



# **MIASTENIA** **jako problem** **kliniczny i społeczny**

**Wyzwania dla optymalizacji  
opieki nad pacjentem w Polsce**



ZDROWIE I EDUKACJA  
**AD MERITUM**

FUNDACJA

Raport pt. *Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce.*  
Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023

ISBN 978-83-966921-0-8

## **REDAKCJA NAUKOWA**

Prof. dr hab. med. Anna Kostera-Pruszczyk

Prof. dr hab. med. Konrad Rejda

Prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

## **AUTORZY**

Prof. dr hab. med. Anna Kostera-Pruszczyk, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Europejska Sieć Referencyjna dla Chorób Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO NMD, Ośrodek Ekspercki Chorób Rzadkich

Prof. dr hab. med. Konrad Rejda, Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik, Kierownik Katedry Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Konsultant krajowa w dziedzinie neurologii

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA, Ekspert systemu ochrony zdrowia

Dr n. med. Dariusz Baranowski, Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr n. med. Elżbieta Klimiec-Moskał, Katedra Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Dr n. med. Aleksandra Pietruczuk, Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr n. med. Ewa Sobieszczyk, Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Europejska Sieć Referencyjna dla Chorób Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO NMGD, Ośrodek Ekspercki Chorób Rzadkich

Dr n. med. Piotr Wincianas, Naczelny Lekarz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, Generalny Radca Prezesa Naczelnej Rady Lekarskiej, Zakład Prawa Medycznego i Orzecznictwa Lekarskiego – Szkoła Zdrowia Publicznego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

## **KOMENTARZ ORGANIZACJI PACJENTÓW**

Prezes Katarzyna Kozłowska, Przewodnicząca Zarządu Głównego, Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych

Przedstawiciel Renata Machaczek, Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”

Prezes Stanisław Maćkowiak, Krajowe Forum Orphan

Prezes Anna Wolska, Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”

## **REDAKCJA TECHNICZNA I KOORDYNACJA PROJEKTU:**

Prezes Ewa Matusiak, Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum

## **PATRONI RAPORTU:**

Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Krajowe Forum Orphan, Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”, Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”

Raport został opracowany dzięki grantom naukowym firm: AstraZeneca, Medison, Roche i UCB

# MIASTENIA jako problem kliniczny i społeczny

**Wyzwania dla optymalizacji  
opieki nad pacjentem w Polsce**

## PATRONI RAPORTU:



Polskie Stowarzyszenie  
Chorych na Miastenię  
**GRAVIS  
GIOCONDA**



**Orphan**  
Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich



Polskie Towarzystwo  
Neurologiczne



STOWARZYSZENIE OSÓB  
DOTNIĘTYCH CHOROZAMI  
NERKOWO-MIĘŚNIOWYMI  
**KAMELEON**



**OPCCHRM**

# Spis treści

Wprowadzenie	3
Miastenia jako problem zdrowotny <b>Anna Kostera-Pruszczyk, Ewa Sobieszczuk</b>	4
Obraz kliniczny miastonii <b>Konrad Rejdak, Dariusz Baranowski</b>	10
Ścieżka diagnostyczna w miastonii <b>Agnieszka Słowik, Elżbieta Klimiec-Moskal</b>	13
Wytyczne terapeutyczne w miastonii <b>Anna Kostera-Pruszczyk</b>	18
Badania kliniczne i nowe terapie w miastonii <b>Konrad Rejdak, Aleksandra Pietruczuk</b>	22
Organizacja opieki nad chorym na miastenię w Polsce w kontekście ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zorientowanej na wartość <b>Jakub Gierczyński, Anna Kostera-Pruszczyk, Konrad Rejdak, Agnieszka Słowik</b>	30
Koszty bezpośrednie i pośrednie miastonii <b>Jakub Gierczyński, Piotr Winciunas, Konrad Rejdak</b>	37
Wnioski	43
Rekomendacje	44
Perspektywa pacjenta – komentarz organizacji pacjentów <b>Katarzyna Kozłowska, Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych</b>	45
<b>Renata Machaczek, Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”</b>	46
<b>Stanisław Maćkowiak, Krajowe Forum Orphan</b>	47
<b>Anna Wolska, Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”</b>	48



## Wprowadzenie

Miastenia (*myasthenia gravis*, MG) jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich. Dotyczy kilku tysięcy chorych w Polsce oraz ich rodzin. Symbolem osoby chorej na miastenię jest Mona Lisa (Gioconda), która została uwieczniona przez Leonardo da Vinci, ponieważ jej uśmiech przypomina uśmiech chorych na MG.

Aby zebrać i przybliżyć najnowszą wiedzę na temat miastenii, aktualnych standardów diagnostyki, terapii, badań klinicznych oraz rozwiązań systemowych w optymalizacji opieki nad chorym i jego rodziną eksperci oraz Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum podjęli inicjatywę przygotowania raportu kliniczno-systemowego na temat optymalizacji opieki nad chorym na miastenię w Polsce na tle krajów Unii Europejskiej.

Autorami raportu są neurologi – specjaliści w obszarze miastenii oraz eksperci systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Bardzo ważną częścią raportu są stanowiska organizacji pacjentów żyjących z miastenią i organizacji działających na rzecz osób chorych na miastenię.

Autorzy mają nadzieję, że raport będzie ważnym głosem w dyskusji pomiędzy interesariuszami systemowymi oraz wsparciem dla poprawy efektywności opieki nad osobami chorymi na miastenię w Polsce.

**Prof. Konrad Rejda**

Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

**Ewa Matusiak**

Prezes Fundacji Zdrowie i Edukacja  
Ad Meritum

# Miastenia jako problem zdrowotny

Anna Kostera-Pruszczyk, Ewa Sobieszczuk

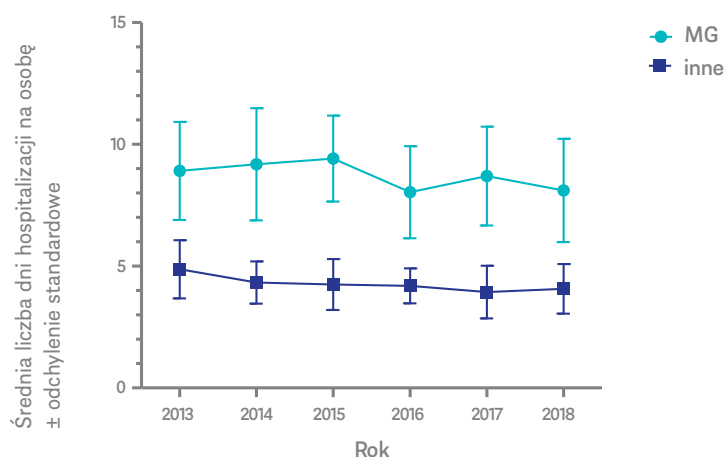


Miastenia (*myasthenia gravis*, MG) jest nabytą chorobą złączy nerwowo-mięśniowego. To choroba z autoagresji spowodowana obecnością patogennych przeciwciał. U ponad 85% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (seropozytywna MG), a u około 10–15% pozostałych przeciwciała przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (MuSK-MG). Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku – od wczesnego dzieciństwa po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia przez całe życie. Miastenia rozpoczynająca się przed ukończeniem 18 r.ż. określana jest jako dziecięca (juvenile MG, jMG). Miastenia jest chorobą odznaczającą się dużym zróżnicowaniem nasilenia objawów i ich umiejscowienia – od izolowanych objawów ocznych, poprzez uogólniony niedowład mięśni opuszkowych z zaburzeniami mowy i połykania, osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych, aż

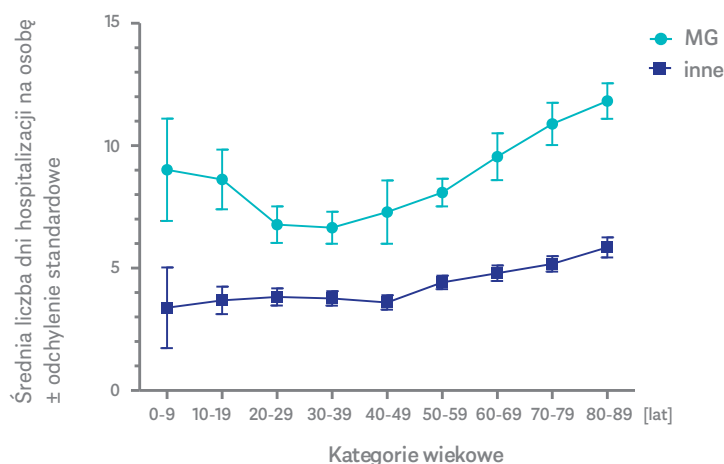
do niewydolności oddechowej. Nawet prawidłowe leczenie MG nie gwarantuje uzyskania satysfakcjonującej poprawy lub remisji; choroba przebiega zmiennie, z okresami zaostrzeń, a nawet groźnych dla życia tzw. przełomów miastenicznych. Przełom miasteniczny jest to stan zagrożenia życia definiowany jako gwałtowne pogorszenie opuszkowe/oddechowe spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu miastenii, nasilone tak, że konieczna jest intubacja lub opóźniona ekstubacja (u pacjentów po zabiegu operacyjnym). Przełom miasteniczny jest związany z ciężkim zaostrzeniem objawów choroby, prowadzących do niewydolności oddychania, wymagającej zastosowania nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji wspomaganej.

Mimo relatywnie niewielkiej liczby chorych, obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane miastenią MG jest znaczące, szczególnie z uwagi na dużą potrzebę

## 1A. Średnia długość hospitalizacji pacjentów leczonych z powodu MG w porównaniu z innymi powodami w latach 2013-2018



## 1B. Średnia długość hospitalizacji u pacjentów z MG hospitalizowanych z powodu MG vs. z innych powodów w kategoriach wiekowych



**Rycina 1.** Średnia długość hospitalizacji pacjentów z MG w porównaniu z hospitalizacją z innych powodów w latach 2013–2018 (1A) i w poszczególnych kategoriach wiekowych (1B). Na podstawie: Sobieszczuk, E., Napiórkowski, Ł., Szczudlik, P. Kostera-Pruszczyk, A. *Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort. Acta Neurol Scand.* 2022; 145(4): 471–478.

leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostżeń w przebiegu choroby i ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego. W publikacji polskiej z 2022 r. [1] 33,7% pacjentów z miastenią było leczonych glikokortykosteroidami (GKS) lub innymi lekami immunosupresyjnymi. W 2018 r. 13,7% pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu MG, a 1,3% było z jej powodu hospitalizowanych więcej niż dwukrotnie; niewielki odsetek (0,09%, N=8) pacjentów wymagał wielokrotnych (10 lub więcej) hospitalizacji rocznie w związku z cyklicznym kosztownym leczeniem immunoglobulinami dożylnymi (IVIG) lub plazmaferezami (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjenta z MG w 2018 r. wyniosła  $8,34 \pm 10$  dni i była znacznie dłuższa w przypadku hospitalizacji z powodu MG niż z innych przyczyn ( $p < 0,01$ ; ryc. 1.)

Hospitalizacje u pacjentów z przełomem miastenicznym były znacznie dłuższe (średnia:  $21 \pm 21,9$  dni na osobę) od pozostałych hospitalizacji z powodu MG ( $p < 0,01$ ). W 2018 r. 12% chorych hospitalizowanych z powodu MG (1,6% wszystkich pacjentów z MG) było leczonych PE, a 17% (2,3% wszystkich pacjentów z MG) – IVIG. Ogółem 26,6% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało leczenia IVIG lub PE (2,1% wszystkich pacjentów z MG). Pacjenci wymagający wielokrotnych (>2 rocznie) cykli leczenia IVIG lub PE byli istotnie młodsi i częściej leczeni GKS lub innymi lekami immunosupresyjnymi ( $p < 0,01$ ) niż po-

zostali. W latach 2013–2018 16,4–21,2% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało pobytu na oddziale intensywnej terapii (OIT).

Miastenia zaliczana jest do chorób rzadkich, ponieważ definicja tych ostatnich zakłada, że liczba chorych wynosi mniej niż 5/10 000 osób; niemniej dane z publikacji polskich i zagranicznych podają rosnącą w ostatnich latach zapadalność na MG i jej chorobowość. W publikacji polskiej z 2021 r. [2] obejmującej całą populację obywateli uprawnionych do świadczeń w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) jako narzędzia oceny epidemiologii objawowej miastonii użyto bazy recept na pirydostygmę i ambenonium. Oba leki stosowane są w leczeniu objawowym miastonii i refundowane wyłącznie w tym wskazaniu. Pacjenta z MG zdefiniowano dla celów badania jako osobę, która w ciągu dwóch kolejnych lat otrzymała co najmniej raz świadczenie medyczne kodowane według klasyfikacji ICD-10 jako miastenia (G70) i minimum dwie recepty refundowane na bromek pirydostygminy lub chlorek ambenonium. Podobna metodologia stosowana była także poprzednio w badaniach epidemiologicznych z innych krajów, m.in. Norwegii, Danii i Portugalii. W 2018 r. zapadalność na MG w Polsce wyniosła 2,36/100 000 mieszkańców – 2,54/100 000 kobiet i 2,16/100 000 mężczyzn. W populacji osób przed 50 r.ż. częściej chorują kobiety, z niewielkim szczytem zapadalności u kobiet pomiędzy 20, a 29 r.ż. Zapadalność jest niska do 60 r.ż. u kobiet i 50 r.ż. u mężczyzn,

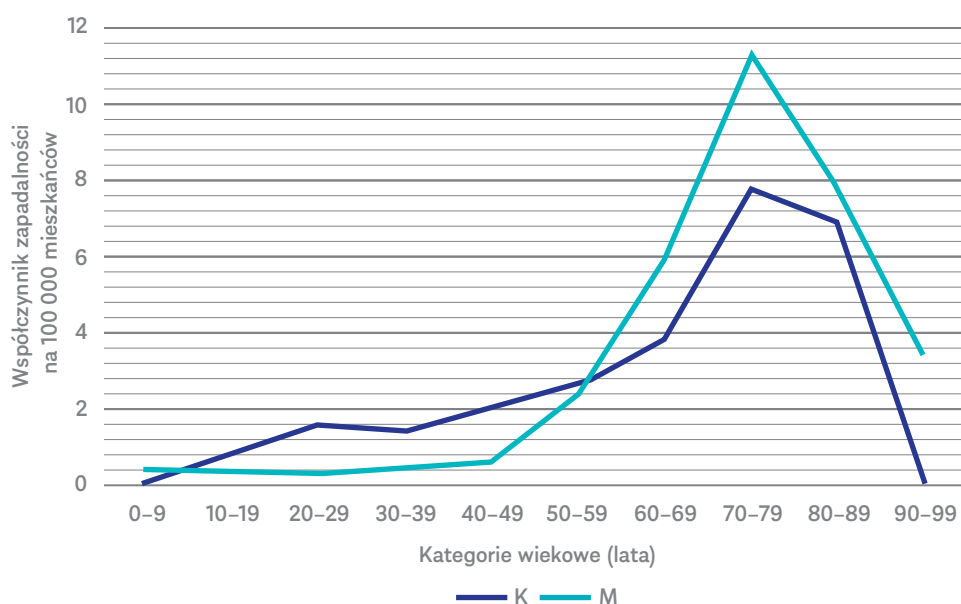
a następnie zwiększa się znacznie u obu płci powyżej 60 r.ż. (wyraźniej u mężczyzn). W wielu opracowaniach wyróżnia się dodatkowo tzw. miastenię o wczesnym (early onset MG, EOMG) i o późnym początku (late onset MG, LOMG). Punktem granicznym wieku zachowania między EOMG a LOMG jest 50 r.ż. Podział ma znaczenie praktyczne, ponieważ w EOMG często stwierdzana jest patologia grasicy, a w LOMG grasicca jest w zaniku. Zapadalność na EOMG była znacznie wyższa u kobiet ( $p < 0,001$ ), natomiast zapadalność na LOMG – znacznie wyższa u mężczyzn ( $p < 0,005$ ).

W latach 2013–2018 obserwowano wzrost zapadalności związany ze wzrostem zapadalności na LOMG. Na

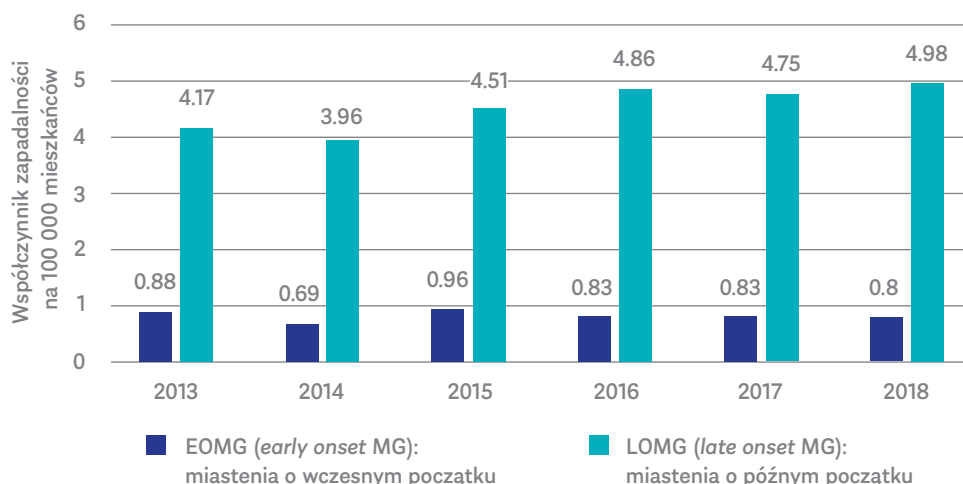
rycynie 2 przedstawiono zapadalność na MG w podziale na kategorie wiekowe (2a) i w kolejnych analizowanych latach w okresie 2013–2018 (2b).

