zajištění toalety dýchacích cest (mecha-

nická podpora kašle), prevenci aspirace a úpravu výživy (zahuštění stravy, vysokokalorické doplňky stravy, případně perkutánní endoskopickou gastrostomií), neinvazivní ventilační terapii (NIV) a umělou plicní ventilaci (UPV).

NIV umožňuje nastavit minutovou alveolární ventilaci, dobu nádechu a záložní dechovou frekvenci. Používají se různé typy masek se zvlhčovačem v kombinaci s mechanickou podporou kašle. Potřebná je pravidelná kontrola compliance a efektu terapie. Při progresi onemocnění lze NIV použít nejen ve spánku, ale i za bdělosti nebo léčbu převést na domácí UPV. NIV je účinná a dobře tolerovaná terapie, která upravuje hladinu CO_2 a případně i O_2 . Zlepšuje rozpínání plic, snižuje množství atelektáz a zlepšuje mobilitu sekretu. Zvyšuje také kvalitu spánku a spolu s asistovaným odkašláváním redukuje výskyt infekcí dýchacích cest. Včasné zahájení NIV oddaluje progresi chronického respiračního selhání a nutnost tracheostomie a zlepšuje prognózu pacienta i kvalitu jeho života. Pro zahájení NIV musí pacient splňovat alespoň 1 z 10 kritérií.

UPV se používá buď přechodně v rámci perioperační péče nebo při urgentních stavech, např. v případě dekompenzace chronické respirační insuficience při respiračním infektu, nebo dlouhodobě v podobě domácí invazivní UPV, a to při selhání NIV, při aspiraci či bulbární slabosti. Indikuje se individuálně pouze po informované diskuzi s pacientem a v souladu s dříve vysloveným přáním.

V závěru své přednášky doc. Příhodová shrnula zásady péče o pacienta s nervosvalovým

onemocněním. U této skupiny pacientů je zcela zásadní záchyt a léčba poruchy dýchání. Je třeba aktivně pátrat po příznacích této poruchy, provádět funkční vyšetření dechové síly, vyšetřovat dýchání ve spánku (polygrafické/polysonnografické vyšetření) včetně stanovení hladiny CO_2 , pravidelně každých 6–12 měsíců sledovat respirační funkce a včas zahájit NIV.

Případ matky a syna s náhle vzniklou ortopnoe provázenou bolestí pravého ramene

O kazuistiku matky a syna s náhle vzniklou poruchou dýchání z neuromuskulární příčiny se s účastníky 5. neuromuskulárního fóra podělila MUDr. Simona Dostálová (Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha).

Muž, 49 let, který měl v anamnéze arteriální hypertenzi, obezitu ($\text{BMI } 37 \text{ kg/m}^2$), dyslipidemii, hyperurikemii, pupeční kýlu a perforaci žaludečního vředu, byl v květnu 2021 hospitalizován pro náhle vzniklou dušnost a neschopnost se nadechnout vleže. Vzniku obtíží předcházela namáhavá práce (mytí oken) a současně se objevila bolest pravého ramene a trapézového svalu. Objektivně byla zjištěna námahová dyspnoe a ortopnoe, SpO_2 94 %, TK 120/90 mmHg, pulz 93/min. EKG i echokardiografické vyšetření byly bez odchylek. Spirometrie ukázala těžkou restriktivní ventilační poruchu (FVC 37 %), rentgen hrudníku pak vyšší postavení bránice. Z doplnění rodinné anamnézy vyplynulo, že matka pacienta se léčí

ve VFN pro parézu bránice při amyotrofické neuralgii brachiálního plexu. Pacient byl odeslán na stejné pracoviště.

Neurologické vyšetření bylo bez ložiskového nálezu, pozorována byla ortopnoe, paradoxní dýchání vleže a rychlý pokles SpO_2 během několika sekund v poloze na zádech na 76 %. CT hrudníku bylo kromě elevace bránice bez patologického nálezu, EMG nález byl normální (nebylo provedeno EMG n. phrenicus), dýchací cesty byly volné a bodypletysmografie ukázala normální plicní difuzi. Byla nastavena NIV, která během 17 dní od začátku obtíží vedla k normalizaci hodnot zástavy dechu a SpO_2 ve spánku při normokapnii. Pacient byl s dýcháním v leže při NIV spokojen.

U 71leté ženy s anamnézou ischemické CMP, obezity ($\text{BMI } 35 \text{ kg/m}^2$), arteriální hypertenze, dyslipidemie, autoimunitní thyreoiditidy a ulcerózní proktokolitidy se v říjnu 2019 náhle objevila dušnost provázená ortopnoe a bolestí pravého ramene. Po opakovaných hospitalizacích u ní byla v prosinci 2019 zahájena UPV. Po jejím ukončení v lednu 2020 byla pacientka opět opakovaně hospitalizována a byla stanovena diagnóza chronické plicní hypertenze se středně těžkou restriktivní ventilační poruchou ($\text{FVC } 55 \%$) nejasné etiologie s podílem obezity a psychogenní složky.

V červnu 2020 byla hospitalizována na Interní klinice VFN, kde rentgen hrudníku ukázal bránici v expiračním postavení s minimálními pohyby, CT plic byla bez patologického nálezu, dle echokardiografie měla pacientka normální funkci

levé komory a na MR mozku byla zjištěna pouze lehká mozková atrofie. Polygrafie neprokázala spánkovou apnoe, ale ukázala 49,5 % času s $\text{SpO}_2 < 90 \%$. Na základě EMG byla zjištěna čistě motorická polyneuropatie dolních končetin a byla vyloučena myopatie. Stav byl uzavřen jako neuralgická amyotrofie s bilaterálním postižením n. phrenicus.

V říjnu 2020 byla nemocná vyšetřena na Neurologické klinice VFN, kdy stále nebyla schopná spát na zádech, uváděla přerušovaný spánek, nadměrnou únavu a ranní bolest hlavy. Objektivně byla zjištěna SpO_2 93 %, tachypnoe (32/min.), dyspnoe a ortopnoe, přítomny byly perimaleolární otoky a paličkové prsty. Rok po vzniku obtíží byla nastavena NIV, která vedla k normalizaci saturace kyslíkem během spánku bez přítomnosti hyperkapnie a zástav dechu.

Příčina parézy bránice při amyotrofické neuralgii brachiálního plexu může být mechanická, imunologická nebo genetická. U popsaných pacientů připadá mechanická příčina v úvahu u syna, imunologicky byla u obou pacientů zjištěna pozitivita IgG protilátek proti HEV, genetické vyšetření suspektní autosomálně dominantní mutace genu Sept9 na 17. chromozomu bylo u obou pacientů negativní. U matky došlo při NIV k postupnému zvýšení FVC po 18 měsících na 72 % a intenzita nastavení NIV byla snížena, u syna se FVC zvýšila po 24 měsících pouze na 45 % a intenzitu NIV bylo potřeba zvýšit. Compliance obou pacientů s NIV je výborná, bylo dosaženo normoxemie, normokapnie a eliminace zástavy dechu.

Současné a nové možnosti léčby myastenia gravis

Moderní léčba myastenia gravis

Myastenia gravis (MG) je protilátkami zprostředkované autoimunitní onemocnění, u kterého jsou protilátky namířeny proti různým komponentám neuromuskulárního spojení, jako acetylcholinové receptory, MUSK (svalová specifická tyrozin-kináza), LRP4 (protein 4 související s lipoproteinovým receptorem s nízkou hustotou) a argin. Současné terapeutické možnosti zahrnují symptomatickou léčbu inhibitory cholinesteráz (IChE), imunosupresivní a imunomodulační terapii a eliminační metody. Výzkum ale přináší řadu nových léčivých přípravků, které jsou již registrované, ve fázi registrace, nebo klinického vývoje. Tyto látky zasahují do různých fází patogeneze MG a ovlivňují B lymfocyty, plazmatické buňky, inhibitory FcRn (neonatálního Fc receptoru) a komplement. Jejich přehledu věnoval svoji přednášku MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA (Neurologická klinika FN Brno).

První skupinou nových potenciálních léků pro terapii MG **jsou blokátory C5 složky komplementu**. Registrován a využíván je již eculizumab, monoklonální protilátka (MAB) podávaná i. v. 1x za 14 dnů. Byla již také dokončena fáze III klinického hodnocení ravulizumabu, MAB s větší afinitou k C5 složce komplementu, která se podává i. v. jen 1x za 8 týdnů. Nebude ale zřejmě v indikaci

MG registrována, používá se k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie. Stejná farmaceutická společnost vyvíjí totiž s. c. podávanou MAB proti C5 složce komplementu, gefurumab. Zilucoplan je syntetický peptidový inhibitor C5 složky komplementu podávaný 1x denně s. c. pomocí autoinjektoru, u kterého již byla studie fáze III ukončena. Probíhají také 2 studie fáze III se s. c. podávanou MAB pozelimabem, a to v monoterapii a v kombinaci cemdisiranem.