Zbliżone wartości wskaźnika zapadalności udokumentowano w publikacjach z krajów Europy, w tym w 2021 r. w publikacji z Wielkiej Brytanii obejmującej rejestr ponad 33 mln osób objętych opieką lekarza rodzinnego (zapadalność 2,4 / 100 000) [3], w publikacji ze Szwecji z 2020 r. (zapadalność 2,9/100 000) [4] oraz wielu innych [5–7], jak również pozaeuropejskich [8] (m.in. w badaniu prospektywnym z USA, gdzie zapadalność wyniosła 2,2/100 000 osób) [9]. W licznych publikacjach donoszono o rosnącej zapadalności na

## 2A. Zapadalność na miastenię u kobiet i mężczyzn w kategoriach wiekowych (2018)



## 2B. Współczynniki zapadalności na EOMG i LOMG w latach 2013–2018



**Wykres 2.** Zapadalność na MG. Na podstawie: Sobieszczyk E., Napiórkowski Ł., Szczudlik P., Kostera-Pruszczyk A. (2021). Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 55. 1–8.



MG [5, 6, 8, 10–12], a także o niedoszacowaniu zapadalności u osób w wieku starszym [13, 14].

W 2018 r. w Polsce zidentyfikowano 8702 pacjentów z MG, z przewagą kobiet nad mężczyznami w proporcji 1,65:1. Chorobowość wyniosła 22,65/100 000 mieszkańców – 27,3/100 000 kobiet i 17,69/100 000 mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Średnia wieku chorego w 2018 r. wyniosła 58,54 roku dla kobiet i 65,13 roku dla mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Chorobowość w grupie wiekowej <50 r.ż. wynosiła 9,21/100 000 mieszkańców, podczas gdy od 50 r.ż. wzrastała aż do 45,36/100 000 mieszkańców. U kobiet <50 r.ż. chorobowość przekraczała ponad trzykrotnie chorobowość u mężczyzn ( $p < 0,001$ ); od 50 r.ż. nie obserwowano znaczących różnic w chorobowości pomiędzy płciami. Najwyższa chorobowość wyniosła 71,45/100 000 mieszkańców i dotyczyła populacji w wieku 80–89 lat (59,65/100 000 kobiet i 96,25/100 000 mężczyzn). W latach 2013–2018 obserwowano wzrost chorobowości, głównie w populacji w wieku co najmniej 50 lat [2]. Na rycinie 3 zobrazowano chorobowość MG w Polsce w poszczególnych kategoriach wiekowych w podziale na płci (3a), w kolejnych analizowanych latach w okresie 2013–2018 w podziale na płci (3b) oraz na kategorie wiekowe [poniżej 50 r.ż. i od 50 r.ż. (3c)].

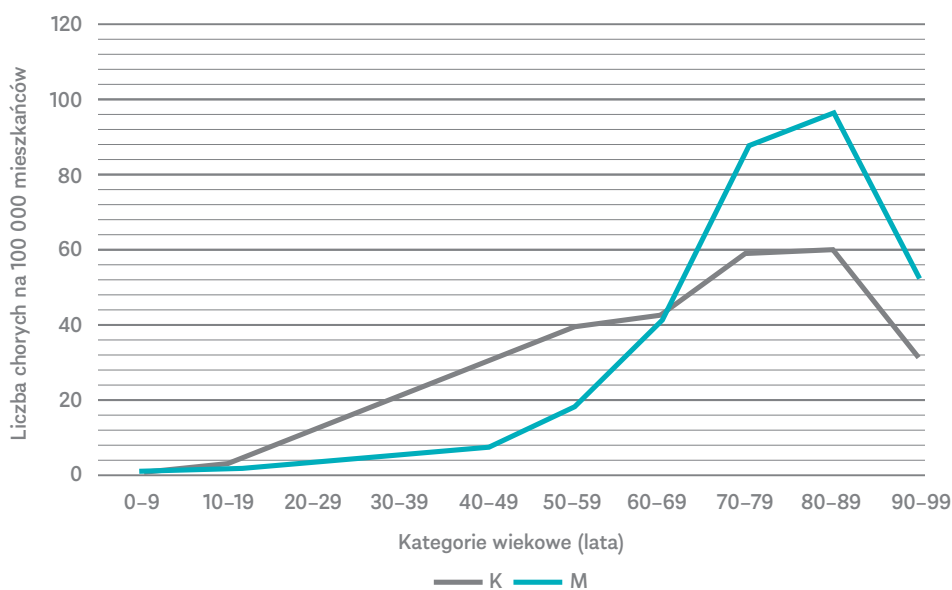
Dane literaturowe z Europy i krajów pozaeuropejskich pozostają spójne z obserwacjami z Polski; w najświeższych publikacjach zaznacza się tendencja do wyższych wskaźników chorobowości. W przytaczanym już badaniu z wykorzystaniem elektronicznych rejestrów pacjen-

tów w Wielkiej Brytanii z 2021 r. chorobowość wyniosła 34/100 000 mieszkańców [3], w publikacji szwedzkiej zbierającej dane z kombinacji ogólnokrajowych rejestrów – 36/100 000 mieszkańców [4], a w publikacji ze Słowacji z 2015 r. – 24,8 / 100 000 mieszkańców [5]. Liczne artykuły potwierdzają rosnącą chorobowość MG w czasie – szczytowa wartość chorobowości przesuwają się do wieku starszego u obu płci [4–6, 8, 15, 16].

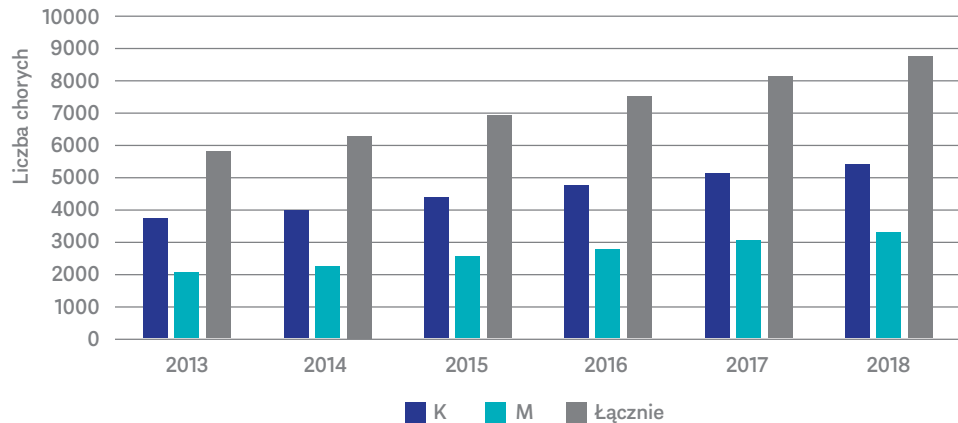
Według danych literaturowych około 10–22% hospitalizowanych pacjentów z MG doświadcza przełomu miastenicznego [17–22]. W polskiej populacji 15,3% spośród pacjentów hospitalizowanych z powodu MG rozwinęło przełom miasteniczny (2,1% wszystkich pacjentów z objawową MG w analizowanym okresie) [1].

Ogólna śmiertelność u pacjentów z MG w populacji polskiej w latach 2013–2018 wynosiła 3,1–3,5% rocznie i była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet ( $p < 0,01$ ). Szczególnie wysoka była śmiertelność u pacjentów hospitalizowanych na OIT i wynosiła od 17,2 do 22%. Średnia wieku w chwili śmierci pacjentów z MG wyniosła 75,7 roku i nie była niższa niż w populacji ogólnej [1]. Liczne publikacje dowodzą zmniejszającej się śmiertelności u pacjentów z MG w ciągu ostatnich dekad z kilkudziesięciu (w latach 50. ubiegłego stulecia) do kilku procent [16, 17, 23], co wiąże się z lepszą jakością opieki medycznej i nowymi możliwościami eskalacji terapii, z wciąż jednak wysoką ( $\geq 10\%$ ) śmiertelnością u pacjentów w przełomie miastenicznym [17, 18, 24, 25].

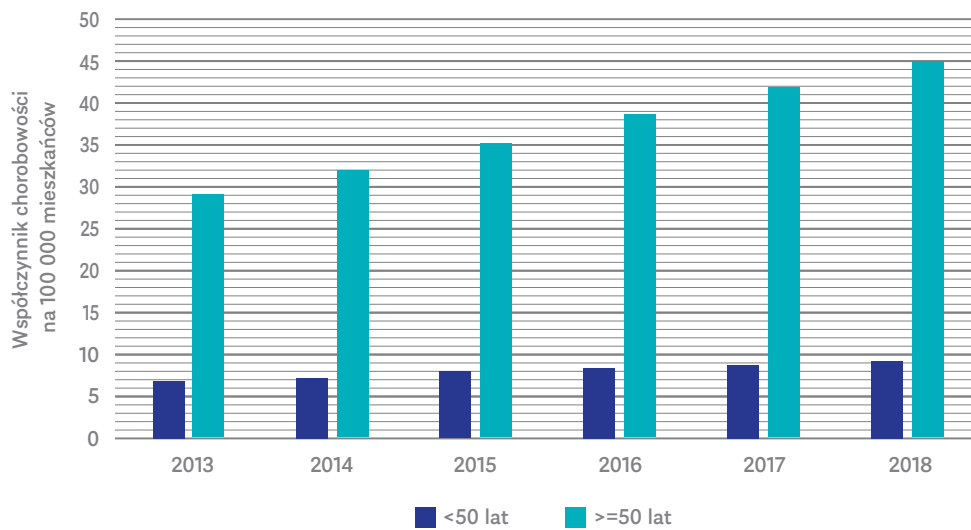
### 3A. Chorobowość miastenii u kobiet i mężczyzn w kategoriach wiekowych (2018)



### 3B. Chorobowość miastennii u kobiet i mężczyzn w latach 2013–2018



### 3C. Współczynniki chorobowości miastennii latach 2013–2018 w kategoriach wiekowych



**Rycina 3.** Chorobowość MG. Na podstawie: Sobieszczyk E., Napiórkowski Ł., Szczudlik P., Kostera-Pruszczyk A. (2021). *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study*. *Neuroepidemiology*. 55. 1–8.

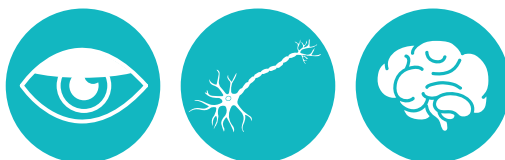
## BIBLIOGRAFIA:

- Sobieszczyk E., Napiórkowski Ł., Szczudlik P., Kostera-Pruszczyk A. *Myasthenia gravis-treatment and severity in nationwide cohort*. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2022;145(4):471–478.
- Sobieszczyk E., Napiórkowski Ł., Szczudlik P., Kostera-Pruszczyk A. *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study*. *Neuroepidemiology*. 2021;55(1):62–69.
- Carey I.M., Banchoff E., Nirmalanathan N. i wsp. *Prevalence and incidence of neuromuscular conditions in the UK between 2000 and 2019: A retrospective study using primary care data*. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261983.
- Westerberg E., Punga A.R. *Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006–2016*. *Brain Behav*. 2020; 0(11):e01819.
- Martinka I., Fulova M., Spalekova M., Spalek P. *Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977–2015*. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3–4):153–159.
- Aragonès J.M., Bolibar I., Bonfill X. i wsp. *Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly*. *Neurology*. 2003;60(6):1024–1026.
- Somnier F.E., Keiding N., Paulson O.B. *Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey*. *Arch Neurol*. 1991;48(7):733–739.

8. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V., Tu K. *Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada*. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(1):41–46.
9. Hendricks T.M., Bhatti M.T., Hodge D.O., Chen J.J. *Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study*. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:99–105.
10. Casetta I., Groppo E., De Gennaro R. i wsp. *Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence*. *J Neurol*. 2010;257(12):2015–2019.
11. Somnier F.E. *Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis*. *Neurology*. 2005;65(6):928–930.
12. Maddison P., Ambrose P.A., Sadalage G., Vincent A. *A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England*. *Neuroepidemiology*. 2019;53(1–2):93–99.
13. Vincent A., Clover L., Buckley C., Grimley Evans J., Rothwell P.M. *Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1105–1108.
14. Pakzad Z., Aziz T., Oger J. *Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada*. *Neurology*. 2011;76(17):1526–1528.
15. Salari N., Fatahi B., Bartina Y. i wsp. *Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis*. *J Transl Med*. 2021;19(1):516.
16. Sipilä J.O.T., Soilu-Hänninen M., Rautava P., Kytö V. *Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004–2014: A retrospective national registry study*. *J Neurol Sci*. 2019;407:116520.
17. Kalita J., Kohat A.K., Misra U.K. *Predictors of outcome of myasthenic crisis*. *Neurol Sci*. 2014; 35(7): 1109–1114.
18. Murthy J.M., Meena A.K., Chowdary G.V., Naryanan J.T. *Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality*. *Neurol India*. 2005;53(1):37–40; discussion 40.
19. Cohen M.S., Younger D. *Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death*. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;377:670–677.
20. Sakaguchi H., Yamashita S., Hirano T. i wsp. *Myasthenic crisis patients who require intensive care unit management*. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):440–442.
21. Panda S., Goyal V., Behari M., Singh S., Srivastava T. *Myasthenic crisis: a retrospective study*. *Neurol India*. 2004;52(4):453–456.
22. Oosterhuis H.J. *Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy*. *Ann N Y Acad Sci*. 1981; 377: 678–690.
23. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. *Lifetime course of myasthenia gravis*. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141–149.
24. Neumann B., Angstwurm K., Mergenthaler P. i wsp. *Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases*. *Neurology*. 2020;94(3):e299–e313.
25. Thomas C.E., Mayer S.A., Gungor Y. i wsp. *Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation*. *Neurology*. 1997;48(5):1253–1260.

# Obraz kliniczny miastenii

Konrad Rejda, Dariusz Baranowski



Miastenia (*myasthenia gravis*, MG) to nabyta przewlekła choroba autoimmunologiczna powodująca męczliwość mięśni. Objawy kliniczne MG są następstwem zaburzenia funkcjonowania złącza nerwowo-mięśniowego (NMJ), specyficznej synapsy pozwalającej na transmisję pobudzenia z nerwu do mięśnia. Do uszkodzenia złącza dochodzi wskutek ataku immunologicznego z udziałem autoagresywnych przeciwciał i układu dopełniacza. Celem ataku mogą być różne antygeny złącza, ale w najczęstszej, klasycznej postaci choroby są to receptory dla acetylocholiny – neuroprzebieżnika wykorzystywanego w NMJ do pobudzenia mięśnia. Zmniejszenie liczby receptorów acetylocholiny i strukturalne zmiany w błonie postsynaptycznej NMJ zakłócają sprawną komunikację pomiędzy neuronem ruchowym i mięśniem.

W Polsce na MG może chorować nawet 10 tys. osób. W epidemiologii tej choroby obserwuje bimodalny rozkład zapadalności; choroba ujawnia się zarówno w starszym wieku (zwykle u mężczyzn) jak i wśród młodych dorosłych (zwykle kobiet).

Umiejscowienie objawów MG charakteryzuje się specyficznym wzorcem, zarówno w momencie wystąpienia pierwszych objawów, jak i w dalszym przebiegu choroby. Głównymi grupami mięśniowymi ulegającymi osłabieniu są mięśnie gałki ocznej (zwykle zajęte jako pierwsze), mięśnie okolicy ustno-gardłowej oraz proksymalne mięśnie kończyn. Typowe przejawy kliniczne osłabienia tych mięśni to opadanie powiek z podwójnym widzeniem, problemy z mówieniem i jedzeniem oraz nietolerancja wysiłku fizycznego.

Suzuki i wsp. badali wpływ ocznych objawów MG na jakość życia pacjentów z 11 ośrodków neurologicznych

w Japonii za pomocą kwestionariusza MG-QOL15. Autorzy wykazali, że nieopanowane objawy oczne MG istotnie zaburzają codzienne funkcjonowanie pacjentów, wyraźnie obniżając jakość ich życia [1].

Wystąpienie objawów ustno-gardłowych (opuszkowych) lub objawów kończynowych, określane mianem uogólnienia choroby, występuje u 50–60% chorych z uprzednio oczną postacią MG w ciągu 2 lat od zachorowania [2]. Rzadsza (występująca głównie u młodych kobiet) postać MG z przeciwciałami przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny charakteryzuje się dominacją objawów opuszkowych zarówno na początku, jak i w dalszym przebiegu choroby. Osłabienie mięśni warg, języka i podniebienia miękkiego sprawia, że głos pacjentów staje się cichy i nabiera nosowego brzmienia, a w miarę przedłużania się wypowiedzi mowa staje się niezrozumiała lub głos zacięży całkowicie [3]. Osłabienie mięśni żwaczy powoduje trudności z rozdrabnianiem pokarmu i formowaniem porcji możliwej do połykania. Osłabienie mięśni języka, podniebienia, gardła i przełyku zaburza sam akt połykania. Swapna i wsp. porównywali stopień nasilenia dysfagii w różnych chorobach neurologicznych w oparciu o formularz oceny GUSS. Z ich pracy wynika, że chorzy na MG mają problemy z połykaniem porównywalne do tych po uszkodzeniu nerwu krtaniowego wstecznego albo udarze mózgu [4]. Dysfagia wymusza na pacjentach z MG zmniejszanie objętości spożywanych posiłków i zmianę ich konsystencji na papkowatą, często z ograniczeniem składu do łatwych w rozdrabnianiu, ale ubogich w składniki odżywcze półproduktów, co skutkuje niedożywieniem. Aspiracja treści pokarmowej do oskrzeli w następstwie zachłyśnięcia prowadzi do zachłystowego zapalenia płuc, które może zagrażać



życiu starszych i przewlekle leczonych immunosupresyjnie pacjentów. Wiotkość podniebienia miękkiego zaburza również oddychanie podczas snu, prowadząc do typowych powikłań sercowo-naczyniowych obturacyjnego bezdechu sennego, co potwierdzili Oliveira i wsp. w przeglądzie systematycznym 17 badań pochodzących z baz MEDLINE, EMBASE, SciELO, PubMed Central i Cochrane Central Register of Controlled Trials, w których poruszano tematykę zaburzeń snu związanych z MG (w 13 z nich na podstawie wyników badań polisomnograficznych) [5]. Problematyczne jest także osłabienie mięśni mimicznych, pozbawiające pacjentów możliwości wyrażania emocji i przez to utrudniające komunikację interpersonalną na poziomie niewerbalnym [6], a także osłabienie mięśni karku powodujące przewlekłe dolegliwości bólowe odcinka szyjnego kręgosłupa [7].

Oslabienie kończyn ogranicza codzienną aktywność fizyczną pacjentów z MG, częściowo uzależniając ich od pomocy osób drugich. Z uwagi na proksymalną dystrybucję osłabienia mięśni kończyn pacjenci z uogólnioną postacią MG mają trudności w wykonywaniu prac wymagających dłuższego utrzymywania rąk ponad głową oraz ze wstawaniem z krzesła i wchodzeniem po schodach.

Uogólniona postać MG powoduje również osłabienie mięśni oddechowych, zagrażające niewydolnością oddechową, która występuje w przełomie miastenicznym. Jak wynika jednak z badania przeprowadzonego przez hiszpańskich pulmonologów [8], zaburzenia wentylacji o różnym nasileniu występują stale u zdecydowa-

nej większości pacjentów z uogólnioną postacią MG. Co więcej, badacze ci dowiedli negatywnego wpływu tych zaburzeń na jakość życia pacjentów ocenianą za pomocą powszechnie akceptowanego kwestionariusza samooceny SF-36.

U połowy pacjentów z MG występują ponadto depresyjne zaburzenia nastroju. Na podstawie badania chorych z 6 japońskich ośrodków neurologicznych ustalono, że niezależnymi czynnikami wystąpienia depresji były: czas trwania i nasilenie objawów miastonii, brak satysfakcjonującej poprawy pomimo leczenia (rozczarowanie terapią) oraz konieczność stosowania w leczeniu MG dużych dawek glikokortykosteroidów, skutkująca dodatkowymi następstwami działań niepożądanych.

Obniżony nastrój wzmacnia towarzyszące MG poczucie zmęczenia, które jest większe od obiektywnego osłabienia siły ocenianego badaniem fizykalnym. Zaobserwowali to Elsaïs i wsp., którzy porównali w tym aspekcie grupę 82 Norwegów z relatywnie lekką postacią MG (39 pacjentów stosowało przewlekle glikokortykosteroidy, 15 było leczonych azatiopryną, 2 – mykofenolanem mofetylu, 1 – cyklosporyną, a 1 – metotreksatem) z grupą kontrolną 410 osób zdrowych [9]. Hoffmann i wsp. oceniają, że poczucie zmęczenia towarzyszy ponad połowie chorych na MG, z czego około 70% spełnia kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia, który ma negatywny wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość ich życia [10].

Kompleksową analizę czynników determinujących obniżenie jakości życia osób chorujących na MG przeprze-

wadzili Twork i wsp., którzy zbadali 2150 pacjentów (zbadanie tak licznej populacji było możliwe dzięki nawiązaniu współpracy z Niemieckim Towarzystwem Chorych na Miastenię). Badanie to wykazało znaczące obniżenie wszystkich wskaźników jakości życia ocenianych kwestionariuszem SF-36. Czynnikiem w największym stopniu determinującym jakość życia chorych były: stabilność przebiegu miastonii (uzyskana za pomocą optymalnego leczenia), obciążające schorzenia współistniejące oraz negatywny wpływ choroby na aktywność zawodową.

Badacze zwrócili także uwagę na relatywnie duże koszty społeczne ponoszone przez system ochrony zdrowia na leczenie MG i jej powikłań, powiększone o straty wynikające z utraty produktywności oraz indywidualne środki finansowe przeznaczane przez chorych na przystosowanie gospodarstwa domowego do niepełnosprawności i uzupełniające metody leczenia: suplementację diety, psychoterapię, logoterapię czy akupunkturę i masaż leczniczy [11].

## BIBLIOGRAFIA:

1. Suzuki S., Murai H., Imai T. i wsp. *Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan*. BMC Neurol. 2014;14:142.
2. Grob D., Brunner N., Namba T. i wsp. *Lifetime course of myasthenia gravis*. Muscle Nerve. 2008;37:141–149.
3. Calcaterra T.C., Stern F., Herrmann Jr C. i wsp.. *The otolaryngologist's role in myasthenia gravis*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1972;76:308–312.
4. Swapna S., Prem G.N., Philip T. i wsp. *Oropharyngeal Dysphagia: Neurogenic Etiology and Manifestation*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;67(1):119–123.
5. Oliveira E.F., Nacif S.R., Pereira N.A. i wsp. *Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review*. J Phys Ther Sci. 2015;27(6):2013–2018.
6. Yuki N., Yoshioka A., Isayama R. i wsp. *Facial Muscular Atrophy in a Myasthenia Gravis Patient*. Intern Med. 2008;47:1355–1357.
7. Saito et al. *Dropped head syndrome due to neuromuscular diseases*. Neurological Medicine. 1999;51:13–19.
8. De Freitas Fregonezi G.A., Regiane-Resqueti V., Pradas J. i wsp. *The Relationship Between Lung Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Generalized Myasthenia Gravis*. Arch Bronconeumol. 2006;42(5):218–224.
9. Elsaï A., Wyller V.B., Loge J.H. i wsp. *Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness?* BMC Neurol. 2013;13:132.
10. Hoffmann S., Ramm J., Grittner U. i wsp. *Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life*. Brain Behav. 2016;6:e00538.
11. Twork S., Wiesmeth S., Klewer J. i wsp. *Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients*. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.

# Ścieżka diagnostyczna w miasteniu

Agnieszka Słowik, Elżbieta Klimiec-Moskał



## PODSTAWOWE ELEMENTY DIAGNOSTYKI MIASTENII

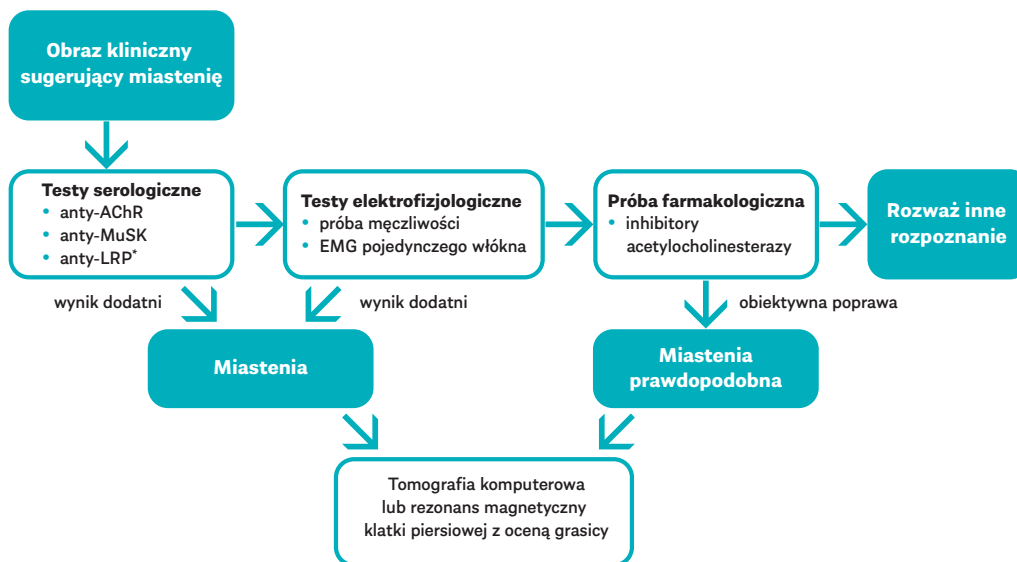
Podstawowym elementem w diagnostyce miastenii (*myasthenia gravis*, MG) jest ocena kliniczna ze szczególnym uwzględnieniem męczliwości mięśni (osłabienia nasilającego się pod wpływem wysiłku) oraz zmienności nasilenia objawów w czasie.

U większości chorych z klinicznymi objawami miastenii diagnozę można potwierdzić za pomocą testów serologicznych na obecność swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (przeciwciała anty-AChR), przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (przeciwciała anty-MuSK)

lub przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4).

U pacjentów seronegatywnych, u których wyniki testów serologicznych nie wykazały obecności swoistych przeciwciał, pomocne w diagnostyce może być wykonanie testów elektrofizjologicznych (elektrofizjologicznej próby miastenicznej lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego) oraz testów farmakologicznych.

U każdego pacjenta z rozpoznaniem miastenii należy wykonać badanie obrazowe, tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, ze względu na możliwość współwystępowania grasiczaka.



Ryc. 1. Schemat ścieżki diagnostycznej w miasteniu [1].

\* Ze względu na małą częstość występowania i ograniczoną dostępność badania, oznaczenie anty-LRP4 jest głównie wykonywane u pacjentów bez przeciwciał anty-AChR i anty-MuSK oraz bez cech zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w testach elektrofizjologicznych.



## OCENA KLINICZNA

Miastenię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje męczliwość mięśni oraz zmienność nasilenia objawów w czasie. Męczliwość mięśni w miastenii objawia się osłabieniem siły poszczególnych grup mięśniowych pod wpływem wysiłku, które zmniejsza się lub ustępuje po odpoczynku. Istotne jest odróżnienie typowego dla miastenii osłabienia mięśni poprzez przeczenie prążkowania od uogólnionego, trudnego do zlokalizowania, uczucia zmęczenia, które jest objawem nieswoistym, mogącym występować w wielu innych chorobach. Opis objawów klinicznych został zawarty w rozdziale „obraz kliniczny”. W badaniu neurologicznym nie zawsze udaje się stwierdzić obecność typowych dla miastenii objawów. W niektórych przypadkach objawy choroby można ustalić jedynie na podstawie wywiadu. Wynika to ze zmiennego nasilenia objawów i, co ważne, nie wyklucza rozpoznania miastenii. Zmienność objawów może występować na przestrzeni godzin, dni, tygodni lub nawet lat.

W czasie wywiadu należy zwrócić uwagę na czynniki, które nasilają objawy. Objawy miastenii mogą się nasilić w związku z zakażeniem, operacją, ciążą i okresem połogu oraz stosowaniem niektórych leków [2].

Stosunkowo czułym i łatwym do wykonania testem diagnostycznym jest test z okładem z lodu. Jest on przydatny jedynie u pacjentów, u których w przebiegu miastenii występuje opadanie powiek. W pierwszej kolejności u pacjenta określamy początkowe położenie opadającej powieki, następnie przykładamy do niej woreczek z lodem, który pozostawiamy na 2 minuty. Uniesienie powieki o więcej niż 2 mm świadczy o pozytywnym wyniku testu. Czułość testu wynosi około 80% [3]. Uważa się, że obniżenie temperatury popra-

wia transmisję nerwowo-mięśniową u chorego z miastenią, co doprowadza do chwilowego zmniejszenia opadania powieki.

## TESTY SEROLOGICZNE

U pacjenta z klinicznym podejrzeniem miastenii w pierwszej kolejności należy wykonać testy serologiczne na obecność przeciwciał swoistych dla choroby.

### • Przeciwciała anti-AChR

Występują u 80–90% pacjentów z miastenią uogólnioną i około 50% pacjentów z miastenią oczną [2, 4]. Charakterystyczny obraz kliniczny oraz obecność przeciwciał anti-AChR silnie wskazują na rozpoznanie miastenii. Nie zawsze miano przeciwciał powyżej normy świadczy o rozpoznaniu miastenii, zwłaszcza jeśli obraz kliniczny jest niecharakterystyczny, a miano przeciwciał niskie. Obecność przeciwciał anti-AChR (w niskim mianie) opisywano w zespole Lamberta-Eatona, chorobie neuronu ruchowego, zapaleniu wielomięśniowym, niedoczynności tarczycy czy toczeniu układowym [5]. Aktualnie brak jest wystarczających dowodów, które potwierdziłyby związek stężenia przeciwciał z nasileniem miastenii, dlatego nie zaleca się wkorzystywania poziomu przeciwciał do monitorowania odpowiedzi na leczenie [6, 7]. Przeciwciała powinny być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, ponieważ może ono spowodować spadek ich poziomu.

### • Przeciwciała anti-MuSK

Oznaczenie przeciwciał anti-MuSK należy wykonać u pacjentów z klinicznymi objawami miastenii, u których nie stwierdzono przeciwciał anti-AChR.



Przeciwciała anti-MUSK występują u połowy pacjentów bez przeciwciał anti-AChR [4, 8, 9]. Stwierdzono, że przeciwciała te występują u 4–8% pacjentów z miastenią uogólnioną [4, 8, 9]. Rzadko występują u osób z izolowanymi objawami ocznymi. Przeciwciała anti-MuSK zaburzają grupowanie receptorów acetylocholiny w klastry i przez to upośledzają transmisję nerwowo-mięśniową. Opisywano przypadki współwystępowania przeciwciał anti-AChR i anti-MuSK u pacjentów z miastenią [10].

- **Przeciwciała anti-LRP4**

Przeciwciała te występują u około 13% pacjentów bez przeciwciał anti-AChR i anti-MuSK [9, 11]. Wykazano, że występują u 1–2% pacjentów z miastenią uogólnioną [9, 11]. Przeciwciała anti-LRP4 zmniejszają aktywację białka MuSK oraz grupowanie receptorów acetylocholiny, zaburzając transmisję w złączu nerwowo-mięśniowym. Ze względu na małą częstość występowania oznaczenie anti-LRP4 jest głównie wykonywane u pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwciał anti-AChR, anti-MUSK oraz u których testy elektrofizjologiczne nie pozwoliły na postawienie jednoznacznego rozpoznania.

- **Inne przeciwciała**

U pacjentów z miastenią opisywano także inne przeciwciała skierowane przeciwko różnym elementom złącza nerwowo-mięśniowego: przeciwciała przeciwko mięśniom poprzecznie prążkowanym oraz przeciwciała przeciwko tytynie. Ich wartość diagnostyczna nie została ustalona, ale prawdopodobnie mają związek ze zwiększonym ryzykiem grasiczaka i większym nasileniem objawów choroby [12–14].

Około 6% pacjentów z miastenią jest seronegatywnych, tzn. nie stwierdza się u nich obecności przeciwciał anti-AChR, anti-MUSK lub anti-LRP4. Najczęściej są to pacjenci z postacią oczną choroby. U 15% pacjentów seronegatywnych obserwuje się serokonwersję i pojawienie się przeciwciał anti-AChR po 6–12 miesiącach po pierwszym negatywnym wyniku [4].

## TESTY ELEKTROFIZJOLOGICZNE

Badania elektrofizjologiczne są wykorzystywane do potwierdzenia diagnozy, zwłaszcza w przypadkach, w których nie stwierdzono występowania charakterystycznych dla miastenii przeciwciał w surowicy krwi.