Druhou velmi nadějnou skupinou přípravků pro léčbu MG jsou **inhibitory FcRn**. Registrován je už efgartigimod, IgG1 Fc fragment, který se v ČR používá v i. v. formě a v současné době je dokončována studie s jeho s. c. formou. V registračním řízení je rozanolixizumab, s. c. podávaná MAB. Probíhá také klinické hodnocení fáze II s nipoclimabem a s batoclimabem.

Skupina dalších **léků je namířena proti B lymfocytům**. Inebilizumab je i. v. MAB proti CD19, která se používá v jiných indikacích, ale v současné době je hodnocena ve studii fáze III také u MG. Ve III. fázi klinického zkoušení je také satralizumab, MAB proti interleukinu 6, připravuje se studie fáze III s tolebrutinibem, což je s. c. inhibitor BlyS (B lymphocyte stimulator) a APRIL-B (A Proliferation-Inducing Ligand), tj. faktorů pro proliferaci a dozrávání B lymfocytů



VYVGART▼

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů^{1,2}

První a jediný schválený

IgG Fc fragment **pro**
léčbu generalizované
myasthenia gravis

u dospělých
pacientů, kteří mají
pozitivní nález
na protilátku proti
acetylcholinovým
receptorům^{2,3}

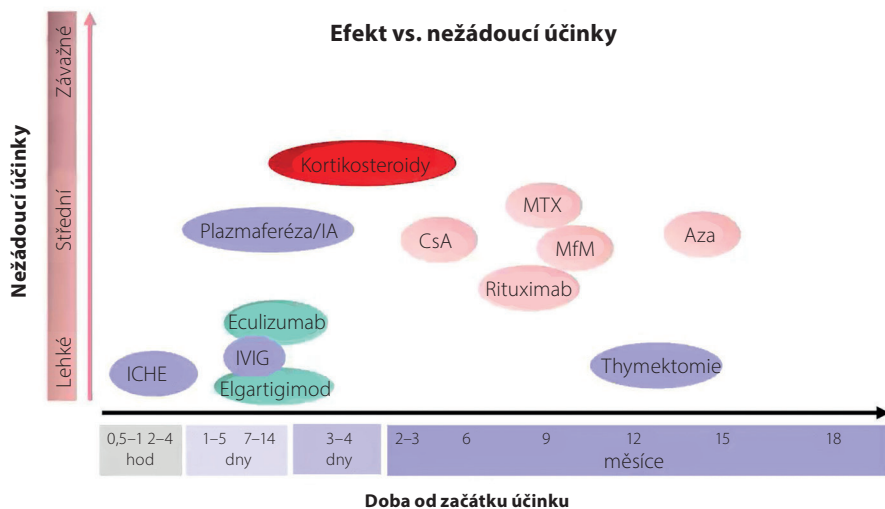
Zkratky: Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

Reference: 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC <https://www.ema.europa.eu>. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Zkrácenou informaci o přípravku najdete na straně 29.

Obr. 2. Současné možnosti léčby myastenia gravis z hlediska rychlosti nástupu účinku a výskytu nežádoucích účinků



Aza – azathioprin, CsA – cyklosporin A, IA – imunoabsorpce, IChE – inhibitory cholinesteráz, IVIG – intravenózní imunoglobuliny, MfM – mykofenolát mofetil, MTX – methotrexát

a modulaci funkce a přežívání plazmatických buněk, a velmi slibné výsledky v časných fázích vývoje prokázala CAR-T cell terapie (autologní T lymfocyty s expresí chimérického antigenního receptoru proti maturačnímu antigenu B lymfocytů [BCMA]). Na rozdíl od onkologických pacientů neprobíhá před CAR-T cell terapií u MG lymfodepleční léčba a tato terapeutická možnost je nyní hodnocena ve fázi IIb.

Velké množství vyvíjených léků pro terapii MG s sebou nese otázku, zda tolik terapeutických možností skutečně potřebujeme, zda je **současná léčba** spojená s nevýhodami, které může nová terapie překonat. Problémy současné léčby zahrnují délku nástupu účinku, nežádoucí účinky a nedostatečnou odpověď u pacientů s vysokou aktivitou choroby (refrakterní pacienti).

Začátek nástupu účinku se u současné léčby MG pohybuje od 15–30 minut u IChE, přes několik týdnů u kortikosteroidů (KS) a i. v. imunoglobulinů, několik měsíců u mykofenolát mofetilu, cyklosporinu, rituximabu a methotrexátu, po 6–12 měsících u thymektomie a 12–18 měsíců u azathioprinu. Obrázek 2 graficky znázorňuje postavení jednotlivých terapeutických možností z hlediska rychlosti nástupu účinku a výskytu nežádoucích účinků. Jako ideální se z tohoto hlediska jeví IChE (rychlý nástup účinku a minimum nežádoucích účinků). KS vykazují sice nejvyšší účinnost, ale mají také nejvíce nežádoucích účinků. Klinické zkušenosti ukazují, že tyto nežádoucí účinky zhoršují kvalitu života pacientů. Ukázala to také japonská studie, ve které nepříznivý dopad

na kvalitu života dle dotazníku QOL15 souvisel s dávkou predisonu > 5 mg. Nižší dávka KS v monoterapii MG ale většinou není dostatečně účinná. Pozdní nástup účinku vykazuje především thymektomie. Nové léky vyvíjené pro léčbu MG vykazují rychlý nástup účinku v řádu dnů až týdnů a málo nežádoucích účinků.

Důležitou otázkou je také spokojenost pacientů s terapií. Dotazníkové šetření provedené u 284 pacientů a 45 lékařů specialistů zjistilo, že 84 % pacientů a 100 % lékařů vyjadřuje obavy ohledně dlouhodobé imunosupresivní léčby, a to většinou z dlouhodobých nežádoucích účinků, akutní toxicity i nedostatečné účinnosti léčby. Obě skupiny dotázaných by si přály redukcí imunosupresivní (IS) terapie i při vědomí, že v takovém případě hrozí 12% riziko relapsu v porovnání se 2 % při pokračující stejné IS léčbě.

Za **terapeuticky refrakterní je MG** považována v případě selhání konvenční terapie, tj. pokud KS v kombinaci s IS podávané v dostatečné dávce a po dostatečně dlouhou dobu nevedou k potřebnému efektu, nebo pokud není možné redukovat IS terapii bez nutnosti záchranné medikace, dále pokud nelze eskalovat dávku KS a IS z důvodu nežádoucích účinků, rovněž v případě komorbidit, které omezují možnost použití konvenční terapie, a také u pacientů s častými krizemi navzdory adekvátní imunomodulační terapii.

Podle současných dat trpí trvalou svalovou slabostí 5–30 % pacientů s MG navzdory adekvátní terapii KS a IS léčbě. Tato refrakterní forma onemocnění významně snižuje kvalitu života pacientů. V ČR se z celkového počtu 2 700–2 900

nemocných s MG jedná asi o 300 pacientů, kteří jsou kandidáty moderní léčby spolu s dalšími pacienty, u nichž je současná léčba účinná, ale prováděná nežádoucími účinky.

Stojíme tedy na prahu nových cílených léčebných možností MG, které nabízejí rychlý, setrvalý a robustní účinek prokázaný v klinických studiích. Kromě toho vykazují výborný bezpečnostní profil s minimem nežádoucích účinků.

Kazuistika – žena s myastenią gravis asociovanou s thymomem

Případ 44leté matky 2 dětí popsala MUDr. Magda Horáková, Ph.D. (Neurologická klinika FN a LF MU Brno). Dříve zcela zdravá žena byla v březnu 2022 vyšetřena na Neurologické klinice pro intermitentní pokles levého víčka, zhoršenou artikulaci a žvýkání a celkovou slabost. Diagnóza byla stanovena velmi rychle. Single-fiber EMG m. orbicularis oculi odhalilo hrubě abnormální jitter a četné bloky a v krvi byla zjištěna pozitivita protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR, 7,40 nmol/l). Rutinní screeningová MR mediastina ukázala útvar 48 × 20 × 40 mm v předním mediastinu.

Vzhledem k mírným projevům byla zahájena terapie pyridostigminem 60 mg 2× denně a methylprednisolonem 8 mg 1× denně. Příznaky ale přetrvávaly (diplopie, ptóza, huhňání, zatékání tekutin do nosu) a v srpnu 2022 byl proto methylprednisolon navýšen na 12 mg/den, pyridostigmin na 3 denní dávky a bylo přidáno ambenonium na noc. V plánu byla thymektomie a nasazení azathioprinu. Ještě předtím ale v pro-

sinci 2022 došlo k těžké exacerbaci s dušností, dysartrií, dysfagií a nemožností chůze. Stav byl řešen za hospitalizace podáním i. v. imunoglobulinů (IVIg) 140 g, methylprednisolon již pacientka užívala v dávce 24 mg, pyridostigmin 5x denně, ambenonium 1x denně a byl přidán azathioprin 3x denně 50 mg. Krátce po propuštění byla pacientka znovu přijata pro myastenickou krizi s nutností umělé plicní ventilace a podstoupila 5x plazmaferézu. Z důvodu rozvíjející se anémie jí byla snížena dávka azathioprinu na 2x denně. Stav se nelepšil, a proto byly podány další IVIg 140 g a vyzkoušen byl i methylprednisolon 1 g. V tomto subkompenzovaném stavu byla předána na ARO, kde na začátku ledna 2023 podstoupila thoraskopickou thymektomii. Histologicky byl potvrzen thymom typu AB infiltrujiící tukovou tkáň bez zasažení uzlin. Po týdnu ale došlo k další progresi stavu a byla opět 5x provedena plazmaferéza. Skóre QMG (kvantitativní myastenické skóre) činilo 18 a skóre ADL (Activities of Daily Living) 8. Azathioprin musel být zcela vysazen pro anémii a kromě pyridostigminu užívala pacientka již 32 mg methylprednisolonu denně, což vedlo k nežádoucím účinkům v podobě hirsutismu, akné a měsíčkového obličje.