- **Elektrostymulacyjna próba męczliwości (ang. repetitive nerve stimulation, RNS)**

Próba polega na powtarzanej stymulacji wybranego nerwu seriami bodźców, zwykle po 10, o częstotliwości 3Hz oraz pomiarze amplitudy złożonego ruchowego potencjału czynnościowego (ang. compound muscle action potential, CMAP), z mięśnia unerwionego przez badany nerw. U zdrowych osób wielokrotna stymulacja nie powoduje spadku odpowiedzi CMAP. U pacjentów z miastenią można zauważyć stopniowy spadek odpowiedzi CMAP w czasie kolejnych stymulacji. Za diagnostyczny uważany jest spadek amplitudy (dekrement) odpowiedzi czwartej lub piątej w stosunku do pierwszej, większy niż około 10%, w zależności od używanych w danej pracowni norm. Spadek amplitudy CMAP nie jest swoisty tylko dla miastenii. Może on występować w zespole Lamberta-Eatona i chorobie neuronu ruchowego. Standardowo w czasie RNS wykonywana jest aktywacja maksymalnym wysiłkiem, która zwiększa czułość badania i pozwala na różnicowanie miastenii od zaburzeń presynaptycznych, w tym od zespołu Lamberta-Eatona. W zaburzeniach presynaptycznych aktywacja wysiłkiem może spowodować charakterystyczny znaczny wzrost amplitudy CMAP w porównaniu z wartością wyjściową. Do różnicowania miastenii z chorobą neuronu ruchowego konieczne jest wykonanie badania elektromiograficznego. Inhibitory acetylocholinesterazy powinny być odstawione co najmniej na 12 godzin przed RNS [15].

- **Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (ang. single fiber electromyography, SFEMG).**

Największą czułość, sięgającą 90%, w diagnostyce miastenii ma badanie SFEMG [15, 16]. W metodzie tej, klasycznie za pomocą specjalnej elektrody odbierane są potencjały czynnościowe z pojedynczych włókien mięśniowych unerwionych przez ten sam motoneuron (należących do tej samej jednostki ruchowej). Oceniana jest zmienność odstępu czasowego pojawienia się potencjału czynnościowego między analizowaną parą włókien. Zmienność odstępu nazywana jest *jitterem*. W miasteni z powodu zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej dochodzi do zwiększenia *jitteru* i niekiedy do blokowania pojedynczych wyładowań analizowanego włókna. Zwiększenie *jitteru* może występować również w zespole Lamberta-Eatona, chorobie



neuronu ruchowego i neuropatiach, co sprawia, że swoistość SFEMG jest stosunkowo mała [15].

## TESTY FARMAKOLOGICZNE

U pacjentów z charakterystycznym dla miastenii obrazem klinicznym, u których nie wykazano obecności swoistych dla miastenii przeciwciał ani zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w badaniu elektrofizjologicznym, można rozważyć próbę farmakologiczną z inhibitorami acetylocholinesterazy. Zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych po podaniu leków poprawiających transmisję nerwowo-mięśniową nasuwa podejrzenia miastenii. Poprawa po stosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy była opisywana również w chorobie neuronu ruchowego i neuropatiach nerwów czaszkowych, dlatego należy ostrożnie interpretować wynik testu, zwłaszcza u pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym.

- **Test z edrofonium** – edrofonium jest szybko i krótko działającym inhibitorem acetylocholinesterazy, którego działanie można zaobserwować już po kilkudziesięciu sekundach po podaniu doustnym [17]. Ze względu na ryzyko powikłań, m.in. bradykardię, skurcz oskrzeli, możliwe nasilenie niedowładu mięśni (z powodu nadmiernego efektu cholinergicznego) oraz czasem trudności w interpretacji wyniku, test z edrofonium obecnie nie jest rutynowo wykonywany.
- **Test z neostygmianą** – alternatywą dla edrofonium jest neostygmina, której początek działania jest nieco wolniejszy i mniej gwałtowny, co przekłada się na mniejsze ryzyko powikłań. Neostygmianę można podać podskórną lub domięśniowo.

## INNE BADANIA

- **Tomografia lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej** – u każdego pacjenta z miastenią należy wykonać badanie obrazowe klatki piersiowej. Badanie umożliwia identyfikację pacjentów ze współistniejącym grasiczakiem [9, 18]. Grasiczak występuje u 10–15% chorych z miastenią [9, 18]. U pacjentów bez grasiczaka stwierdzenie obecności przetrwałej grasicy jest również klinicznie istotne ze względu na możliwość terapeutycznej tymektomii.

## OCENA W KIERUNKU CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH

Pacjenci z miastenią mają większe ryzyko wystąpienia innych chorób autoimmunologicznych, najczęściej jest to choroba tarczycy. Z tego powodu zaleca się przesiewową ocenę w kierunku zaburzeń czynności tarczycy. Badania w kierunku innych chorób autoimmunologicznych, np. niedoboru witaminy B12 w przebiegu choroby Addisona–Biermera albo toczenia układowego należy rozważyć po stwierdzeniu objawów sugerujących te schorzenia [19].

## BADANIA WYKONYWANE W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ MIASTENII

- **Rezonans magnetyczny głowy** – przydatne zwłaszcza u pacjentów z objawami ocznymi i opuszkowymi w celu wykluczenia zmian rozrostowych lub udaru mózgu.
- **Rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa oczodołów** – przydatne u pacjentów

z izolowanymi objawami ocznymi w celu wykluczenia guza oczodołu lub orbitopatii tarczycowej.

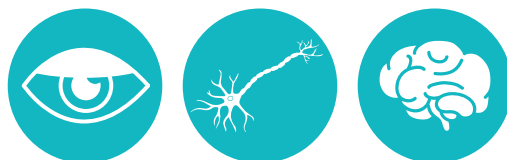
- **Elektromiografia** – przydatna u pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym, który wymaga różnicowania miastenii z miopatią lub chorobą neuronu ruchowego.
- **Nakłucie lędźwiowe** – przydane u pacjentów z objawami wymagającymi różnicowania miastenii z zajęciem nerwów czaszkowych przez proces zapalny lub nowotworowy.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Gilhus N. E., Tzartos S, Evoli A., Palace J., Burns T. M., and Verschuuren J. J. G. M. 2019; *Myasthenia gravis* Nat Rev Dis Primers 5 30.
2. Ciafaloni E 2019 *Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes Continuum Lifelong Learn Neurology* 25 1767–84.
3. Golnik K.C., Pena R., Lee A.G., Eggenberger E.R. *An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis Ophthalmology*. 1999; 106: 1282–1286.
4. Chan K.H., Lachance D.H., Harper C.M., Lennon V.A. *Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis Muscle Nerve*. 2007; 36: 651–658.
5. Sun F., Tavella-Burka S, Li J. and Li Y. 2022 *Positive acetylcholine receptor antibody in nonmyasthenic patients Muscle Nerve* 65 508–12.
6. Sanders D.B., Burns T.M., Cutter G.R., Massey J.M., Juel V.C., Hobson-Webb L., Group M.S. *Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? Muscle Nerve*. 2014; 49: 483–486.
7. Meisel A., Baggi F., Behin A., Evoli A., Kostera-Pruszczyk A., Mantegazza R., Morales R.J., Punga A.R., Sacconi S., Schroeter M., Verschuuren J., Crathorne L., Holmes K., Leite M. *Role of autoantibody levels as biomarkers in the management of patients with myasthenia gravis: A systematic review and expert appraisal Eur J Neurol*. 2023; 30: 266–282.
8. McConville J., Farrugia M E, Beeson D., Kishore U., Metcalfe R., Newsom-Davis J and Vincent A 2004 *Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis Ann Neurol*. 55 580–4.
9. Gilhus N. E. and Verschuuren J. J., 2015 *Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies* The Lancet Neurology.
10. Ohta K., Shigemoto K., Kubo S., Maruyama N., Abe Y., Ueda N. and Ohta M. 2004 *MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG Neurology* 62 2132–3.
11. Rivner M.H., Quarles B.M., Pan J. i wsp. *Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study Muscle Nerve*. 2020; 62: 333–343.
12. Decroos E.C., Hobson-Webb L.D., Juel V.C., Massey J.M., Sanders D.B. *Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? Muscle Nerve*. 2014; 49: 30–34.
13. Chen X.-J., Qiao J., Xiao B.-G., Lu C.-Z. *The significance of titin antibodies in myasthenia gravis: Correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis J Neurol*. 2004; 251: 1006–1011.
14. Szczudlik P., Szyluk B., Lipowska M., Ryniewicz B., Kubiszewska J., Dutkiewicz M., Gilhus N.E., Kostera-Pruszczyk A. *Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis Acta Neurol Scand*. 2014; 130: 229–233.
15. Nicolle M.W. *Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Continuum Lifelong Learn Neurology*. 2016; 22: 1978–2005.
16. AAEM Quality Assurance Committee. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2001 Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome Muscle Nerve* 24 1239–47.
17. Pascuzzi R.M. *The edrophonium test. Semin Neurol*. 2003; 23: 83–88.
18. Klimiec E., Quirke M., Leite M.I., Hilton-Jones D. *Thymus imaging in myasthenia gravis: The relevance in clinical practice Muscle Nerve*. 2018; 58: 153–156.
19. Sussman J., Farrugia M.E., Maddison P., Hill M., Leite M.I., Hilton-Jones D. *Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Pract Neurol* 2015; 15: 199–206.

# Wytyczne terapeutyczne w miastenii

Anna Kostera-Pruszczyk



Miastenia (*myasthenia gravis*, MG) jest chorobą rzadką, odznaczającą się dużą zmiennością objawów, przebiegającą z pogorszeniami, zazwyczaj związanymi z infekcją, ale czasem występującymi bez uchwytnej przyczyny. U około 50% chorych po wieloletnim leczeniu dochodzi do remisji objawów definiowanej jako stan „bez objawów, bez leków”. Szacuje się, że u około 10% chorych dochodzić może także w pierwszych latach leczenia do samoistnej remisji. Ponadto brak markerów prognostycznych przebiegu MG. To wszystko sprawia, że dostępnych jest niewiele badań z grupą kontrolną oceniających skuteczność różnych sposobów leczenia MG, a algorytm terapeutyczny ma charakter ramowy. Dobór leków stosowanych u pacjenta z MG, ich dawki i czas trwania kuracji dostosowane są do aktualnego nasilenia objawów, przeciwwskazań do określonej terapii i modyfikowane powinny być na bieżąco przez neurologa mającego doświadczenie w leczeniu tej choroby. Aby terapia była skuteczna i bezpieczna, konieczna jest dobra edukacja pacjenta na temat możliwych działań niepożądanych, możliwości zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia oraz konieczności monitorowania właściwych badań laboratoryjnych. Niezbędna jest także możliwość szybkiego kontaktu pacjenta z lekarzem prowadzącym w razie pogorszenia oraz znajomość objawów alarmowych, takich jak nasilone zaburzenia połykania lub duszność, których wystąpienie jest wskazaniem do natychmiastowego zgłoszenia się do szpitala.

W leczeniu miastenii dysponujemy obecnie lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią.

## LECZENIE OBJAWOWE

Do leczenia objawowego MG stosuje się leki z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. U dorosłych zaczyna się zazwyczaj od bromku pirydostygminy (Mestinon®) w dawce 3–5 × 60 mg dziennie. Rekomendowana dawka maksymalna nie powinna przekraczać 8–10 tabl./dziennie, zazwyczaj wynosi 4–5 × 60–120 mg/dz. Należy zwrócić uwagę na farmakokinetykę leku: początek działania pojawia się około 30 min. po przyjęciu dawki i utrzymuje się do 4–5 godzin. Jeśli objawy MG są satysfakcjonująco kontrolowane bromkiem pirydostygminy w dawce 240–300 mg dziennie, nie ma konieczności włączania leczenia immunosupresyjnego. Dobra odpowiedź na leki antycholinesterazowe bywa traktowana jako dodatkowe kryterium rozpoznania MG, jednak należy podkreślić, że nie jest to działanie swoiste dla MG. Wyjątek stanowią pacjenci z MuSK-MG, u których często jest nietolerancja inhibitorów acetylocholinesterazy. U niewielkiego odsetka pacjentów z MG ze względu na nasilone objawy cholinergiczne po bromku pirydostygminy, preferowanym lekiem objawowym jest chlorek ambenonium (Mytelase) w tabletkach po 10 mg.

## LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE (IS)

W przypadku nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu konieczne jest rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Oczwistym wskazaniem jest także przełom miasteniczny lub zagrażający przełom miasteniczny – wystąpienie stanu bezpośredniego zagrożenia życia jest wskazaniem do wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego (IS) lub jego intensyfikacji poprzez zwiększenie dawki stosowanych już leków lub modyfikację schematu leczenia. Względny wskazaniem do immunosupresji

jest utrzymywanie się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia mimo leczenia (osoby dorosłej) dawką 4–5 tabl./dz. leku antycholinesterazowego. Każdorazowo należy szczegółowo przedyskutować z pacjentem wskazania do rozpoczęcia IS, dobór leków i sposób dawkowania, oczekiwany czas wystąpienia poprawy, badania laboratoryjne wymagające monitorowania, a także sytuacje wymagające pilnego kontaktu z lekarzem prowadzącym lub zgłosza się do szpitala.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS). Leczenie w warunkach ambulatoryjnych prowadzi się stopniowo zwiększając dawkę, zaczynając zwykle u osoby dorosłej od 15–20 mg prednizonu podawanego w jednorazowej dawce porannej, stopniowo zwiększanej do dawki skutecznej, zazwyczaj nie większej niż 1 mg/kg masy ciała. Po 4–12 tygodniach podawania leku w dawce optymalnej, która pozwoliła na uzyskanie stabilnej poprawy, możliwa jest stopniowa redukcja do minimalnej dawki skutecznej. Rozpoczęcie kuracji od razu od dużej dawki GKS lub gwałtowne zmniejszenie dawki prowadzi może do gwałtownego pogorszenia. Leczenie GKS prowadzone jest zazwyczaj nie krócej niż 6–12 miesięcy, czasem niezbędne jest przez wiele lat, a nawet dożywotnio. Minimalna dawka skutecznie kontrolująca objawy ustalana jest indywidualnie.

## LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE DRUGIEJ LINII

Jeżeli GKS są przeciwwskazane, nie dają satysfakcjonującej poprawy albo próby zmniejszania ich dawki wiążą się z nawrotem objawów, rozważyć należy możliwość leczenia przewlekłego innymi niż GKS lekami immunosupresyjnymi. Wskazaniem do takiego leczenia są m.in. cukrzyca lub otyłość stwierdzone u chorego z MG. Najczęściej lek immunosupresyjny podaje się w połączeniu z GKS w małej dawce. Monoterapia lekami immunosupresyjnymi innymi niż GKS jest uzasadniona, gdy pacjent ma bezwzględne przeciwwskazania do GKS lub nie wyraża zgody na leczenie GKS. Należy jednak podkreślić, że inne niż GKS leki immunosupresyjne osiągają skuteczność dopiero po 6–12 miesiącach kuracji, a GKS pozwalają na uzyskanie poprawy znacznie wcześniej, zwykle już po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Leczenie immunosupresyjne powinno być prowadzone przez neurologa z doświadczeniem w tej dziedzinie. Wybór leku powinien uwzględniać indywidualne wskazania i przeciwwskazania oraz plany życiowe (np. prokreację).

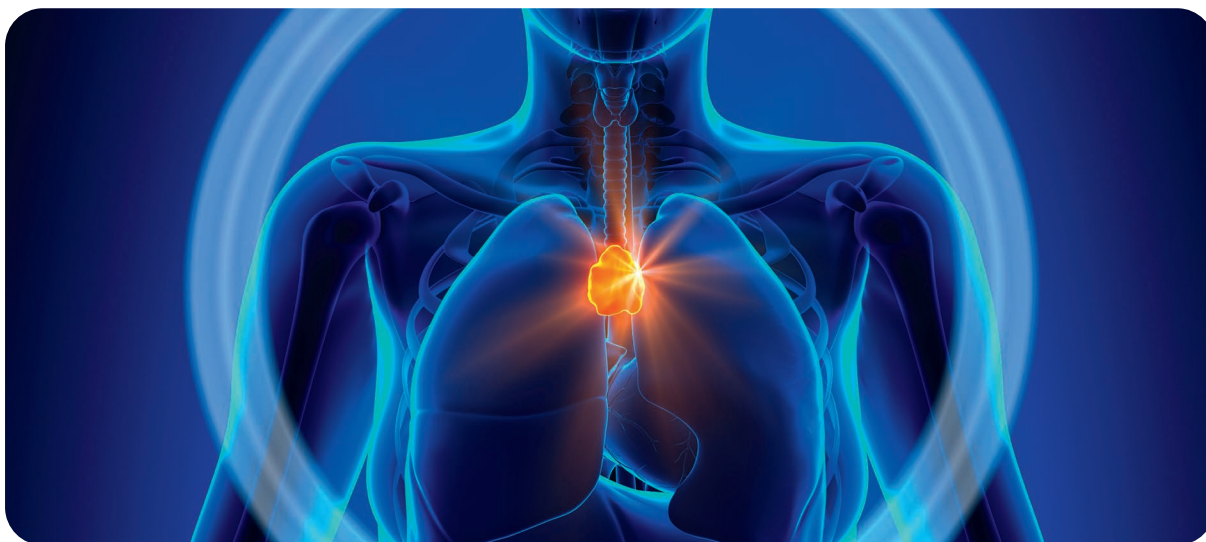
Najczęściej stosowanym w leczeniu MG lekiem immunosupresyjnym jest azatiopryna, zazwyczaj jako terapia dodana do GKS. Dawka skuteczna wynosi 2–3 mg/kg mc., pełny efekt leczenia uzyskuje się po 6–12 miesiącach podawania leku, który następnie stosuje się przez wiele lat. Innymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MG są metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, cyklofosfamid i takrolimus.

Nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia MG i obiecującym badaniami klinicznym w tym wskazaniu poświęcony jest osobny rozdział tego raportu. Obecnie żaden z nowych leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej do leczenia miastenii nie jest jeszcze refundowany w Polsce.

## LECZENIE OPERACYJNE: TYMEKTOMIA

Tymektomia, czyli usunięcie grasicy, jest historycznie pierwszym zabiegiem, który można uznać za leczenie przyczynowe MG. Pierwszą udaną tymektomię u młodej pacjentki z ciężką MG i grasiczakiem przeprowadził kardiochirurg Alfred Blalock w 1936 r. Po operacji kobieta uzyskała wieloletnią remisję. Blalock zoperował także około 20 pacjentów z MG bez grasiczaka w latach 1941–1944, uzyskując dobry wynik u ponad połowy. Te empiryczne przesłanki sprawiły, że tymektomia była wykonywana od tej pory u wielu chorych na MG.

Skuteczność tymektomii u chorych z uogólnioną seropozytywną MG bez grasiczaka i leczonych równocześnie GKS potwierdziły wyniki randomizowanego badania MGtx z grupą kontrolną (NEJM 2016). Usunięcie grasicy zwiększa prawdopodobieństwo poprawy lub osiągnięcia minimalnego nasilenia objawów. Łączna dawka podawanych przewlekłe GKS jest operowanych znacznie niższa niż u leczonych zachowawczo. Pozytywny efekt tymektomii obserwowany jest u coraz większej liczby operowanych w kolejnych latach obserwacji. Obecnie tymektomia zalecana jest u pacjentów z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania. Rekomenduje się, aby operację wykonywać w oddziałach chirurgii mających doświadczenie w leczeniu MG. U pacjentów z podejrzeniem grasiczaka (tzn. z onkologicznym wskazaniem do tymektomii), którzy mają duże nasilenie objawów MG przed operacją, konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIg). W miastenii bez grasiczaka uzasadnione może być odroczenie terminu operacji do czasu ustabilizowania stanu neurologicznego doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub IVIg.



Obecność grasiczaka stanowi wskazanie do tymektomii niezależnie od nasilenia objawów (oczne lub uogólnione). Nie zaleca się obecnie tymektomii u pacjentów z miastenią oczną bez grasiczaka i w MuSK-MG.

### LECZENIE MUSK-MG

Miastenia spowodowana przeciwciałami przeciwko MuSK przebiega nieco inaczej niż najczęstsza, seropozytywna MG. Najczęściej jest chorobą uogólnioną, z zespołem opuszkowym, dusznością, osłabieniem mięśni karku, ale relatywnie niewielkimi objawami ocznymi i kończynowymi. Chorzy z MuSK-MG często nie tolerują leków antycholinesterazowych – po przyjęciu leku nawet w niewielkiej dawce występują u nich objawy cholinergiczne. W związku z tym w MuSK-MG możliwe jest leczenie immunosupresyjne GKS stosowanymi w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, ale bez leku objawowego. W opinii niektórych ekspertów w leczeniu pogorszenia MuSK-MG PE są bardziej skuteczne niż IVIG. Ponieważ przeciwciała przeciw MuSK należą do klasy IgG4, obserwuje się dużą skuteczność leczenia MuSK-MG rytuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20. Rytuksymab stosowany może być wcześniej w przebiegu tej odmiany miastenii.

### LECZENIE PRZEŁOMU MIASTENICZNEGO I ZAGRAŻAJĄCEGO PRZEŁOMU MIASTENICZNEGO

Przełom miasteniczny (PM) definiowany jest jako gwałtowne pogorszenie opuszkowe/oddechów spowodowane osłabieniem mięśni w przebiegu MG, nasilone tak, że konieczna jest intubacja lub opóźniona ekstubacja (u pacjentów po zabiegu operacyjnym). Przełom

miasteniczny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Z kolei u pacjentów z MG z nasilonymi objawami opuszkowymi i oddechowymi, z wyraźną dynamiką pogorszenia, rozpoznajemy stan zagrażającego przełomu miastenicznego (zPM).

Chory w PM wymaga hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii, respiratoroterapii, leczenia towarzyszącej infekcji oraz innych działań ratujących życie. Zarówno w PM, jak i zPM konieczne jest także leczenie zmierzające do szybkiej stabilizacji lub poprawy stanu neurologicznego. Do uzyskania szybkiej poprawy stosuje się PE lub IVIG. Ze względu na profil bezpieczeństwa częściej stosowane są preparaty IVIG w dawce 2 g/kg mc. na kurację. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają na IVIG, ponadto poprawa może pojawiać się nieco szybciej dzięki PE w porównaniu z IVIG. Poprawa po cyklu PE lub IVIG utrzymuje się zazwyczaj przez 4–5 tygodni. W leczeniu PM lub zPM wskazane może być podawanie więcej niż jednego cyklu IVIG. Równocześnie rozpoczyna się lub eskaluje leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi i GKS w celu uzyskania odległej poprawy i zmniejszenia ryzyka ponownego PM.

### MIASTENIA OCZNA

Postać miastenii, w której objawy ograniczone są do objawów ocznych, takich jak opadanie powiek lub dwójenie, nazywamy miastenią oczną. Chociaż objawy oczne nie zagrażają życiu, to znacząco pogarszają jakość życia pacjentów, a czasem, szczególnie u osób uczących się lub aktywnych zawodowo, mogą uniemożliwiać wypełnianie obowiązków szkolnych czy zawodowych. Uporczywe opadanie powiek nie reagujące na leki można korygować chirurgicznie (blefaroplastyka).

W przypadku uporczywego dwojenia uzasadnione jest leczenie immunosupresyjne, zwykle GKS w niskiej dawce.

## MIASTENIA DZIECIĘCA (DZMG)

Zachorowania na MG w wieku dziecięcym są rzadkie, stanowią mniej niż 10% nowych rozpoznań MG. Miastenia dziecięca wymaga różnicowania z genetycznie uwarunkowanymi chorobami złącza nerwowo-mięśniowego, tzw. wrodzonymi zespołami miastenicznymi (WZM). We WZM możliwe jest leczenie objawowe, natomiast IS i tymektomia nie mają żadnego uzasadnienia.

Zasady dotyczące diagnostyki i leczenia miastenu dziecięcej są podobne jak u pacjentów dorosłych. Dawki leków przeliczane są na masę ciała pacjenta. Jednym z ważnych aspektów leczenia dziecka z MG jest dążenie do uzyskania stabilnej poprawy przy równoczesnym maksymalnym ograniczeniu działań niepożądanych leków IS i przewlekłej sterydoterapii. Miastenia dziecięca u większości chorych rokuje dobrze – w badaniach ankietowych w wieloletniej obserwacji ponad 95% pacjentów z dzMG ocenia swój stan zdrowia jako dobry lub bardzo dobry. Jednak pacjenci, którzy nie uzyskali remisji, będą wymagali leczenia przez wiele dekad dalszego życia.

## SZCZEPIENIA

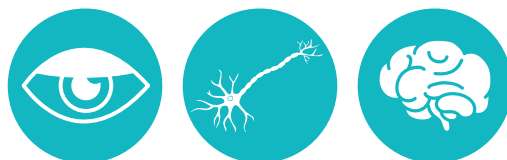
Infekcje mogą powodować pogorszenie stanu chorego na MG. Dlatego zapobieganie infekcjom jest jednym z ważnych elementów opieki przewlekłej. Chorzy na MG powinni być szczepieni szczepionkami uwzględnionymi w programie szczepień obowiązkowych. Ponadto zaleca się sezonowe szczepienie przeciw grypie oraz inne szczepienia wynikające z bieżącej sytuacji epidemiologicznej, np. szczepienie przeciw COVID-19. Należy pamiętać, że u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych atenuowanych.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. i wsp. *EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases*: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):893-908.
2. Evoli A., Alboini P.E., Bissoni A., Mastroianni A., Bartocioni E. *Management challenges in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274:86-91.
3. Howard J.F. (red.). *Myasthenia Gravis Foundation of America, Myasthenia Gravis: A Manual for the Health Care Provider*. <http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=S472fPAE1ow%3d&tabid=125>
4. Jastrzębska A., Jastrzębski M., Ryniewicz B., Kostera-Pruszczyk A. *Treatment outcome in juvenile-onset myasthenia gravis*. *Muscle Nerve*. 2019;59(5):549-554.
5. Kerty E., Elsaï A., Argov Z., Evoli A., Gilhus N.E. *EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia*. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):687-93.
6. Kostera-Pruszczyk A., Opuchlik A.. *Miastenia*. W:Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A. (red.): *Choroby nerwowo-mięśniowe*. PZWL, Warszawa 2023.
7. Lee I., Kuo H-C., Aban I.B. i wsp., *MGTX study group. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial*. *Neurology*. 2020;95(6):e755-e766.
8. Narayanaswami P., Sanders D.B., Wolfe G. i wsp. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update*. *Neurology*. 2021;96(3):114-122.
9. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M. i wsp. *International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary*. *Neurology*. 2016;87(4):419-425.
10. Sobieszczuk E., Napiórkowski Ł., Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study*. *Neuroepidemiology*. 2021;19:1-8.
11. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B. i wsp. *Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial*. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):259-268.
12. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B. i wsp. *Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis*. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-22.

# Badania kliniczne i nowe terapie w miastenii

Konrad Rejdak, Aleksandra Pietruczuk



Opcje terapeutyczne w miastenii (*myasthenia gravis*, MG) do niedawna były bardzo ograniczone, ale obecnie dokonuje się ogromny postęp w poszukiwaniu nowych leków skutecznie kontrolujących objawy choroby [1]. W ciągu ostatnich lat prowadzone są liczne badania kliniczne, mające na celu wprowadzenie nowych, ukierunkowanych metod leczenia MG. Aktualnie rozwijane terapie obejmują leki biologiczne oraz substancje małowczątkowe. Leki biologiczne definiowane są jako substancje o złożonej budowie i dużej masie cząsteczkowej, wytwarzane tylko w żywych komórkach z zastosowaniem metod biologii molekularnej i biotechnologii [2]. Najpowszechniejszą grupę leków biologicznych stanowią przeciwciała monoklonalne, wykazujące różnorodne mechanizmy działania

tj. antagonizm, sygnalizację, cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza (complement dependent cytotoxicity, CDC) oraz cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) [3]. Leki biologiczne stosowane w MG lub pozostające na etapie badań klinicznych można podzielić na kilka grup ze względu na ich mechanizm działania. Należą do nich: inhibitory układu C5 dopełniacza, leki blokujące receptor fragmentu Fc immunoglobulin, przeciwciała anty-CD20, inhibitory czynnika aktywującego limfocyty B (B cell activating factor, BAFF) czy inhibitory proteosomów. Podobne mechanizmy mogą być punktem uchwytu dla innych substancji i leków „niebiologicznych” [4].

**Tabela 1.** Zarejestrowane terapie biologiczne w miastenii (MG)

PRZECIWCIAŁO EKULIZUMAB	
<b>Mechanizm działania</b>	Inhibitor białka C5 dopełniacza
<b>Typ serologiczny MG</b>	Miastenia seropozytywna z obecnością przeciwciał anty-AChR
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Dawkowanie</b>	900 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie 1200 mg co 2 tygodnie
<b>Działania niepożądane</b>	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez <i>Neisseria meningitidis</i>



## PRZECIWCIAŁO RAWULIZUMAB

<b>Mechanizm działania</b>	Inhibitor białka C5 dopełniacza
<b>Typ serologiczny MG</b>	Miastenia seropozytywna z obecnością przeciwciał anti-AChR
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Dawkowanie</b>	Podanie dawki nasycającej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta.  U dorosłych pacjentów dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej.
<b>Działania niepożądane</b>	Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często) są: biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy.  Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są: zakażenie meningokokowe i posocznica meningokokowa

## FRAGMENT FC PRZECIWCIAŁA EFGARTIGIMOD

<b>Mechanizm działania</b>	Antagonista receptora Fc
<b>Typ serologiczny MG</b>	Miastenia seropozytywna z obecnością przeciwciał anti-AChR
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Dawkowanie</b>	10 mg/kg w cyklach raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie (kolejne cykle leczenia zgodnie z oceną kliniczną pacjenta)
<b>Działania niepożądane</b>	Infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych

## LEKI ZAREJESTROWANE

### EFGARTIGIMOD ALFA

Efgartigimod alfa jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające standardową terapię dorosłych pacjentów z uogólnioną MG (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR) [5]. Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1, skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, w tym patogennych auto-przeciwciał IgG w krążeniu. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani albumin. Skuteczność i bezpieczeństwo ef-

gartigimodu alfa w leczeniu osób dorosłych z gMG oceniono w badaniu III fazy ADAPT.

### Badanie kliniczne III fazy ADAPT

Badanie fazy III ADAPT było trwającym 26 tygodni-wieloośrodkowym, globalnym badaniem z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania efgartigimodu u dorosłych pacjentów z gMG. Do badania włączono łącznie 167 dorosłych pacjentów z gMG w Ameryce Północnej, Europie i Japonii. Pacjentów otrzymujących dostosowane indywidualnie leczenie gMG w stałych dawkach, przypisano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej efgartigimod lub placebo. Badanie ADAPT zostało zaprojektowane w taki sposób, aby umożliwić zindywidualizowane



podejście do leczenia z początkowym cyklem leczenia, po którym następują kolejne cykle leczenia w oparciu o ocenę kliniczną pacjenta. Pierwszorzędownym punktem końcowym było porównanie odsetka osób, które zareagowały na leczenie po pierwszym cyklu leczenia pomiędzy grupami leczonymi efgartigimodem i placebo w populacji z dodatnim wynikiem przeciwciał anti-AChR. Osoby reagujące na leczenie zostały zdefiniowane jako osoby, u których podczas pierwszego cyklu leczenia przez co najmniej cztery kolejne tygodnie punktacja w skali skali *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL: 0–24 pkt.) była mniejsza co najmniej o dwa punkty od wartości wyjściowej. W badaniu ADAPT osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy, wykazując, że odsetek pacjentów z gMG z przeciwciałami antiAChR, którzy zareagowali na leczenie efgartigimodem był większy w porównaniu z placebo (68% w porównaniu z 30%;  $p < 0,0001$ ). Drugorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie, którą zdefiniowano jako co najmniej trzy-punktowe zmniejszenie wyniku w skali skali *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG: 0–36 pkt), utrzymujące się przez cztery lub więcej kolejnych tygodni podczas pierwszego cyklu leczenia. W grupie leczonej efgartigimodem odsetek osób reagujących na leczenie był znacznie większy niż wśród otrzymujących placebo (63% w porównaniu z 14%;  $p < 0,0001$ ). Eksploracyjny punkt końcowy stanowiła odpowiedź na leczenie po drugim cyklu terapii, oceniana w skali MG-ADL. Odpowiedź taką stwierdzono u istotnie większego odsetka

leczonych efgartigimodem w porównaniu z placebo [71% (36/51) wobec 26% (11/43),  $p < 0,0001$ ]. Należy zauważyć, że drugi cykl leczenia prowadzono u mniejszej liczby pacjentów (51 pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 43 pacjentów otrzymujących placebo), ponieważ niektórzy pacjenci wymagali podania tylko jednego cyklu terapii w trakcie trwania badania, a niektórzy pacjenci zrezygnowali z udziału w badaniu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (10,7% po leczeniu efgartigimodem w porównaniu z 4,8% w przypadku placebo) i zakażenia dróg moczowych (9,5% w porównaniu z 4,8%). Obecnie prowadzone jest długookresowe, otwarte badanie ADAPT+ będące kontynuacją badania ADAPT.

## EKULIZUMAB

Ekulizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z białkiem C5 dopełniacza i w ten sposób hamuje jego rozkład na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9 [6]. Wskazaniem do zastosowania ekulizumabu jest MG z obecnością przeciwciał anti-AChR, niereagująca na dotychczasowe leczenie immunosupresyjne. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż terapia ekulizumabem może wiązać się ze zwiększoną podatnością pacjentów na zakażenie *Neisseria meningitidis*. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia niezbędne jest zaszczepienie pacjen-

ta przeciwko zakażeniu *N. meningitidis* na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku [7].

### Badanie kliniczne III fazy REGAIN

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy REGAIN, trwającym 26 tygodni, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ekulizumabu w grupie 125 chorych z przeciwciałami anti-AChR oraz z całkowitym wynikiem w skali MG-ADL  $\geq 6$  punktów. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto poprawę wyniku w skali MG-ADL o co najmniej 3 punkty w 26. tygodniu badania. Z kolei drugorzędowy punkt końcowy stanowiła odpowiedź kliniczna na podstawie wyniku w skali QMG, definiowana jako poprawa o co najmniej 5 punktów. Poprawę kliniczną stwierdzono u 59,7% chorych stosujących ekulizumab i u 39,7% pacjentów otrzymujących placebo. Z kolei odsetek osób wykazujących odpowiedź kliniczną w 26. tygodniu wynosił 45,2% w grupie otrzymującej ekulizumab i 19% w grupie placebo.

### RAWULIZUMAB

Rawulizumab to przeciwciało monoklonalne, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza; hamuje w ten sposób jego rozkład na białko C5a i C5b, zapobiegając utworzeniu kompleksu atakującego błonę, który u pacjentów z miastenią powstaje w złączu nerwowo-mięśniowym i prowadzi do upośledzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [8]. To pierwszy i jak do tej pory jedyny zarejestrowany przez EMA (ang. *European Medicines Agency*) długodziałający inhibitor C5, który zapewnia szybką, kompletną i długotrwałą inhibicję układu dopełniacza. Rawulizumab wskazany jest do stosowania jako terapia uzupełniająca standardowe leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała anti-AChR. Rawulizumab, dzięki celowanemu mechanizmowi działania i hamowaniu nieprawidłowej aktywności układu dopełniacza, zapewnia wczesne i długotrwałe leczenie gMG z przeciwciałami anti-AChR bez uciążliwych działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku innych metod leczenia. Leczenie rawulizumabem charakteryzuje się przewidywalnym i korzystnym schematem dawkowania. Lek podawany jest w infuzji dożyłnej co 8 tygodni w fazie podtrzymującej leczenia, co przekłada się na jedynie 6–7 podań w ciągu toku [9].

### Badanie kliniczne III fazy CHAMPION MG

Skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu w leczeniu pacjentów z gMG i anti-AChR oceniana była w ramach wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy

z randomizacją i podwójnie ślepą próbą – CHAMPION MG. Dodatkowo długoterminową skuteczność rawulizumabu potwierdzono w przedłużonej fazie badania. W badaniu uczestniczyli pacjenci z gMG (z rozpoznaniem co najmniej od 6 miesięcy) z obecnością przeciwciał anti-AChR, których chorobę sklasyfikowano jako MG klasy II–IV (według *Myasthenia Gravis Foundation of America*), i którzy mieli inne objawy stwierdzone na podstawie łącznej punktacji w skali oceny czynności dnia codziennego w miastении (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL) wynoszącej  $\geq 6$ . Pacjentów przypisano losowo do grupy otrzymującej rawulizumab ( $n=86$ ) lub do grupy placebo ( $n=89$ ). Pacjenci leczeni immunosupresyjnie (kortykosteroidami, azatiopryną, cyklofosfamidem, cyklosporyną, metotreksatem, mykofenolanem mofetylu lub takrolimusem) mogli kontynuować leczenie przez cały czas trwania badania. Ponadto dozwolone było stosowanie leków ratunkowych (w tym dużych dawek kortykosteroidu, plazmaferez lub dożylnych wlewów immunoglobulin), jeśli u pacjenta wystąpiło pogorszenie kliniczne zgodnie z określeniem w protokole badania. Łącznie 162 (92,6%) pacjentów ukończyło 26-tygodniowy okres badania CHAMPION MG. Większość (97%) pacjentów włączonych do badania była leczona co najmniej jednym lekiem immunomodulującym, w tym lekiem immunosupresyjnym, plazmaferezami lub dożylnymi wlewami immunoglobulin w ciągu ostatnich dwóch lat przed włączeniem do badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe również oceniały zmiany od wizyty początkowej do 26. tygodnia, w tym zmianę łącznej punktacji w ilościowej skali oceny nasilenia klinicznych objawów miastении (QMG), odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 5 pkt w łącznej punktacji skali QMG i 3 pkt w łącznej punktacji skali MG-ADL, a także zmiany w ocenie jakości życia. U pacjentów leczonych rawulizumabem odnotowano istotną statystycznie i klinicznie zmianę łącznej punktacji w skali MG-ADL w porównaniu z placebo. Poprawa następowała po tygodniu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywała się w ciągu całego okresu obserwacji. W badaniu CHAMPION MG odpowiedź kliniczną u pacjenta według łącznej punktacji w skali MG-ADL definiowano jako poprawę o co najmniej 3 punkty. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 26. tygodniu wynosił 56,7% w grupie rawulizumabu w porównaniu z 34,1% w grupie placebo (nominalna wartość  $p=0,0049$ ). Odpowiedź kliniczną u pacjenta według łącznej punktacji w skali QMG definiowano

jako co najmniej 5-punktową poprawę. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 26. tygodniu wynosił 30,0% w grupie rawulizumabu w porównaniu z 11,3% w grupie placebo ( $p=0,0052$ ). Efekt leczenia utrzymywał się nadal u pacjentów, którzy początkowo otrzymywali rawulizumab w okresie badania z randomizacją i grupą kontrolną, a następnie kontynuowali stosowanie rawulizumabu przez pierwsze 26 tygodni przedłużenia badania w warunkach otwartej próby. U pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo w 26-tygodniowym okresie badania z randomizacją i grupą kontrolną i rozpoczęli leczenie rawulizumabem w okresie przedłużenia badania w warunkach otwartej próby, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie. W przedłużeniu badania prowadzonym w warunkach otwartej próby klinicyści mieli możliwość dostosowania terapii immunosupresyjnych. Wśród pacjentów obserwowanych w tym okresie przez 34 tygodnie 28,0% pacjentów zmniejszyło dobową dawkę kortykosteroidów, a 6,2% pacjentów zaprzestało leczenia kortykosteroidami. Najczęstszą przyczyną zmiany w odniesieniu do leczenia kortykosteroidami było zmniejszenie nasilenia objawów miastenii podczas leczenia rawulizumabem. Szybka poprawa w zakresie MG-ADL odzwierciedla zdolność do szybkiego odzyskania sprawności w rutynowych czynnościach. Trwała skuteczność rawulizumabu, w tym korzystny wpływ na zmniejszenie częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego i stosowania terapii ratunkowej, może zmniejszyć obciążenie chorobą. Trwała poprawa kliniczna osiągnięta dzięki stałemu i przewidywalnemu dawkowaniu pomaga radzić sobie z nieprzewidywalnością przewlekłej, zmiennej choroby i obciążeniem związanym z chorobą i może prowadzić do zwiększenia aktywności pacjentów oraz ich opiekunów.

## LEKI W PROCESIE REJESTRACJI LUB W TRAKCIE BADAŃ

### ZILUKOPLAN

Zilukoplan jest eksperymentalnym, małym (3,5 kDa), złożonym z 15 aminokwasów makrocyklicznym peptydem przeznaczonym do hamowania końcowej aktywności dopełniacza, będącej konsekwencją inicjacji kaskady dopełniacza, w której pośredniczy anty-AChR. Zilukoplan wiąże C5 z dużym powinowactwem i swoistością, aby zapobiec dalszemu składaniu się MAC (ang. membrane attack complex) za pomocą podwójnego mechanizmu: 1) hamowanie rozkładu C5 przez konwertazę C5 do C5a i C5b oraz 2) wiązanie do

wstępnie utworzonego C5b w celu sterycznego blokowania interakcji z C6. Ukierunkowanie na C5 zachowuje proksymalne efekty kaskady, w tym opsonizację za pośrednictwem C3b, odpowiedź zapalną C3a i usuwanie kompleksów immunologicznych. Zilukoplan podaje się samodzielnie raz dziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego (SC) trwającego około 5 sekund [10].

### Badanie kliniczne III fazy RAISE

Dane z badania klinicznego III fazy RAISE (NCT04115293) wykazały, że leczenie zilukoplanem (0,3 mg/kg mc. na dobę) skutkowało istotną klinicznie i statystycznie poprawą kluczowych wyników swoich dla gMG w porównaniu z placebo u pacjentów z gMG z anty-AChR. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując poprawę o (średnia: 2,12 pkt) w wyniku MG-ADL w 12. tygodniu w porównaniu do placebo ( $p<0,001$ ). Znaczącą poprawę MG-ADL obserwowano od pierwszego tygodnia. Osiągnięto również wszystkie kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym statystycznie znamienne poprawę wyniku QMG, złożonej oceny miastenii (MGC) i 15-punktowej zmodyfikowanej skali oceny jakości życia w miastenii (MG-QoL15r), ponownie ze znaczną poprawą obserwowaną od pierwszego tygodnia. Odsetek pacjentów przyjmujących zilukoplan, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie polegająca na zmniejszeniu MG-ADL o co najmniej 3 punkty i zmniejszeniu QMG o co najmniej 5 punktów, był również znacząco większy niż w przypadku placebo. W zgodzie z wcześniejszymi danymi zaobserwowano korzystny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję – odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem był podobny w grupie leczonej zilukoplanem (76,7%) i otrzymującej placebo (70,5%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zasinienia w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, biegunka i pogorszenie MG.

### ROZANOLIKSYZUMAB

Rozanoliksyzumab to przeciwciało monoklonalne podawane we wlewie podskórnym, które wiąże się swoiście z FcRn, a tym samym zapobiega recyklingowi IgG poprzez hamowanie interakcji FcRn z IgG; brak wiązania IgG powoduje eliminację niezwiązanej IgG na drodze naturalnej degradacji w lizosomach [11].

### Badanie kliniczne III fazy MycarinG

W badaniu MycarinG łącznie 66 pacjentów przydzielono losowo do grupy rozanoliksyzumabu w dawce 7 mg/kg mc., 67 do grupy rozanoliksyzumabu w dawce



10 mg/kg mc. i 67 do grupy placebo. Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo zrównoważona między grupami leczenia.

Wyniki badania klinicznego III fazy MycarinG (NCT03971422) wykazały, że u pacjentów z gMG z przeciwciałami anti-AChR lub przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozyny (anty-MuSK) rozanoliksyzumab istotnie zmniejszał MG-ADL od wartości początkowej do dnia 43 przy dawkach ~7 mg/kg mc. i ~10 mg/kg mc. w porównaniu z placebo. Rozanoliksyzumab wykazał średnią poprawę w porównaniu do placebo o 2,586 pkt przy dawce ~7 mg/kg i 2,619 pkt w MG-ADL przy dawce ~10 mg/kg w porównaniu z placebo (istotność dla każdej z dawek:  $p < 0,001$ ). Leczenie rozanoliksyzumabem zmniejszyło średnie maksymalne całkowite stężenia IgG o ponad 70% (71% dla dawki 7 mg/kg mc. i 78% dla dawki 10 mg/kg mc.), a poziom autoprzeciwciał anti-AChR zmniejszył się w okresie leczenia zgodnie z całkowitą redukcją IgG. Rozanoliksyzumab był ogólnie dobrze tolerowany, a większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia te występowały częściej w grupach leczonych aktywnie w porównaniu z placebo (81,3% dla ~7 mg/kg mc., 82,6% dla ~10 mg/kg mc. i 67,2% dla placebo). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem był ból głowy (w większości o łagodny lub umiarkowanym nasileniu; silne bóle głowy leczono dostępnymi bez recepty lekami przeciwbólowymi). Innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były biegunka, gorączka

i nudności. Ze względu na zmienny i nieprzewidywalny charakter gMG oraz subiektywność objawów, wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) pomagają uzyskać lepszy wgląd we wpływ choroby i bardziej szczegółowe informacje na temat skutków leczenia niż tradycyjne punkty końcowe. W ramach badania MycarinG do oceny szeregu wskaźników jakości życia, w tym osłabienia mięśni, męczliwości, zmęczenia fizycznego i osłabienia mięśni opuszkowych, podczas leczenia i obserwacji użyto odpowiednich skal. Wszystkie skale wykazały znaczną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych przy dawkach rozanoliksyzumabu ~7 mg/kg i ~10 mg/kg w porównaniu z placebo w dniu 43, co wskazuje, że leczenie rozanoliksyzumabem zmniejsza objawy pacjentów i poprawia ich zdolność do podejmowania codziennych czynności.

## SATRALIZUMAB

Opublikowane dane wskazują, iż u pacjentów z gMG stężenie IL-6 w surowicy jest znacząco podwyższone w porównaniu z osobami zdrowymi. Interleukina-6 (IL-6) odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu odpowiedzi autoimmunologicznej związanej z gMG, między innymi poprzez pobudzanie wytwarzania autoprzeciwciał anti-AChR i anti-MuSK. Autoprzeciwciała bezpośrednio atakują połączenia nerwowo-mięśniowe, zapobiegając w ten sposób przekazaniu sygnału, ostatecznie powodując osłabienie mięśni w gMG. Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową

ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów. Dzięki temu satralizumab działa jako immunomodulator, regulując aktywność układu odpornościowego i zmniejszając stan zapalny. Satralizumab wykazuje potencjał w zapobieganiu degradacji synaps nerwowo-mięśniowych w gMG. Satralizumab opracowano z zastosowaniem nowatorskiej technologii recyklingu przeciwciał, aby umożliwić dłuższe utrzymywanie się leku w krwiobiegu w porównaniu z konwencjonalnymi przeciwciałami oraz aby lek mógł wielokrotnie wiązać się z docelowym receptorem (receptorem IL-6) w celu maksymalnego utrzymania supresji IL-6 w chorobie przewlekłej, takiej jak gMG. Dzięki tej technologii możliwe jest podskórne podawanie satralizumabu co 4 tygodnie [12].

### Badanie kliniczne III fazy LUMINESCE

Badanie LUMINESCE (WN42636) to wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz farmakodynamikę satralizumabu w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, w porównaniu z placebo w odniesieniu do funkcjonowania w życiu codziennym osób z gMG [13].

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania dotyczącym skuteczności jest:

- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali MG-ADL u pacjentów z przeciwciałami anty-AChR .

Drugorzędowymi punktami końcowymi badania dotyczącymi skuteczności są natomiast:

- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji w skali QMG, w skali jakości życia MG-QOL 15r, w kwestionariuszu jakości życia Neuro-QoL (podskali dotyczącej zmęczenia),
- średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku w skali MGC,
- odsetek osób, które zareagowały na leczenie na podstawie punktacji MG-ADL,
- odsetek osób, które zareagowały na leczenie na podstawie punktacji skal QMG, MGC oraz uczestników, u których objawy choroby były minimalne (całkowity wynik MG-ADL = 0 lub 1).

Ocena pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dokonana zostanie w 24. tygodniu badania.

W ramach badania planowane jest włączenie szerokiej populacji około 240 pacjentów, w tym około 20 nastolatków (w wieku od 12 do <17 lat) z gMG z przeciwciałami AChR-IgG, MuSK-IgG lub LRP4-IgG. Planowany czas trwania badania to 4 lata.

Dotychczas na świecie zarejestrowano ok. 70 badań klinicznych z różnymi cząsteczkami, których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniane są w leczeniu MG. W Polsce jest kilka ośrodków badawczych specjalizujących się w leczeniu miastenii oraz prowadzących badania kliniczne. Obecnie trwa wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dodania kladrybiny w leczeniu modyfikującym przebieg seropozytywnej gMG. Badanie tej nowatorskiej metody leczenia MG jest prowadzone przez zespół badawczy Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Według dostępnych danych klinicznych selektywność mechanizmu działania kladrybiny wobec limfocytów może wiązać się ze zmniejszeniem liczby działań niepożądanych w porównaniu ze sterydoterapią. Dlatego też prowadzone są dalsze badania w celu potwierdzenia powyższych efektów działania leku i oceny wpływu kladrybiny na możliwość uzyskania długotrwałej remisji klinicznej [14].