Z důvodu potřeby rychlého nástupu účinku byly pro další léčbu zvažovány nově dostupné léky eculizumab nebo efgartigimod. **Eculizumab** je MAB proti C5 složce komplementu. Znemožňuje aktivaci terminální části komplementu (membránu atakující komplex) a brání lýze a poškození buňky nervosvalové ploténky. **Efgartigimod** je Fc fragment receptoru přirozeně se vyskytujícího

v lidském organismu s uměle navýšenou afinitou, který brání recyklaci IgG z endotelu krevních cév, a tím snižuje jejich koncentraci v krvi. Tento efekt je někdy označován jako chemická plazmaferéza. Oba léky prokázaly vysokou účinnost v klinických studiích a byly registrovány pro generalizovanou MG bez thymomu. Eculizumab se podává pravidelně 1x za 14 dní, efgartigimod se aplikuje 1x týdně po dobu 4 týdnů a s další aplikací se čeká na zhoršení skóre ADL na ≥ 5 . U každého pacienta je třeba vytitrovat vhodný interval mezi cykly léčby.

U této pacientky byla podána žádost o úhradu eculizumabu na § 16, které bylo vyhověno. Eculizumab byl zvolen především z důvodu snažší žádosti o výjimečnou úhradu, protože jde o lék, který již má v ČR stanovenou úhradu na jinou diagnózu. Před zahájením léčby byla pacientka očkována proti meningokokům, což je podmínka nasazení této terapie (protože komplement se významně uplatňuje v imunitě proti opouzdřeným bakteriím), a na konci ledna 2023 byla léčba eculizumabem zahájena. V březnu 2023 byl stav komplikován bronchopneumonií vyžadující léčbu antibiotiky. Po překonání infekce významně kleslo skóre ADL i potřebná dávka methylprednisolonu. Pacientka je nyní již 8 měsíců na terapii eculizumabem, užívá methylprednisolon 8 mg denně a pyridostigmin 2–3x denně dle potřeby. Od nasazení eculizumabu nebylo nutné podání IVIg. Její stav je dlouhodobě stabilní s přetrvávajícími mírnými symptomy. Doposud se neobjevily žádné nežádoucí účinky eculizumabu a vymizely nežádoucí účinky KS. Z důvodu thymomu typu AB je plánováno PET/CT vyšetření a kontrola na onkologii.

Vzhledem k finanční i časové zátěži léčby a průvodnímu zvýšenému riziku meningokokové infekce i přes očkování její ošetřující lékaři zvažují další postup. Nabízí se převedení na ravulizumab, což je lék se shodným mechanismem účinku jako eculizumab s méně frekventním podáváním. Další možností je převedení na efgartigimod, u kterého lze upravovat intervaly mezi jednotlivými cykly dle potřeby pacientky. Alternativně nasadit konvenční imunosupresivní terapii a využít eculizumab jako přemostující terapii do nastoupení efektu imunosuprese.

V současné době lze u pacientů s MG žádat o úhradu eculizumabu, ravulizumabu či efgartigimodu na § 16. Brněnská neurologická klinika má s touto léčbou výborné několikaleté zkušenosti z klinických studií. Tato nová léčba je určena pro pacienty s generalizovanou MG bez thymomu s ADL $\geq$ 5–6. Důkazy o přínosu těchto léků u pacientů s thymomem chybí a rovněž nejsou dosud k dispozici data o výsledcích vysazování léčby při zmírnění příznaků.

Kazuistika – pacientka s chronickou myastenii gravis s anamnézou posttraumatické meningokély

Žena narozená v roce 1985, jejíž případ prezentovala MUDr. Michaela Týblová, Ph.D. (Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN Praha), měla první příznaky MG již v roce 2008. Nejprve u ní dominovala okulobulbární symptomatika a později se slabost rozšířila i na končetiny. Diagnóza byla stanove-

na na základě positivity EMG a protilátek proti AChR. CT vyšetření navíc odhalilo thymom. Byly nasazeny IChE a kombinovaná IS a v březnu 2009 podstoupila pacientka thymektomii s histologickým potvrzením thymomu. K výraznějšímu ústupu příznaků došlo až po 3 letech a od roku 2011 se pacientka cítila dobře a byla stabilizovaná s jediným relapsem v roce 2016.

V roce 2017 pacientka podstoupila dvě duroplastiky a plastiku baze lební pro otogenní likvoreu v terénu posttraumatické meningokély a opakované meningitidy. V osobní anamnéze měla také alopecia areata, herpes zoster v roce 2010 a chronickou otitis externa vpravo.

V roce 2017 došlo také ke zhoršení MG, kdy byly podány 3 kúry KS, které vedly k výraznějšímu zlepšení stavu. Od té doby je pacientka intermitentně na chronické dávce IVIG s aplikací každých 4–5 týdnů. Přesto byly od roku 2020 nutné 2 plazmaferézy, pacientka často přicházela do ambulance z důvodu zhoršení stavu, podání IVIG mělo vždy jen částečný efekt. Nasazen byl azathioprin, který byl eskalován na mykofenolát mofetil a poté na tacrolimus. Pacientka se stále necítila dobře, v roce 2022 prodělala 2 relapsy.

Při vyšetření v září 2023 uváděla intermitentní zhoršení artikulace, únavu při žvýkání tuhých soust a občas epizody zaskakování (výživa byla ale velmi dobrá), námahovou dušnost, potřebu přestávek při česání a čištění zubů, podlamování nohou, ale bez zhoršení schopnosti vstávání ze židle, a také výskyt dvojitého vidění a ptózy, nikoliv ale denně. Skóre QMG činilo 21, ADL 8.

K této kazuistice se diskutující zabývali otázkami, zda se jedná o chronický stav, jaký je zde funkční podíl a zda je možné pacientce nabídnout další léčbu. Zohlednit je třeba také dosažení dlouhé klinické remise na začátku léčby a současné výrazné zhoršení a samozřejmě anamnézu komplikované meningitidy a riziko její recidivy a sepse, navíc při chronické elevaci CRP od roku 2019 (5,2–20 mg/l) bez leukocytózy. Poslední hladina IgG byla 4,19 g/l. Lékaři v diskuzi navrhovali nasadit moderní monoterapii, vzhledem k účinnosti plazmaferéz nejlépe efgartigimod. Další možnosti léčby zahrnují imunoadsorpci, rituximab nebo eculizumab.

Pojišťovna u této pacientky zamítla žádost o úhradu efgartigimodu a nabídla vysokodávkovaný cyklofosfamid nebo rituximab. Vysoká dávka KS (> 15 mg) a nízká hladina IgG u této pacientky ale představuje rizikové faktory pro tuto léčbu. Po odvolání pojišťovna léčbu efgartigimodem schválila.

Kazuistika – farmakorezistentní myastenik s thymomem

Muž narozený v roce 1960 s BMI 32,5 kg/m² byl vyšetřen v květnu 2021 na oftalmologii pro pokles víčka. Z oftalmologie byl pacient odeslán neprodleně na neurologii, kde byl zjištěn také líný jazyk, únava při žvýkání a řeči, polykací nesnáze, slabost šíje, slabost a unavitelnost při vstávání, chůzi do schodů a vzpažení. V anamnéze měl chronické lumbalgie a radikulopatie L5 vlevo léčené konzervativně a akrální neuropatické bolesti nohou nejasné etiologie bez korelátu na EMG. Suspektní diagnózu MG potvrdila EMG a pozitivita protilátek proti AChR. Již

15 dnů od začátku obtíží byla stanovena diagnóza séropozitivní MG III. typu se skóre ADL 10 a QMG 17. CT mediastina odhalilo retrosternální nádor, velmi suspektně thymom typu B.

U tohoto pacienta, jehož kazuistiku popsal MUDr. Jana Junkerová (Neurologická klinika Ostrava), byla časně nasazena léčba pyridostigminem (až 6x denně) a prednisonem (30 mg/den), po několika dnech by přidán azathioprin (100 mg/den). Došlo ke zlepšení stavu na skóre ADL 5 a QMG 9. Ještě před plánovanou thymektomií byly indikovány 3 výměnné plazmaferézy. V říjnu 2021 proběhla thorakoskopická thymektomie, kdy pro těsný kontakt s perikardiem a adventicií vstoupné aorty nebylo možné provést radikální resekci. Histologické vyšetření potvrdilo thymom B3. Onkologické konzilium rozhodlo upustit od zvažované radioterapie na lůžku a pacienta pouze na onkologii sledovat.

V dalším průběhu léčby byl z důvodu špatné snášenlivosti nahrazen pyridostigmin za ambenium. Dále byla nutná redukce dávky KS z důvodu steroidního diabetu, nárůstu hmotnosti (BMI 35,8 kg/m²) a sooru v ústech. Kromě toho došlo ke zhoršení neuropatických bolestí nohou. Kompenzace MG byla neuspokojivá, skóre ADL opět dosáhlo 10. Pro intoleranci cyklosporinu A byl azathioprin nahrazen mykofenolát mofetilem (2x denně 1 g). V srpnu 2022 podstoupil pacient sérii 4 výměnných plazmaferéz při skóre ADL 15. Po přechodném zlepšení stavu byl v lednu 2023 hospitalizován pro myastenickou krizi s nutností umělé plicní ventilace, kdy byla provedena plazmaferéza a podána plná dávka IVIG. Výsledné skóre ADL činilo 8. Kontrolní CT a MR mediastina ukázalo

pooperační změny bez expanze rezidua tumoru a aktivace lymfatických uzlin. Hladina protilátek proti AChR byla > 8 nmol/l a pozitivní byly antititinové protilátky.

Protilátky proti titinu a ryanodinovým receptorům (RyR) jsou přítomny u 95 % pacientů s MG s thymomem a v 50 % MG s pozdním začátkem. Jsou spojeny s těžším průběhem onemocnění. Vyskytují se nezávisle na antiAChR protilátkách. Jejich přítomnost u pacientů s MG mladších 60 let svědčí pro přítomnost thymomu. Radikální excize thymomu mnohdy u těchto pacientů příznaky MG nezmírní. Indikována je imunosupresivní léčba (KS, azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin A, methotrexát, mykofenolát mofetil, rituximab a tacrolimus). Tacrolimus je zvláště vhodný u pacientů se záchytem protilátek proti RyR.

Další vhodnou terapeutickou strategií u tohoto pacienta by tedy mohla být léčba tacrolimem, nebo také biologická léčba MAB, které nezvyšují riziko nádorových onemocnění jako IS léčba. Otázkou zůstává, zda pojišťovna schválí úhradu MAB u pacienta s thymomem.

Nové možnosti léčby myastenia gravis

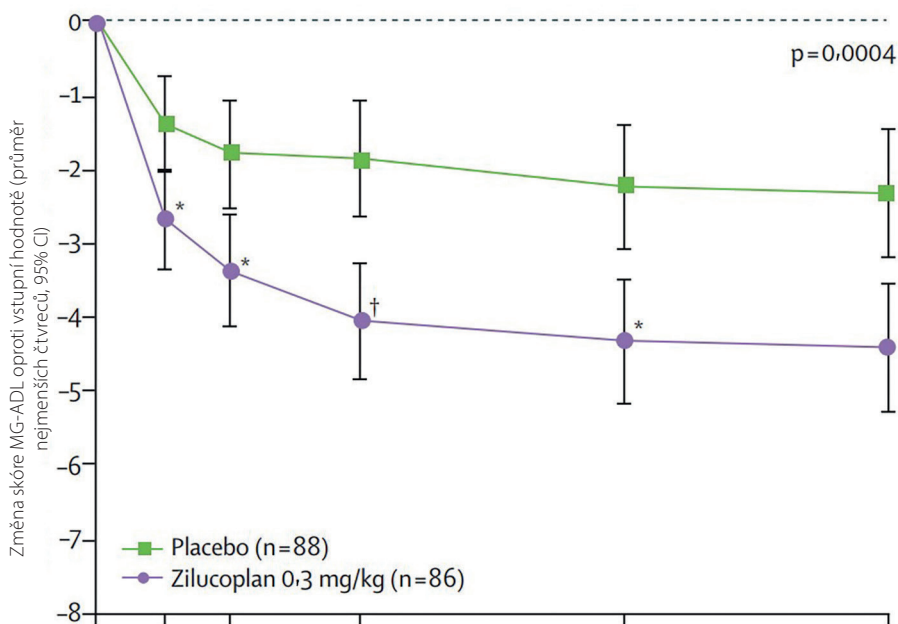
Nové možnosti léčby MG shrnul ve své přednášce prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc. (Neurologická klinika FN Brno-Bohunice). Jak uvedl, neexistuje přesná hranice definující refrakterní MG. I přes úspěšnost současné kombinované léčby medikamentózní, eliminační a operační není u části pacientů terapeutický efekt dostatečný nebo se objevují obtížně tolerovatelné nebo netolerova-

telné nežádoucí účinky nebo komplikace léčby. Právě pro tuto populaci nemocných mohou být přínosem nové možnosti léčby. Jsou schopné zmírnit až odstranit svalovou slabost u refrakterních pacientů, jejich výhodou je rychlý nástup účinku a dlouhodobá bezpečnost. Mohou posílit nedostatečný efekt dosavadní léčby, ale do budoucna mají i potenciál stát se terapií první volby. Je třeba si uvědomit, že změny na nervosvalové ploténce při MG nejsou zcela reverzibilní, a proto je i u tohoto onemocnění důležitým aspektem výsledku terapie čas.

V řádu měsíců budeme mít zřejmě k dispozici eculizumab, ravulizumab, zilucoplan, efgartigimod a rozanolixizumab. Byly již dokončeny studie fáze 3 s těmito přípravky, v nichž bylo dosaženo primárních a sekundárních cílů. V současné době čekají na registraci, některé přípravky již byly schváleny.

V patogenezi MG aktivují protilátky proti AChR klasickou cestu komplement. Současná léčba MG (imunosupresiva, imunomodulační léky) komplement neovlivňuje. Jeho inhibice lze dosáhnout pomocí nových léků eculizumabu, ravulizumabu a zilucoplanu. Eculizumab a ravulizumab jsou již registrované monoklonální protilátky, které blokují C5 složku komplementu. V registračním řízení je zilucoplan. Jde o malý makrocyclický peptid a větší permeabilitou než monoklonální protilátky, což vysvětluje jeho rychlý nástup účinku. Má duální mechanismus účinku – blokuje aktivaci C5 složky komplementu, a navíc v dalším kroku blokuje tvorbu komplexů C5b6. Na rozdíl od eculizumabu, který působí pouze na

Obr. 3. Snížení skóre MG-ADL při léčbě myasthenia gravis zilucoplanem (upraveno podle Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al.; RAISE Study Team. 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(5): 395-406)



tzv. wild-type komplement, vykazuje zilucoplan podle laboratorních testů účinnost i na R885 variantu komplementu. V placebem kontrolované studii RAISE vedl během 12 týdnů k významnému snížení skóre MG-ADL, QMG, MGC a MGQOL15 (Obr. 3).

Pokud se týká inhibitorů Fc receptoru, prof. Bednařík prezentoval výsledky placebem kontrolované studie ADAPT, ve které bylo podávání efgartigimodu u pacientů s generalizovanou MG s protilátkami proti AChR spojeno s významně větším podílem

pacientů s odpovědí na léčbu z hlediska skóre ADL a QMG než podávání placeba. Tento lék prokázal časný nástup účinku, přičemž zlepšení bylo pozorováno ve všech opakovaných cyklech léčby.

V neposlední řadě zmínil prof. Bednařík výsledky s rozanolixizumabem, MAB s vazbou na oblast FcRn, která prokázala účinnost také u podskupiny pacientů s pozitivitou anti-MuSK protilátek. Je možné že rozanolixizumab bude první biologická léčba, která bude schválena u této subpopulace pacientů s MG.

Spinální muskulární atrofie

Spinální muskulární atrofie (SMA) je autosómně recesivní onemocnění. Heterozygotní přenašeči jsou rozpoznatelní pouze genetickým vyšetřením. Jak připomněl MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA (Neurologická klinika FN Brno), porucha spočívá v homozygotní delecii 7. exonu genu SMN. Každý člověk má záložní kopii genu SMN, gen SMN2, který ale tvoří vzhledem k bodové mutaci jen omezené množství SMN proteinu. Počet kopií SMN2 významně ovlivňuje průběh SMA.

Podle počtu kopií genu SMN2 rozlišujeme 5 typů SMA. Typ 0, fetální má pouze 1 kopii genu SMN2, je spojen s délkou přežití v řádu dnů až týdnů a mezi případy SMA dosahuje incidence < 1 %. Asi 60 % incidencí má typ I, který se projevuje do 6 měsíců věku. Tito pacienti mají nejčastěji 2 kopie genu SMN2, bez léčby nikdy nesedí a dožívají se méně než 2 let. V dospělém věku se nejčastěji vyskytuje typ II a III. Typ II se manifestuje ve věku 6–18 měsíců, má incidenci 25 %, pacienti mají obvykle 3 kopie genu SMN2, bez léčby nikdy nechodí a dožívají se 20–40 let. Typ III se vyskytuje s incidencí 15 %, manifestuje se ve věku 1,5–10 let, pacienti mají nejčastěji 3 nebo 4 kopie genu SMN2 a normální délku života. Nejméně častý je nejmírnější typ IV s incidencí < 1 %, 4–5 kopiemi genu SMN2 a pomalou progresí.