### BIBLIOGRAFIA:

1. Narayanaswami P., Sanders D.B., Wolfe G. i wsp. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis*. Neurology. 2021;96:114–22.
2. Rader R.A. *Regulatory definitions of biopharmaceuticals*. Nature Biotechnology. 2008;26:743–51.
3. Menon D., Barnett C., Bril V. *Novel Treatments in Myasthenia Gravis*. Front Neurol. 2020;11:538.
4. Menon D., Bril V. *Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals*. Drugs. 2022;82(8):865–887.
5. Howard J.F. Jr, Bril V., Vu T. i wsp. *Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526–536.
6. Dhillon S. *Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis*. Drugs. 2018;78:367–76.
7. Howard J.F. Jr, Utsugisawa K., Benatar M. i wsp. *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;16:976–86.
8. Vu T., Ortiz S., Katsuno M. i wsp. *Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis.* *J Neurol.* 2023 doi: 10.1007/s00415-023-11617-1.
  9. Vanoli F., Mantegazza R. *Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis.* *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(3):235–241.
  10. Howard J.F. Jr, Vissing J., Gilhus N.iE. i wsp. *Zilucoplan: An Investigational Complement C5 Inhibitor for the Treatment of Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis.* *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(5):483–493.
  11. Brill V., Benatar M., Andersen H. i wsp. *Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial.* *Neurology.* 2021; 96(6):e853–e865.
  12. Jiao L., Guo S. *Anti-IL-6 therapies in central nervous system inflammatory demyelinating diseases.* *Front Immunol.* 2022;13:966766.
  13. NCT04963270. *A Study To Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Patients With Generalized Myasthenia Gravis.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04963270>.
  14. Rejdak K., Szklener S., Korchut A. i wsp. *Cladribine in myasthenia gravis: a pilot open-label study.* *Eur J Neurol.* 2019;27:117–20.

# Organizacja opieki nad chorym na miastenię w Polsce w kontekście ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zorientowanej na wartość

Jakub Gierczyński, Anna Kostera-Pruszczyk, Konrad Rejda, Agnieszka Słowik

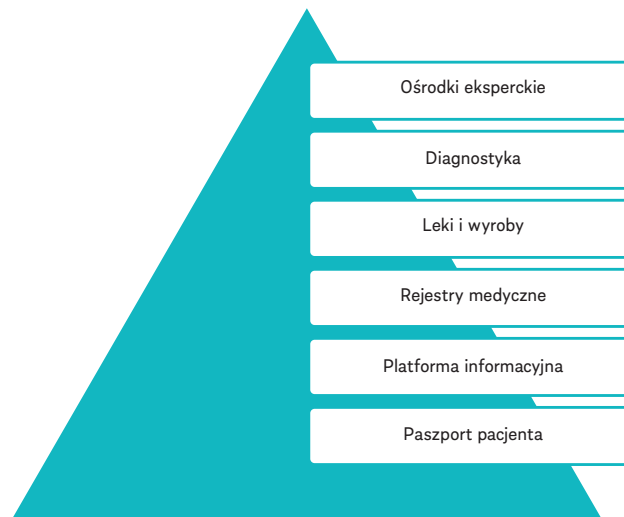
Organizacja opieki nad chorym na miastenię w Polsce w kontekście ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zorientowanej na wartość powinna realizować założenia kluczowych dokumentów, formułujących optymalizację opieki nad chorym w Polsce. Najważniejsze dokumenty wytyczające kierunki optymalizacji to:

1. Strategia Narodowego Funduszu Zdrowia na lata 2019–2023.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych.
3. Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2021–2023
4. Ustawa o Funduszu Medycznym.
5. Zdrowa Przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021–2027, z perspektywą do 2030.
6. Stan polskiej neurologii i kierunki jej rozwoju w perspektywie do 2030.
7. Dekalog potrzeb polskiej neurologii wg Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Strategia działania NFZ na lata 2019–2023 zakłada poprawę efektywności udzielanych świadczeń medycznych z uwzględnieniem jakości życia pacjentów [1]. Jest to również założenie systemu ochrony zdrowia zorientowanego na wartość (ang. value based health care, VBHC). Efekt leczenia powinien być definiowany jako wynik istotny dla zdrowia pacjenta, a wartość uzależniona od efektów opieki i mierzona w odniesieniu do uzyskanych wyników. Wynika z tego, że aby uzyskiwać najlepsze rezultaty, należy stosować najbardziej skuteczne metody diagnostyki i leczenia, uwzględniając doświadczenia pacjenta, co pozwoli jednocześnie zmniejszać koszty [2]. Rozporządzenia

Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych ustalają priorytetowe traktowanie chorób rzadkich, takich jak miastenia, oraz zwiększenie koordynacji opieki nad pacjentami niepełnosprawnymi oraz niesamodzielnymi [3, 4]. Celem strategii „Zdrowa Przyszłość” jest zapewnienie obywatelom równego i adekwatnego do potrzeb zdrowotnych dostępu do wysokiej jakości świadczeń zdrowotnych przez przyjazny, nowoczesny i efektywny system ochrony zdrowia. Podpisana przez Prezesa Rady Ministrów „Zdrowa Przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021–2027, z perspektywą do 2030 r.” to główny dokument o charakterze strategicznym dla sektora zdrowia. Jego podstawę diagnostyczną stanowią analizy zawarte w mapie potrzeb zdrowotnych. Dokument wskazuje kierunki najważniejszych zmian w sektorze zdrowia, zawiera również odpowiedzi na zagrożenia związane z pandemią COVID-19. Stanowi on kontynuację „Policy Paper dla ochrony zdrowia na lata 2014–2020” wymaganego przez Komisję Europejską jako warunek wydatkowania środków europejskich. Zwiększenie dostępności do świadczeń oraz poprawa ich jakości to niektóre rozwiązania przedstawione w dokumencie. Celem strategii jest wydłużenie życia i poprawa stanu zdrowia społeczeństwa. Obecnie w analizach epidemiologicznych coraz więcej uwagi przywiązuje się nie tylko do długości życia, ale również do jego jakości. Niezbędne do tego jest zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej skutkującej poprawą stanu zdrowia obywateli i zwiększeniem ich satysfakcji z usług medycznych [5]. W 2021 r. został przyjęty przez Radę Ministrów Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2021–2023. Plan przewiduje utworzenie krajowych eksperckich ośrodków referencyjnych, określonych dla wybranej choroby rzadkiej lub grupy takich chorób, które będą pełnić kluczową rolę w integracji



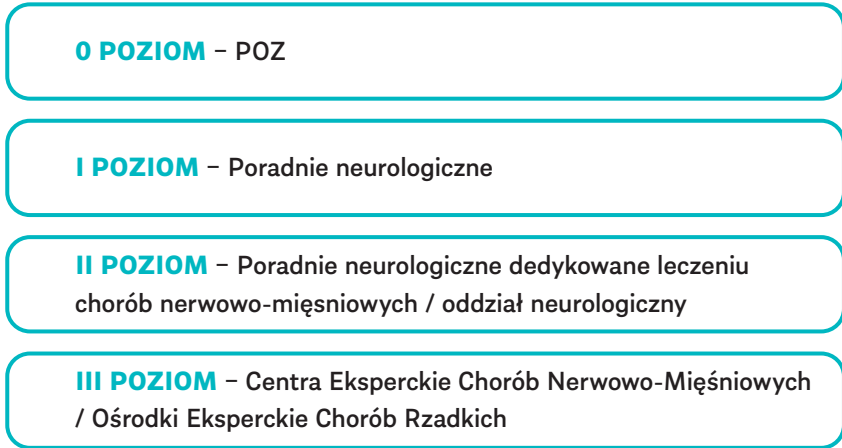


**Rycina 1.** Sześć kluczowych obszarów Planu dla Chorób Rzadkich na lata 2021–2023

opieki, a także współpracujących z nimi centrów eksperckich. Ma zostać poprawiony dostęp do diagnostyki chorób rzadkich oraz leków. Ponadto mają powstać rejestry medyczne poszczególnych chorób rzadkich, platforma informacyjna oraz paszport chorego z chorobą rzadką [6].

Na realizację Planu dla Chorób Rzadkich przeznaczono ok. 130 mln zł. Realizację planu nadzoruje Rada ds. Chorób Rzadkich. Jednocześnie wielkie nadzieje chorzy na choroby rzadkie – w tym na miastenię – wiążą z Funduszem Medycznym, na który rocznie alokowane jest 4,2 mld zł, w tym 720 mln zł na refundację leków w chorobach rzadkich i onkologicznych. W ramach Funduszu Medycznego chorzy na choroby rzadkie mogą mieć refundowane terapie w ramach wykazu leków o wysokim stopniu innowacyjności (TLI) oraz wykazu leków o wysokiej wartości klinicznej (TLK). Wykazy tych technologii opracowuje Agencja Oceny

Technologii Medycznych i Taryfikacji, a zatwierdza Minister Zdrowia. Na docenienie zasługuje fakt, że w skład Rady Funduszu Medycznego zostali powołani obok klinicystów i urzędników przedstawiciele dwóch organizacji pacjentów chorujących na choroby rzadkie [7]. Według strategicznego dokumentu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego pt. „Stan polskiej neurologii i kierunki jej rozwoju” model opieki nad chorym na miastenię w Polsce powinien ewoluować w kierunku opieki kompleksowej [8]. Skala problemu wyrażona liczbą pacjentów i charakterystyką choroby zmusza do poprawy organizacji opieki poprzez stworzenie modelu skoordynowanej opieki, opartej na referencyjności współpracujących ze sobą podmiotów leczniczych. Zasadniczym celem wdrożenia sieci opartej na koordynacji prowadzonej przez centra eksperckie, jest jasne określenie ról i zadań poszczególnych poziomów opieki i skoordynowanie ich pracy na rzecz osiągnięcia jak najwyższych efektów leczenia i poprawy efektywności.



**Rycina 2.** Proponowany model leczenia chorych z miastenią w Polsce

Na poziomie POZ konieczne jest zwiększanie zaangażowania lekarza rodzinnego w proces identyfikacji chorych na miastenię oraz kierowanie ich do poradni neurologicznej, lub, w przypadku nasilonych objawów opuszkowych, do oddziałów neurologii najbliższych miejsca zamieszkania. Większość (ponad 60%) pacjentów z miastenią wymaga przewlekłe wyłącznie leczenia objawowego. Chorzy ci mogą pozostawać z powodzeniem pod opieką ogólnej poradni neurologicznej, ewentualnie ze wsparciem konsultacyjnym neurologa z poradni chorób nerwowo-mięśniowych. Na poziomie poradni chorób nerwowo-mięśniowych oraz Centrów lub Ośrodków Ekspertkich powinna być prowadzona rozszerzona diagnostyka, szczególnie w przypadkach wątpliwości diagnostycznych, a także zapewniona opieka lub opracowany plan leczenia chorych, u których leczenie pierwszego rzutu zawiodło. Niezbędne jest także prowadzenie rejestru chorych na miastenię w ramach Rejestru Chorób Rzadkich, oraz portalu edukacyjno-informacyjnego dla pacjentów i lekarzy (Platforma Informacyjna „Chorób Rzadkich”). Zarówno Rejestr jak i Platforma Informacyjna będą implementowane w ramach Planu Dla Chorób Rzadkich.

Kluczowe wartości w organizacji opieki zorientowanej na wartość nad chorym na miastenię w Polsce przedstawia rycina 3.

W modelu opieki powinny być zastosowane mierniki procesu oraz mierniki wyników.

### 1. Mierniki procesu:

- a. odsetek pacjentów hospitalizowanych (im mniejszy, tym bardziej skuteczna opieka),
- b. odsetek pacjentów z wysoką jakością życia (*outcome* – PROM) i doświadczeniem (*experience* – PREM)\*.

### 2. Mierniki wyników:

- a. częstotliwość zaostrzeń choroby,
- b. odsetek powikłań choroby,
- c. skuteczność leczenia farmakologicznego (rejestr SMPT w programie lekowym),
- d. odsetek pacjentów aktywnych zawodowo.

Bardzo ważne w procesie optymalizacji opieki nad chorym na miastenię w Polsce są kadry medyczne i pomocnicze. Kadry medyczne to przede wszystkim lekarze neurologi specjalizujący się w diagnostyce i leczeniu miastenii, pielęgniarki, logopedzi oraz fizjoterapeuci i rehabilitanci. Kadry pomocnicze to asystenci medyczni oraz koordynatorzy opieki. Dodatkowym argumentem w drodze implementacji założeń „Strategii dla polskiej neurologii” jest powołanie w 2022 r. Krajowej Rady ds. Neurologii.

Bardzo ważne jest, aby model opieki nad chorym z miastenią w Polsce spełniał również kluczowe priorytety „Dekalogu potrzeb polskiej neurologii” wg Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [9]:

1. Choroby neurologiczne – strategicznym obszarem w polskim systemie ochrony zdrowia.
2. Wzrost nakładów finansowych na diagnostykę i leczenie chorób układu nerwowego.
3. Inwestycja w kadry lekarskie, pielęgniarskie i zawody pomocnicze w neurologii.
4. Neurologia priorytetową specjalizacją.
5. Jasny system ścieżek pacjentów z chorobami neurologicznymi.
6. Regionalne ośrodki referencyjne dla najważniejszych chorób neurologicznych.
7. Wzrost nakładów na obsługę programów lekowych w neurologii.
8. Uporządkowanie systemu organizacji i finansowania nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia.
9. Inwestycja w rehabilitację neurologiczną.
10. Wzrost nakładów na badania naukowe w chorobach układu nerwowego.

Model opieki nad chorym na miastenię powinien być w pełni spójny z założeniami uchwalonego Planu dla Chorób Rzadkich, Strategii dla polskiej neurologii PTN i Krajowej Rady ds. Neurologii oraz innych, wymienionych wcześniej dokumentów programowych.

Z perspektywy systemu ochrony zdrowia choroby rzadkie dotyczą niewielkiego odsetka populacji. Leczenie jest prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach klinicznych, a leki refundowane głównie w ramach pro-

\* Miary wyników zgłaszane przez pacjentów – PROM (ang. Patient Reported Outcome Measure), stanowią narzędzia badawcze w formie kwestionariuszy, które są wypełniane przez pacjentów i mają na celu zmierzenie postrzegania przez pacjentów ich stanu zdrowia i jakości życia związanej bezpośrednio ze zdrowiem. Kwestionariusze mogą zawierać wiele zmiennych w zastosowaniu do badanej populacji lub określonego stanu, jednak treść zwykle koncentruje się na jednym lub kilku z następujących: funkcjonowaniu fizycznym, objawach, dobrostanie społecznym, dobrostanie psychicznym, funkcjach poznawczych i czynnościach wykonywanych w ramach ról rodzinnych i społecznych. Miary doświadczeń zgłaszanych przez pacjentów – PREM (ang. Patient Reported Experience Measure) mierzą osobiste doświadczenia pacjenta związanych z otrzymaną opieką zdrowotną i kontaktem z systemem ochrony zdrowia. Narzędzia z zakresu PREM koncentrują się na aspektach opieki, które mają znaczenie dla pacjenta. Wyniki PREM są stosowane do ulepszania usług medycznych i optymalizacji systemu ochrony zdrowia.



**Rycina 3.** Kluczowe wartości w organizacji opieki neurologicznej

gramów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia. Na szczęście decyzje Ministra Zdrowia w ostatnich paru latach znacząco poprawiły dostęp refundacyjny chorych na choroby rzadkie do skutecznego leczenia. Według danych Ministra Zdrowia w 2021 r. refundacją objęto 68 nowych cząsteczko-wskazań, w tym 29 w chorobach rzadkich, a w 2022 r. refundacją objęto 115 nowych cząsteczko-wskazań, w tym 37 w chorobach rzadkich.