Pacienti se SMA vyžadují multidisciplinární péči. Vytvořen byl mezinárodní standard péče,

který lze nalézt v českém jazyce na webových stránkách ČNS.

Dospělí pacienti se SMA představují velmi heterogenní skupinu s různou mírou postižení hybnosti (chodící/sedící) a respiračních funkcí. Hodnocení výsledku léčby a terapeutická očekávání je proto nutné přizpůsobit aktuálnímu stavu pacienta. Hodnotí se různé funkce, jako výdrž, funkce rukou, respirační funkce, hlas, stabilita trupu. Klinimetrické parametry jsou stále předmětem vývoje a úprav.

Nusinersen v léčbě SMA

První lék schválený k léčbě SMA byl nusinersen. Jde o antisense oligonukleotid, který přemostí bodovou mutaci genu SMN2 a spustí tvorbu proteinu ze záložního genu. Podává se intratékálně 0., 14., 28. a 63. den a poté 1x za 4 měsíce. Většina nežádoucích účinků je spojena s intratékální aplikací.

Pro pacienty se SMA s pozdějším nástupem, kteří již s touto nemocí nějakou dobu žijí, je důležitým cílem léčby stabilizace onemocnění. Celých 81 % dotázaných uvedlo, že stabilizace stavu by pro ně znamenala významný úspěch. Nejvíce si pacienti chtějí zachovat schopnost se najíst, umýt, používat klávesnici, WC, psát tužkou, otočit se na lůžku, přesunout se z lůžka na křeslo, vyčistit si zuby, obléknout se a učesat.

Studie s nusinersenem probíhaly převážně v reálné praxi. Jejich metaanalýzy ukazují, že tato léčba vede minimálně ke stabilizaci onemocnění nebo k mírnému zlepšení. Přestože sdružená data ze studií neukazují v mediánu dosažení předem definovaného klinického zlepšení, motorické funkce se u léčených pacientů mírně zlepšují, a to u všech motorických testů a u všech podskupin pacientů, zatímco stav neléčených pacientů se zhoršuje.

Zkušenosti s nusinersenem na brněnském pracovišti

MUDr. Vohánka prezentoval také výsledky léčby brněnské kohorty pacientů se SMA léčené nusinersenem. Čítá 31 pacientů a od června 2020 do srpna 2023 bylo na brněnském pracovišti provedeno celkem 322 aplikací tohoto léku. Z těchto pacientů má 22 typ SMA III a 9 typ II, přičemž 19 pacientů má 4 kopie genu SMN2, 11 pacientů 3 kopie a 1 pacient 2 kopie. Chůze je schopno 13 léčených, 8 je na vozíku a 10 na elektrickém vozíku. Skoliózu má 22 pacientů, což představuje komplikaci z hlediska aplikace léku. U 10 z těchto nemocných je třeba provádět aplikaci nusinersenu pod CT navigací.

Výsledky léčby ukazují stabilizaci a mírné zlepšení skóre testu RULM (test funkce horních končetin, z anglického Revised Upper Limb Module) (Obr. 4A). Za 3 roky došlo k průměrnému zlepšení o 1,83 bodu, což není považováno za klinicky významné zlepšení (to je definováno 2 body). Tento výsledek je

ovšem třeba porovnat s přirozeným průběhem onemocnění, kdy dochází ke zhoršení v průměru o 0,41 bodu za rok. Zde se uplatňuje i tzv. stropový efekt testu RULM, kdy po dosažení určitého skóre, již nemůže ukázat zlepšení. Podobné výsledky přináší i 6minutový test chůze (6mWT). Za 2 roky léčby nusinersenem došlo k průměrnému zlepšení o 17,3 m, což nedosahuje definovaného klinicky významného zlepšení (o 30 m), ale v porovnání s průměrným zhoršením o 1,5 m za rok při přirozeném průběhu onemocnění jde nepochybně minimálně o stabilizaci stavu (Obr. 4B).

Nusinersen v polské studii v reálné praxi

Poslední publikovaná studie s nusinersenem z reálné praxe proběhla v Polsku (Łusakowska A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):230). Zařadila 120 dospělých a starších dětí (ve věku 5–69 let, průměr 31 let) se SMA typu Ic–III. Pacienti byli sledováni po dobu 30 měsíců léčby pomocí testů HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), RULM a 6mWT. Po 30 měsících léčby nusinersenem bylo průměrně dosaženo zlepšení skóre HFMSE o 5,1 bodu, což znamená klinicky významné zlepšení. Průměrné skóre testu RULM se zvýšilo o 1,96, přičemž klinicky významné zlepšení je definováno jako nárůst o 2 body. V 6mWT se pacienti průměrně zlepšili o 27 metrů, což se blíží klinicky významnému zlepšení definovanému 30 metry. Příznivější výsledky v porovnání s brněnskou kohortou jsou zřejmě dány



IS POSSIBLE^{*}

^{*} Možné je více

SPINRAZA™ POMÁHÁ PACIENTŮM DOSÁHNOUT VÍCE

v porovnání s kontrolní skupinou a přirozeným průběhem onemocnění.^{1, 2, **}

^{**} Přípravek SPINRAZA™ prokázal v randomizovaných kontrolovaných studiích klinicky a statisticky významné zlepšení motorických funkcí v porovnání s kontrolní skupinou.¹ V podpůrných studiích a studiích z reálné klinické praxe se presymptomatické děti i dospělí pacienti významně zlepšili v porovnání s přirozeným průběhem onemocnění. Jednotlivé výsledky se mohou lišit v závislosti na závažnosti onemocnění a délce léčby.^{1, 2}

 **SPINRAZA™**
(nusinersen) 12 mg solution for injection

ZKRAČENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SPINRAZA

Název přípravku: Spinraza 12 mg injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natricum, což odpovídá nusinersenum 12 mg. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie. Doporučená dávka je 12 mg (5 ml) při jednom podání. Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 4 měsíce. Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce. Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce. Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestezické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku, který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován. Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup. Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání nasycovací nebo udržovací dávky, má být přípravek Spinraza podáván podle schématu uvedeném v tabulce 1 v části 4.2 SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Lumbální punkce:** V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. bolest hlavy, bolest zad, zvracení). Možné obtíže mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik. **Trombocytopenie a koagulační abnormality:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace. **Renální toxicita:** Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči. Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážit další vyšetření. **Hydrocefalus:** V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených nusinersenem hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). Přínosy a rizika léčby nusinersenem u pacientů s ventrikuloperitoneální drenáží nejsou v současnosti známy a pokračování v léčbě po tomto zákroku je nutně pečlivě zvážit. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačují, že nusinersen není induktorem ani inhibátorem metabolismu prostředkového CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenem kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportu je nízká. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání nusinersenu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojné novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání nusinersenu. N nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nusinersen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** bolest hlavy, bolest zad, zvracení. **Není známo:** meningitida, hypersenzitivita, aseptická meningitida. U pacientů léčených přípravkem Spinraza za použití lumbální punkce byly zaznamenány závažné infekce, např. meningitida. Taktéž byl hlášen výskyt komunikujícího hydrocefalu, aseptické meningitidy a hypersenzitivit (např. angioedém, kopřivka a vyrážka). Frekvence těchto účinků není známa. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 5 ml injekční lahvička. Jedna injekční lahvička v krabici. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/17/1188/01. **Způsob úhrady a výdej:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtový léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 08/2023. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráči 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, fax: 255 706 229, www.biogen.com.cz

Reference:

1. SPINRAZA™ Summary of Product Characteristics.

2. Coratti G, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:430.

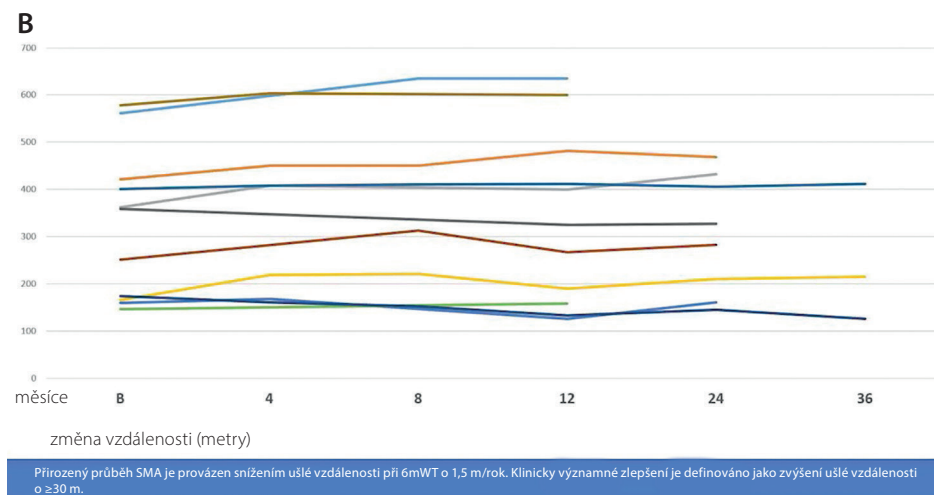
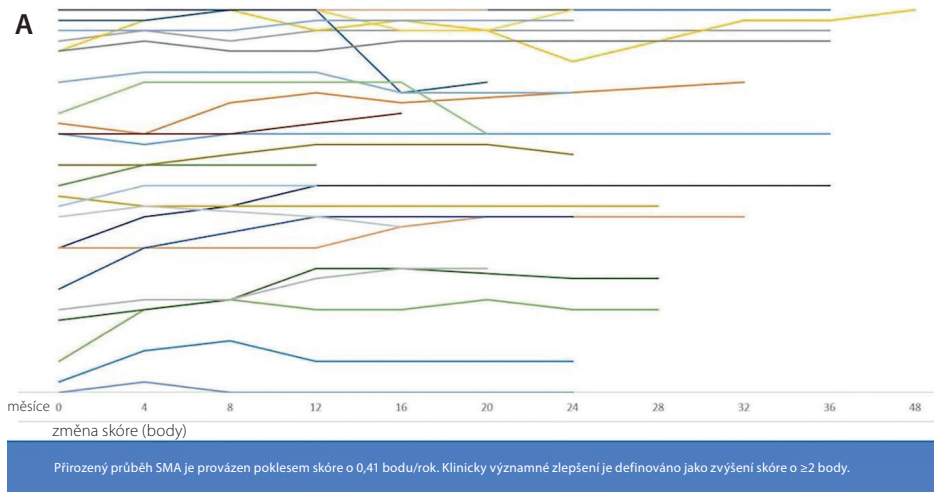
SMA = spinální svalová atrofie.

Obrazky jsou inspirovány podobou skutečných lidí žijících se spinální svalovou atrofií a slouží pouze pro ilustraci.

 **Biogen**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.,
Na Pankráči 1683/127, Praha 4, 140 00
tel.: +420 255 706 200, www.biogen.com.cz
Biogen-209938, říjen 2023

Obr. 4. Stabilizace skóre RULM (A) a 6mWT (B) během 3 let léčby nusinersenem u pacientů se spinální muskulární atrofií z brněnského pracoviště



zařazením dětí a dospívajících do hodnocené populace, protože u pediatrických pacientů je dosahované zlepšení vždy větší. Multivariační regresní analýza dat z této studie prokázala

korelaci mezi stupněm postižení při zahájení léčby a výslednou změnou, což odráží i klinickou zkušenost, že čím je postižení na začátku léčby těžší, tím je šance na zlepšení menší.

Jak MUDr. Voháňka uzavřel: „Většina studií i na šé zkušenosti ukazují, že nusinersen stabilizuje stav u drtivé většiny pacientů se SMA, což je dobrý cíl“.

Zkušenosti s nusinersenem ve FN Motol

Údaje z posledních let ukazují, že léčba SMA probíhá převážně v centrech. MUDr. Radim Mazanec, Ph.D. (Neuromuskulární centrum 2. LF UK a FN Motol Praha), prezentoval výsledky dosažené u souboru pacientů léčených na Neurologické klinice ve FN Motol. Od roku 2020 se jedná o 24 pacientů, kteří dostávají nusinersen, a 22 pacientů s risdiplamem. Po počátečním vysokém zájmu jsou teď noví pacienti zařazováni pouze z řad dosud nerozhodnutých nemocných, z řad pacientů přecházejících z pediatrického oddělení a z řad uprchlíků.

Ze souboru 24 pacientů na nusinersenu je 15 žen, 18 léčených má SMA typu III, 3 pacienti typ II a 2 pacienti typ I, přičemž 12 pacientů má 4 kopie genu SMN2, 10 pacientů 3 kopie a 2 pacienti 2 kopie. Deset pacientů ze souboru je starších 40 let, 13 je upoutáno na invalidní vozík a 11 pacientů má kyfoskoliózu. Pacienti s deformitami páteře jsou z důvodu intratékálního podávání nusinersenu preferenčně zařazováni k léčbě risdiplamem. Většina pacientů (18) je již léčena nejméně 2 roky. Podmínkou úhrady nusinersenu zdravotní pojišťovnou je monitorování efektu léčby po 6 měsících pomocí standardních klinimetrických testů. Toto

monitorování ukazuje, že výsledkem léčby je především stabilizace stavu (dle skóre RULM, HFMSE, 6mWT a spirometrie), a to i u pacientů s výraznějším postižením (dle skóre používaného jinak převážně u pediatrických pacientů CHOP INTEND, Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders). Ve výsledcích jsou individuální rozdíly, ovšem u žádného pacienta nedošlo během léčby k významné progresi onemocnění.

Aplikace se ve FN Motol provádějí během 1denní hospitalizace, CT navigace pro intratékální podání je nutná u 11 pacientů. Z nežádoucích účinků se objevuje bolest hlavy a lokální bolest po lumbální punkci. Žádný z pacientů dosud léčbu neukončil.

Elektrofyzilogické biomarkery u SMA

V roce 2021 byla publikována práce shrnující biomarkery, podle kterých je možné hodnotit vývoj SMA. Základním biomarkerem, který určuje průběh nemoci, je již zmíněný počet kopií genu SMN2. S průběhem léčby SMA, zejm. u dětských pacientů, korelují také např. neurofilamenta v likvoru. Jejich množství lze dobře sledovat při léčbě nusinersenem, kdy je při každém intratékálním podání odebrán vzorek 5 ml likvoru ke stanovení neurofilamentu.

Prognosticky lze využít také elektrofyziologické biomarkery. Jedním z nich je MUNE – odhad počtu motorických jednotek. Nově byl u tohoto vyšetření zaveden parametr N50 odpovídající velkým motorickým jed-

notkám, které představují 50–100 % amplitudy sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP). MUNE se v praxi pro svoji pracnost příliš nevyužívá a v roce 2010 bylo toto vyšetření nahrazeno stanovením indexu počtu motorických jednotek (MUNIX). Tato metoda byla validována na různých pracovištích a byla potvrzena reprodukovatelnost jejích výsledků. Metoda spočívá ve 3 krocích, kdy se nejprve stanoví amplituda sumačního svalového akčního potenciálu, ve druhém kroku se provádí registrace volní aktivity při různých intenzitách kontrakce, což umožní ve 3. kroku vypočítat parametr ICMUC (ideal case motor unit count), z něhož se vypočte MUNIX. Tato metoda byla používána především ke studiu

přirozeného vývoje SMA a ukázala korelaci MUNIX s klinickým zhoršováním pacientů se SMA. Autoři metody zavedli ještě Mass index, který je součtem MUNIX z více svalů a lépe odráží profil stavu pacienta v čase.

Jak shrnul MUDr. Mazanec, EMG je významnou součástí diagnostiky SMA. Slouží také k diferenciální diagnostice jiných typů proximální svalové slabosti, např. myopatie. CMAP a MUNIX lze považovat za elektrodiagnostické biomarkery vhodné k hodnocení progresu SMA i účinnosti její léčby. CMAP, MUNE a MUNIX klesají v závislosti na délce trvání nemoci a počtu kopií genu SM2, korelují s výsledky klinimetrických testů a lze s jejich pomocí monitorovat efekt terapie.

Amyotrofická laterální skleróza

První genová terapie v léčbě ALS

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je charakterizována progresivní neurodegenerací motorických neuronů mozku a míchy s délkou přežití pacientů 2–5 let, obvykle pozdním záchtem a chybějící účinnou léčbou. V ČR je dnes v péči zhruba 800 pacientů s ALS. Podle analýzy souboru asi 200 českých pacientů s ALS, kterou prezentovala Mgr. Lenka Šlachťová (Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN), tvoří 59 % muži a průměrný věk při nástupu onemocnění je 57,5 roku. Jak uvedla, dosud byl objeven velký počet genů spojených s ALS. U familiární for-

my se nejčastěji jedná o mutace genů C9orf72 a SOD1, které se vyskytují i u sporadické formy, v prezentované studii diagnostikovali několik pacientů se sporadickou ALS a mutacemi v genech SOD1 nebo c9orf72. Jedná se o první záchyt v ČR, a má velký význam pro pacienty ve světě nadcházejících genových terapií. V dubnu 2023 byla FDA schválena první genová terapie ALS cílená na gen SOD1 (tofersen) a probíhají studie, které hodnotí genovou terapii cílenou na gen C9orf72, na ataxin 2 a FUS. V léčbě se využívá především symptomatická a multidisciplinární terapie, která může ovlivnit přežití pacientů, ze-



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY



jména při časném zahájení. Běžně užívaným lékem je riluzol, u něhož nová metaanalýza dat z 15 studií ukázala prodloužení přežití o 6–19 měsíců, nikoliv dříve uváděné 2–3 měsíce. Existuje také v orální suspenzi, což přináší výhody u pacientů s dysfagií (oproti drčeným tabletám), a také ve formě orálního filmu. V ČR není v těchto formách registrován. Dalším potenciálním lékem je edaravon (registrovaný v Japonsku), pro jehož schválení ale EMA požaduje výsledky u širší zejm. evropské populace. V USA je také podmíněčně schválen přípravek obsahující fenylbutyrát sodný a taurursodiol, který je ve III. fázi klinického zkoušení. Tofersen je genová terapie pro pacienty s patogenními variantami SOD1, a to u familiární i sporadické formy ALS. V ČR bylo pro tento přípravek požádáno o specifický léčebný program, který byl schválen v listopadu 2023.

Symptomatická a paliativní péče

U ALS ale i dalších neurodegenerativních onemocnění je důležitá paliativní péče. Jde o komplexní péči o pacienty nereagující na kurativní léčbu nebo bez možnosti kurativní léčby s cílem dosáhnout co nejlepší kvality života. Jak vysvětlila doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph. D. (Neurologická klinika LF MU a FN Brno), dnes se doporučuje využívat některé prvky paliativní péče již od počátku rozvoje onemocnění výrazně snižujících soběstačnost pacienta. Iniciálně je tato péče zaměřena na pohybový deficit, sebeobsahu a psychologickou podporu, ve 2. kroku na zmírnění poruch a ve 3. kroku na dostatečnou

výživu a řešení dechových potíží. Optimálně by ji měl poskytovat multidisciplinární tým. Při každé návštěvě pacienta s neurodegenerativním onemocněním je třeba monitorovat hybnost, výživu, komunikaci, psychický stav a dýchání a v případě potřeby nabídnout řešení. U ALS lze zvážit cvičební program a lázeňskou léčbu, je vhodné využívat kompenzační pomůcky ke zvýšení soběstačnosti pacienta, nelze zapomínat na symptomatickou léčbu (křeč, fascikulaci, bolesti a spasticity) a řešení emoční labilit. Pozornost je třeba věnovat poruchám polykání a sialorhee. Při komunikačních obtížích je možné využít logopedii nebo alternativní komunikační možnosti, při respiračních obtížích se uplatňuje trénink dýchacích svalů, toaleta dýchacích cest včetně zajištění efektivního odkšlávání a úlevové polohy při dušnosti. Potřebná je psychická a sociální podpora, léčba deprese a úzkosti. Paliativní péče také zahrnuje plánování terminálních fází života, ke kterému by se měl pacient vyslovit, dokud je toho schopen.

Monitorování klinického stavu pacientů s ALS

Výsledky aktuálně probíhající validace českých a slovenských verzí dotazníků pro monitorování klinického stavu prezentovala MUDr. Lubica Joppeková (Neurologická klinika LF MU a FN Brno). Jak uvedla, nejčastěji využívanými škálami jsou ALSFRS pro hodnocení funkčního stavu pacienta ve 12 doménách a její modifikované verze ALSFRS-R EX (rozšířená o 3 otázky pro pokročilý motorický deficit) a ALSFRS-R self (verze, kterou vyplňuje sám pacient), dále ALSAQ-40

pro hodnocení kvality života v 5 doménách, škála DYALS pro hodnocení dysfagie a Borgova škála pro posouzení dušnosti. V současné době probíhá ve 4 českých a slovenských neuromuskulárních centrech studie, která hodnotí český a slovenský překlad těchto dotazníků u 50 pacientů s ALS. Dotazníky se vyplňují 3x, nejprve při návštěvě pacienta v centru, následně telefonicky po 7 dnech (ALSFRS-R self, ALSAQ-40, DYALS a Borgova škála) a poté po dalších 7 dnech (ALSFRS-R EX). Podle dosavadních zjištění jsou všechny hodnocené dotazníky pro pacienty velmi dobře srozumitelné, výsledky vysoce reprodukovatelné a dotazník ALSFRS-R self vykazuje vysokou shodu s verzí, kterou administruje zdravotník. Přeložené verze dotazníků jsou tedy vhodné pro monitorování funkčního stavu pacientů s ALS.

Varia

Kardiální autonomní neuropatie

MUDr. Prášil ve svém vstupu představil projekt zjištění prevalence kardiální autonomní neuropatie (KAN) u vybraných hereditárních neuropatií, což je dosud nedostatečně prozkoumaná problematika. Cílem projektu je zmapovat výskyt KAN u dvou nečastějších forem dědičných neuropatií CMT1A (Charcotova-Marieova-Toothova nemoc typu 1 A) a CMTX (X-vázaná forma Charcot Marie Tooth neuropatie), u hereditární senzorycké a autonomní neuropatie 1 (HSAN1) spojené s mutací genu SPTLC1, u mutací genu SORD pro sorbitol aldoseduktázu a genu RCF1 vedoucí k syndromu CANVAS (cerebelární ataxie, neuropatie, vestibulární areflexie).

Zařazování jsou pacienti z geneticky definovaných kohort. Vylučujícími kritérii jsou známá arytmie, kardiostimulace, diabetes mellitus a alkoholismus. V rámci projektu se provádí fenotypizace pacientů pomocí škály CMTNSv2 (skóre Charcotovy-Marieovy-Toothovy neuropatie, 2. verze) a dotazníku autonomních symptomů (SAS), provádí se ortostatická zkouška, vyšetřuje se hluboké dýchání a Valsalvův manévř. MUDr. Prášil nabídl účast v této průřezové studii s jednorázovým neinvazivním vyšetřením pro pacienty s uvedenými mutacemi. Lékaři pacientů jej mohou kontaktovat na e-mailové adrese krystof.prasil@fnmotol.cz.

Kazuistika – pacient se senzitivní ataxií

O případ 75letého muže s nově vzniklými neurologickými příznaky se s účastníky fóra podělil MUDr. Pavel Potužník, Ph.D. (Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň). Jde o pacienta s diabetem, hypertenzí, po dvou koronárních intervencích, implantaci femoro-popliteálního bypassu, cholecystektomii a hluboké žilní trombóze, který má také vestibulární syndrom a silikózu. V posledních čtyřech měsících začal používat hůl pro horší stabilitu chůze bez vertiga, zejm. při sníženém osvětlení, a poslední tři týdny pociťuje brnění, píchání až křeče v lýtkách bez zhoršení citlivosti. Objektivně byla zjištěna areflexie L2/S2 bilaterálně, parestzie distálně od kolien, instabilita při stoji II, tendence k pádu při stoji III a nemožnost chůze bez dopomoci. CT mozku bylo bez patologického nálezu. Kompenzace diabetu byla přiměřená, normální byla hladina vitamínu B₁₂. Zjištěna byla zvýšená sedimentace

při normální hladině CRP. EMG ukázalo normální senzitivní a motorické kondukční studie dolních končetin a oboustranně nevýbavný H-reflex. Na MR krční a lumbosakrální páteře byla zjištěna nevýznamná tandemová stenóza. Byly doplněny somatosenzorické evokované potenciály, které ukázaly periferní léze všech končetin. Podle laboratorních vyšetření měl pacient v likvoru proteinocytologickou disociaci (0,73 g/l) a negativní oligoklonální pásy, dále pozitivní gangliosidy a gamapatii IgG lamda. Proveden byl i onkologický screening, přičemž trepanobiopsie ukázala monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS). Stanovena byla diagnóza chronické zánětlivé senzitivní polyradikulopatie (CISP) asociované s MGUS. V léčbě byl nasazen methylprednisolon 5 mg i. v. s převedením na p. o. prednison. Došlo k rychlému zlepšení stavu, pacient je znovu schopný chůze bez opory. Další možnosti léčby zahrnují IVIG, plazmaferézy, azathioprin a rituximab.

Kazuistika – pacient s mytonií

Doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D. (Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha) prezentovala kazuistiku 24letého muže s dlouhou cestou ke správné diagnóze. Poprvé byl neurologicky vyšetřen ve 4 letech pro obtíže při chůzi, jídle a řeči (pomalé rozhybání), nižší fyzickou výkonnost a ptózu vlevo. Byl léčen pro strabismus a hypermetropii. Patrná byla kraniofaciální dysmorfie s mikrognacií a otevřeným skusem, asymetrie očních štěrbin, nápadná muskulatura a menší vzrůst. EMG vyšetření ukázalo mytonii, rentgen skoliózu krční

a hrudní páteře a výrazně opožděnou osifikaci. První genetické vyšetření ve věku 4 let přineslo podezření na Hallermannův-Streiffův-Francoisův okulomandibulodyscefalický syndrom, ovšem jeho součástí není myotonie.

Pacient měl také obstrukční spánkovou apnoe, která se po stomatochirurgické léčbě upravila. Příznaky byly dále stacionární, fyzická výkonnost byla dobrá, růst se zlepšil na 10.–25. percentil, byla zvýšená kreatinkináza a na EMG stále známky myotonie. Po specializovaném EMG vyšetření s koncentrickou jehlovou elektrodou bylo vysloveno podezření na chondrodystrofickou mytonii (Schwartzův-Jampelův syndrom). Tento syndrom provází mutaci genu HSPG2 (pro heparansulfát proteoglykan). Některé klinické projevy pacienta tomuto onemocnění odpovídaly, nebyla ale přítomna skeletální dysplazie. Bylo proto v roce 2018 provedeno další genetické vyšetření, nyní již metodou NGS. Zachytilo pravděpodobně patogenní de novo variantu genu SCN4A (gen pro α podjednotku sodíkového kanálu). U tohoto pacienta ale nejsou projevy paramyotomie (zhoršení svalové relaxace pohybem nebo chladem), periodické obrny ani kongenitální myastenický syndrom popisované u mutace tohoto genu. Publikovaná literatura ale uvádí vysokou variabilitu fenotypu mytonií spojených se sodíkovým kanálem. U pacienta z této kazuistiky je patrný warm-up fenomén a výrazná myotonie víček, kromě toho popisuje náhlá ztuhnutí uprostřed pohybu spojená s tendencí k pádu, zarázy uprostřed řeči a náhlé sevření víček bez podnětu nebo při úleku či doteku.

Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučena dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté* ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích. *Časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. *Není známo (z dostupných údajů nelze určit):* anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Název přípravku: Vyvgart 1000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté* ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. *Časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. *Není známo (z dostupných údajů nelze určit):* anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Informace o všech přípravcích Vyvgart:

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přídavná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenien gravis (gMG), kteří mají pozitivní nálezy protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:** *Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myastenien gravis (MGFA)* – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. *Infekce* – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. *Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce* – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. *Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce* – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. *Imunizace* – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. *Imunogenita* – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacientů léčených intravenózní lékovou formou. *Léčba imunosupresivy a anticholinesterazou* – Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterazou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtypu IgG. Výměna plazmy, imunoadsorpcie a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibilita:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Medison Pharma s. r. o.

Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

[illegible]



NEJSTE SI JISTÍ, ZDA JE TO POMPEHO NEMOC?

Diagnostika adultní formy Pompeho nemoci je pro svůj vzácný výskyt a fenotypovou diverzitu klinických příznaků často velice náročná. Pacienti jsou často roky nesprávně vedeni pod jinými, mylnými diagnózami.

Níže jsou uvedeny některé diagnózy, které mají podobné příznaky a symptomy jako Pompeho nemoc.

	SVALOVÁ SLABOST	POTÍŽE S CHŮZÍ	ZVÝŠENÁ HLADINA CK (KREATINKINÁZA)	RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE	POTÍŽE S POLYKÁNÍM	INTOLERANCE FYZICKÉ ZÁTĚŽE
MYOPATIE (VŠEOBECNĚ) ⁹⁻¹³	●	●		●	●	●
DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIE ^{12,14-16}	●	●	●	●	●	●
PLETENCOVÁ SVALOVÁ DYSTROFIE ^{16,18}	●	●	●			
MYASTHENIA GRAVIS ^{15,17}	●			●	●	●
ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE ^{19-21,23}	●		●		●	
POLYMYOZITIDA ^{7,16,21-23}	●	●	●		●	●
POMPEHO NEMOC ^{9,14}	●	●	●	●	●	●

Reference: 1. AANEM *Muscle Nerve*. 2009;40(1):149-160. 2. Kishnani PS et al. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(10):2431-43. 3. Mah JK et al. *Neuromuscul. Disord*. 2014;24(6):482-491. 4. Limb-girdle muscular dystrophy. [online] [cit.17.10.2014]:<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/limb-girdle-muscular-dystrophy/show/print>. 5. Myasthenia gravis. [online] [cit.17.10.2014]: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/myasthenia-gravis>. 6. Furst D et al. *Muscle & Nerve*. 2012;45:6176-683. 7. Bernatsky S et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1192-1196. 8. Pompe disease. [online] [cit.17.10.2014]: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/pompe-disease>. 9. Chaudhuri A et al. *Lancet*. 2004;363(9413):978-988. 10. NIH Walking abnormalities information page. [online] [cit.17.10.2014]: <https://medlineplus.gov/ency/article/003199.htm>. 11. Hereditary myopathy with early respiratory failure. [online] [cit.17.10.2014]: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-myopathy-with-early-respiratory-failure>. 12. Muscle disorders affecting oral and pharyngeal swallowing. [online] [cit.16.10.2014]: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo35.html>. 13. Feasson L et al. *Annales de réadaptation et de médecine physique*. 2006;49:375-384. 14. Bernabei MS et al. *Compr Physiol*. 2011;1(13):1353-1363. 15. Ozawa E et al. *Mol Cell Biochem*. 1999;190(1-2):143-151. 16. Kishnani PS et al. *Genet Med*. 2006;8(5):267-288. 17. Gilchrist JM. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;22(3):191-200. 18. Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-girdle muscular dystrophy overview. [online] [cit.16.10.2014]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1408>. 19. Smoyer-Thomas KE et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:103. doi: 10.1186/1471-2474-13-103. 20. NINDS Inflammatory myopathies information page. [online] [cit.17.10.2014]: <https://www.ninds.nih.gov/disorders/All-Disorders/Inflammatory-Myopathies-Information-Page>. 21. Mastaglia FL, Phillips BA. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(4):723-741. 22. Polymyositis information page. [online] [cit.16.10.2014]: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditionsand-diseases/polymyositis>. 23. Oh TH et al. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):441-447.

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Léčivá látka:** alglucosidasum alfa. **Indikace:** Přípravek Myozyme je indikován pro dlouhodobou enzymatickou substituční léčbu u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci. Přípravek Myozyme je indikován u dospělých i dětských pacientů všech věkových kategorií. **Kontraindikace:** Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pokud opětovné nasazení přípravku znovu vyvolalo příslušnou reakci. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku alglucosidasum alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti aplikovaná jednou za 2 týdny intravenózně. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod. a postupně, pokud se neobjeví příznaky reakci souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod. každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod. **Zvláštní upozornění a opatření pro užití:** Hypersenzitivita: Žávažné a život ohrožující anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku byly během infuze přípravku Myozyme hlášeny u pacientů s infantilní i pozdní formou nemoci. Při podávání přípravku Myozyme je z důvodu možnosti závažných reakci souvisejících s infuzí nutné mít připravená vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně přístroje pro kardiopulmonální resuscitaci. Jestliže se vyskytnou závažné hypersenzitivní/anafylaktické reakce, okamžitě přerušete infuzi přípravku Myozyme a zahajte odpovídající léčbu za dodržení lékařských standardů. Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršenou srdeční a respirační funkci a tak vyšší riziko vzniku závažných komplikací způsobených reakcemi souvisejícími s infuzí a mají být proto během podávání přípravku Myozyme pečlivě monitorováni. Objevi-li se reakce imunitního systému, je třeba zvážit rizika a přínos opětovného zahájení podávání přípravku. Z hlášených nežádoucích reakcí se u infantilní formy jedná o kopřivku, šelest, tachykardii, sníženou saturaci kyslíkem, bronchospasmus, tachypnoe, periorbitální edém a hypertenzi a u pozdní formy Pompeho nemoci o angioedém, hrudní diskomfort, pocit přiskrcení v hrdle, nekardiální bolest na hrudi a supraventrikulární tachykardii. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Myozyme nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytné nutné. Při aplikaci přípravku Myozyme se doporučuje přerušit kojení. Neexistují žádné klinické údaje o účinku alglucosidasum alfa na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** Infantilní forma Pompeho nemoci: velmi časté: tachykardie, zrudnutí, tachypnoe, kašel, zvracení, kopřivka, vyrážka, pyrexie, snížená saturace kyslíkem. Časté: agitovanost, tremor, cyanóza, hypertenze, bledost, davení, nauzea, erytém, makulopapulózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, pruritus, podrážděnost, zimnice, zvýšená srdeční frekvence, zvýšený krevní tlak, zvýšená tělesná teplota. Pozdní forma Pompeho nemoci: časté: přecitlivělost, závrať, parestezie, bolest hlavy, zrudnutí, pocit staženého hrdla, průjem, zvracení, nauzea, kopřivka, papulózní vyrážka, pruritus, hyperhidróza, svalové spazmy, svalové fascikulace, myalgie, pyrexie, hrudní diskomfort, periferní otok, lokální duření, únava, pocit horka, zvýšený krevní tlak. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). **Balení:** 50 mg prášku v injekční lahvičce. **Registrační čísla:** EU/1/06/333/001-003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 2. 5. 2023. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. **Další informace jsou k dispozici na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.



sanofi

Pompeho nemoc je degenerativní neuromuskulární onemocnění, které omezuje pohyblivost a dýchání pacientů.¹

ODPOVĚDÍ MŮŽE BÝT JENOM JEDEN TEST

Včasné testování může pomoci **ovlivnit 13letý medián zpoždění stanovení** správné diagnózy.²

Poznejte **spektrum** příznaků

Pompeho nemoci na
www.spravnadiagnoza.cz.

Julie je skutečný pacient.

Objednejte si diagnostický
set ještě dnes!