Obecnie kluczowym postulatem środowiska lekarzy i pacjentów jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastennii:

1. Efgartigimod alfa (Vyvgart),
2. Ekulizumab (Soliris),
3. Rawulizumab (Utomiris).

**Tabela 1.** Założenia Planu dla Chorób Rzadkich, a optymalizacja diagnostyki i terapii miastennii w Polsce

Założenia Planu dla Chorób Rzadkich	Optymalizacja diagnostyki i terapii miastennii w Polsce
<b>1. Ośrodki eksperckie chorób rzadkich</b>	Ekspertki ośrodki kliniczne prowadzące kompleksową opiekę nad chorym
<b>2. Kierunki poprawy diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem technologii genomowych</b>	Diagnostyka w kierunku miastennii
<b>3. Dostęp do leków w chorobach rzadkich</b>	Refundacja publiczna leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej
<b>4. Polski Rejestr Chorób Rzadkich</b>	Rejestr pacjentów z miastenią
<b>5. Paszport pacjenta z chorobą rzadką</b>	Wszyscy zdiagnozowani chorzy na miastenię
<b>6. Platforma Informacyjna „Choroby Rzadkie”</b>	Portale: <a href="https://www.miastenia.com.pl/">https://www.miastenia.com.pl/</a> <a href="https://www.ptchm.org.pl/">https://www.ptchm.org.pl/</a>

Opracowanie własne na podstawie Planu dla Chorób Rzadkich i Strategii dla polskiej neurologii

**Tabela 2.** Leki zarejestrowane w terapii miastonii w Unii Europejskiej, stan na kwiecień 2023, wg chronologii rejestracji

Lek	Data rejestracji	Wskazanie (ChPL)
<p><b>Rawulizumab (Ultomiris)</b></p> <p>Rawulizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym będącym inhibitorem dopełniacza C5</p>	<p>EU: 21.09.2022</p> <p>Sierocy</p> <p>i.v.</p>	<p>Rawulizumab jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z miastenią uogólnioną, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR). Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (w wieku <math>\geq 18</math> lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej [10]</p>
<p><b>Efgartigimod alfa (Vyvgart)</b></p> <p>Efgartigimod alfa jest fragmentem Fc pochodzącym z ludzkiej rekombinowanej immunoglobuliny G1 (IgG1) wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA</p>	<p>EU: 10.08.2022</p> <p>Sierocy</p> <p>i.v.</p>	<p>Wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR). Zalecana dawka to 10 mg/kg mc. w postaci jednogodzinnego wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta. Pacjenci byli leczeni efgartigimodem alfa zgodnie z zalecanym schematem dawkowania i otrzymali maksymalnie 3 cykle leczenia [11]</p> <p>Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta. Pacjenci byli leczeni efgartigimodem alfa zgodnie z zalecanym schematem dawkowania i otrzymali maksymalnie 3 cykle leczenia [11]</p>
<p><b>Ekulizumab (Soliris)</b></p> <p>Ekulizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG 2/4K, wytwarzanym w linii komórek NS0 techniką rekombinacji DNA</p>	<p>EU: 17.08.2017</p> <p>Sierocy</p> <p>i.v.</p>	<p>Wskazany w leczeniu dorosłych z oporną na leczenie miastenią uogólnioną rzekomoporażną u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR) [12]</p>

Opracowanie własne na podstawie ChPL

W Polsce w terapii miastonii refundowane publicznie są następujące leki:

1. Bromek pirydostygminy (Mestinon),
2. Prednizon,
3. Takrolimus,
4. W ramach importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu sprowadzane były także produkty lecznicze bromek pirydostygminy (Kalymin Retard) oraz ambenonium (Mytelase) – obecnie te leki są niedostępne w polskich aptekach,
5. Metotreksat, cyklosporyna A, cyklofosfamid,
6. W programie lekowym B67 immunoglobulina ludzka podawana dożylnie,
7. Leczenie wymianą osocza (plazmafereza).

Według danych NFZ refundacja bromku pirydostygminy (Mestinon) w 2020 r. kosztowała płatnika publicznego ok. 6,6 mln zł, w 2021 r. – 6,5 mln zł, a w 2022 r. – 7,1 mln zł. W przypadku leku ambe-

nonium (Mytelase) koszt NFZ w 2020 r. wyniósł ok. 0,31 mln zł, w 2021 r. – 0,29 mln zł, a w 2022 r. – tylko 780 zł [13].

**Tabela 3.** Refundacja NFZ bromku pirydostygminy (Mestinon) i ambenonium (Mytelase) w latach 2020–2022

Substancja	Nazwa handlowa	2020	2021	2022
<b>Pyridostigmini bromidum</b>	Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg	6 618 254,43 zł	6 468 464,08 zł	7 087 968,12 zł
<b>Ambenonium</b>	Mytelase, tabl., 10 mg	311 641,90 zł	292 719,36 zł	780,52 zł
<b>Razem</b>		<b>6 929 896,33 zł</b>	<b>6 761 183,44 zł</b>	<b>7 088 748,64 zł</b>

Źródło: Dane NFZ

Z powyższych danych wynika, że obecnie chorzy na miastenię w Polsce nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby. Należy wziąć pod uwagę fakt, że trzy nowe terapie zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej. Należy mieć nadzieję, że producenci złożą wymagane polskim prawem dokumenty w procesie refundacyjnym (wniosek, dossier HTA itp.) i polscy pacjenci otrzymają refundację publiczną tych leków w 2023 r., tym bardziej, że polskie ośrodki kliniczne mają doświadczenie w ich stosowaniu, ponieważ uczestniczą w badaniach klinicznych nad tymi lekami.

Należy podkreślić, że efgartigimod alfa znalazł się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) opublikowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w dniu 31.03.2023 r. W trakcie oceny zwracano szczególną uwagę na jakość dostępnych dowodów naukowych, która wiąże się z wiarygodnością analizowanych wyników oraz wpływa na (nie)pełność wnioskowania. Oceniano także efekty zdrowotne terapii, mając na względzie, czy punkty końcowe są pierwszorzędowymi, czy zastępczymi punktami końcowymi, a także czy różnica wielkości efektu zdrowotnego między interwencją, a komparatorem jest znacząca. Zgodnie z przeprowadzoną analizą, część z ocenianych technologii nie ma finansowanej w ocenianych wskazaniach alternatywnej technologii, co można potraktować jako istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, choć należy także podkreślić, że sama dostępność techno-

logii w danym wskazaniu nie jest jednoznaczna z zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danej jednostce chorobowej. Spośród 76 leków oryginalnych, które zakwalifikowano do dalszej selekcji, ocenie poddano produkty, dla których decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu obejmuje zastosowanie w onkologii lub w chorobach rzadkich oraz dla których do dnia opublikowania wykazu TLI nie został złożony wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. Łącznie kryteria selekcji do oceny spełniły 31 produkty lecznicze, z czego większość to leki ze wskazaniem w chorobach rzadkich (ok. 64%), a ok. 10% stanowiły produkty zarejestrowane ze statusem leku sierocznego (ang. orphan). Na podstawie przeprowadzonej oceny technologii lekowych z uwzględnieniem kryteriów ustawowych, utworzono wykaz TLI, który uwzględnia tylko 8 technologii lekowych – w tym efgartigimod alfa, jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR) [14].

Na koniec, należy pamiętać, że miastenia ma duży wpływ na kluczowe aspekty zdrowia i jakości życia pacjenta zależnej od jego zdrowia (ang. health-related quality of life, HRQoL). Wpływ w tym zakresie znacząco wzrasta wraz ze wzrostem ciężkości choroby. Pomiar wyników raportowanych przez pacjentów z miastenią (ang. Patient Reported Outcomes, PROs) może być prowadzony poprzez zastosowanie ogólnych oraz specyficznych dla choroby narzędzi pomiaru.

Należą do nich, takie kwestionariusze, jak: EuroQol 5 Domains Health-Related Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-5L), Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised scale (MG-QoL-15r), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) i Health Utilities Index III (HUI3)[15].

## BIBLIOGRAFIA:

1. *Strategia Narodowego Funduszu Zdrowia na lata 2019–2023*, NFZ 2019 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/narodowy-fundusz-zdrowia-ze-strategia-rozwoju,7327.html>
2. Porter M. *Value-Based Health Care* <https://www.isc.hbs.edu/health-care/value-based-health-care/Pages/default.aspx>
3. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych*. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2018000469/O/D20180469.pdf>
4. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych* <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210002144>
5. *Zdrowa Przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021–2027, z perspektywą do 2030*. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zdrowa-przyszlosc-ramy-strategiczne-rozwoju-systemu-ochrony-zdrowia-na-lata-2021-2027-z-perspektywa-do-2030>
6. *Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich*. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WMP20210000883>
7. *Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym*. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001875>
8. *Stan polskiej neurologii i kierunki jej rozwoju w perspektywie do 2030 r.* PTN, IZWOZ Uczelnia Łazarzskiego, Warszawa 2021 ISBN: 978-83-66723-30-6 DOI: 10.26399/978-83-66723-30-6 <https://ptneuro.pl/sites/scm/files/202110/Stan%20polskiej%20neurologii%20i%20kierunki%20jej%20rozwoju%20w%20perspektywie%20do%202030%20r.pdf>
9. *Dekalog potrzeb polskiej neurologii*. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Luty 2023
10. VYVGART. *CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO* Dostępne: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_pl.pdf)
11. ULTOMIRIS. *CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO* Dostępne: [https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC\\_Ultomiris\\_2022-09-21.pdf](https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC_Ultomiris_2022-09-21.pdf)
12. SOLIRIS. *CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO* Dostępne: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf)
13. *Raport refundacyjny*. NFZ Dostępne: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
14. *Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI)*. AOTMiT. 31.03.2023 Dostępne: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/wykaz-technologii-lekowych-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-tli/>
15. Dewilde S, Philips G, Paci S, Beauchamp J, Chirolu S, Quinn C, Day L, Larkin M, Palace J, Berrih-Aknin S, Claeys KG, Muppidi S, Mantegazza R, Saccà F, Meisel A, Bassez G, Murai H, Janssen MF. *Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG*. *BMJ Open*. 2023 Jan 31;13(1):e066445. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066445. PMID: 36720569; PMCID: PMC9890761.

# Koszty bezpośrednie i pośrednie miastenu

Jakub Gierczyński, Piotr Winciunas, Konrad Rejdak



W zakresie danych międzynarodowych Landfeldt i wsp. [1] przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczącego kosztów związanych z miastenią). Przeszukano bazy MEDLINE (za pośrednictwem PubMed), CINAHL, Embase, PsycINFO i Web of Science pod kątem badań przedstawiających koszty publikacji MG od momentu publikacji do 18 marca 2020 r., bez ograniczeń językowych. Koszty zostały przeliczone na dolary amerykańskie (USD) wg kursu z 2018 r. Wyszukiwanie pozwoliło zidentyfikować 16 artykułów dotyczących kosztów miastenu. We wszystkich badaniach średni roczny bezpośredni koszt medyczny choroby na pacjenta oszacowano na kwoty od 760 do 28 780 USD, a koszt hospitalizacji od 2 550 do 164 730 USD. Koszty pośrednie choroby oszacowano na 80 USD i 3550 USD. Koszty różniły się znacznie w zależności od charakterystyki pacjenta, a czynniki decydujące o bezpośrednich kosztach medycznych choroby obejmowały dożylnie podanie immunoglobulin i osocza, przełom miasteniczny, mechaniczne wspomaganie wentylacji i hospitalizacje. Badanie wykazało, że obecna literatura dotycząca kosztów miastenu jest skąpa, ograniczona do kilku lokalizacji geograficznych i kategorii zasobów, w większości przestarzała i podlega zmienności, zarówno w obrębie krajów, jak i między nimi. Warto, aby naukowcy i decydenci zidentyfikowali luki w lokalnym kontekście ekonomicznym wpływu miastenu i dostarczyć informacji o przyszłych badaniach kosztów i ocenach ekonomicznych w tej populacji pacjentów. Yoder i wsp. [2] opublikowali w 2022 r. wyniki ankiety przeprowadzonej wśród pacjentów z miastenią i ich rodzin. Badanie było przeprowadzone przez Stowarzyszenie Dystrofii Mięśniowej. Ankieta oszacowała koszty bezpośrednie

i pośrednie oraz jakość życia pacjentów z miastenią. W badaniu wzięło udział łącznie 1 058 osób, z których 815 (77%) żyło z chorobą, a 243 (23%) było opiekunami osób chorych. Badanie wykazało, że obciążenie ekonomiczne życia z tą chorobą jest wysokie, na co wskazują koszty bieżące, które średnio przekraczają 15 tys. USD rocznie:

- leki i leczenie stanowiły największe roczne koszty bieżące (średnia: 4 812 USD na osobę).
- drugie w kolejności koszty dotyczyły składek na ubezpieczenie zdrowotne (3 517 USD).
- koszty diagnozy (2 529 USD).
- koszty profesjonalnej opieki (2 408 USD), odliczeń na ubezpieczenie zdrowotne (1 580 USD), opieki medycznej (1 483 USD), kosztów niemedycznych (613 USD) oraz sprzętu i urządzeń (428 USD).
- jeśli chodzi o roczny dochód, 36% respondentów zarabiało ponad 75 tys. USD rocznie; 17% mieściło się w przedziale od 50–75 tys. USD; 21% mieściło się w przedziale od 25–50 tys. USD; a 13% miało dochód poniżej 25 tys. USD rocznie.

Aby poradzić sobie z obciążeniami finansowymi związanymi z miastenią, 70% respondentów dokonało wyborów życiowych:

- wydało oszczędności lub emeryturę (38%),
- opóźniło finansowanie ważnego wydarzenia rodzinnego (31%),
- opóźniło duży zakup (24%),
- opóźniło spłatę kredytu (23%),

- pożyczyci pieniądze (23%) lub
- złożyło wniosek o pomoc rządową (23%),
- otrzymało pomoc charytatywną (17%),
- sprzedało nieruchomości (16%),
- opóźniło edukację (14%),
- uzyskało ulgę w czynszu/hipotece (9%),
- złożyło wnioski o granty/stypendia (16%).

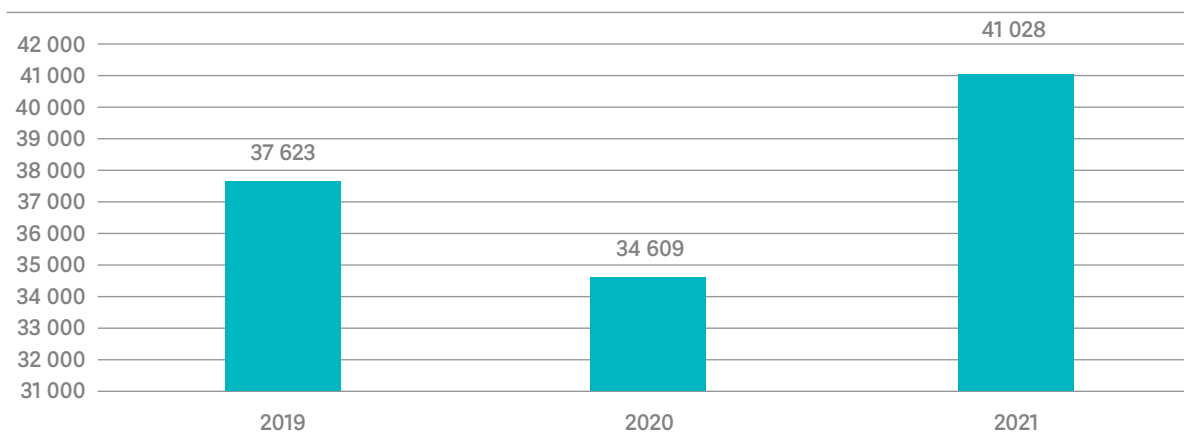
Ogółem 39% respondentów stwierdziło, że nie jest zadowolonych ze swojej kondycji finansowej, podczas gdy 38% było raczej zadowolonych, a 22% było bardzo zadowolonych. Koszty leków i zabiegów stanowiły największą troskę główną (45%) i drugorzędną (77%), następne w kolejności były koszty opieki medycznej, uzyskania/utrzymania ubezpieczenia zdrowotnego, koszty wydatków pozamedycznych, sprzętu i sprzętu medycznego oraz koszty profesjonalnego opiekuna. Jeśli chodzi o zatrudnienie i utracone zarobki, 75% osób z MG i 79% opiekunów uważało, że choroba ma wpływ na pracę, podczas gdy 27% i 23% tych samych respondentów zgłosiło utratę zarobków.

Według Ignatova i wsp. [3] średnie roczne koszty miastenu w Bułgarii wyniosły 4 047 EUR na pacjenta. Koszty bezpośrednie nieznacznie przewyższyły koszty pośrednie. Koszty bezpośrednie generowały koszty leków oraz koszty hospitalizacji. Stwierdzono, że usłu-

gi socjalne i koszty profesjonalnego opiekuna prawie nie występują, a zdecydowana większość pacjentów zgłasza zależność od nieformalnych opiekunów. Ciężka choroba uogólniona, kryzysy chorobowe i nawracające infekcje zostały potwierdzone jako statystycznie istotne czynniki generujące koszty. Należy zauważyć, że zarówno w przypadku kryzysów, jak i infekcji ogólny wzrost kosztów całkowitych wynikał głównie z obserwowanych wyższych kosztów pośrednich. Poleganie na członkach rodziny jako nieformalnych opiekunach jest rutyną wśród bułgarskich pacjentów z miastenią. Zjawisko to jest prawdopodobnie spowodowane brakiem dostępu do odpowiednich usług społecznych. Co więcej, wiąże się to bezpośrednio z większym obciążeniem chorobami i znacznymi nierównościami. Istnieje potrzeba dalszych badań nad miastenią w Bułgarii w celu zaprojektowania ukierunkowanej polityki zdrowotnej, która spełni potrzeby i oczekiwania tych pacjentów.

W Polsce wg danych NFZ w zakresie miastenu (G70) w 2019 r. rozliczono 37,6 tys. świadczeń na kwotę 25,2 mln zł. W 2020 r. wartość świadczeń dla tego rozpoznania uległa zmniejszeniu o 3% do 24,5 mln zł., a liczba udzielonych świadczeń uległa zmniejszeniu o 8% do 34,6 tys. świadczeń. W 2021 r. zaobserwowano wzrost wartości udzielonych świadczeń dla rozpoznania G70 o 11% do 27,2 mln zł., a liczba świadczeń wzrosła o 19% względem wartości w roku poprzednim do wartości 41 tys.

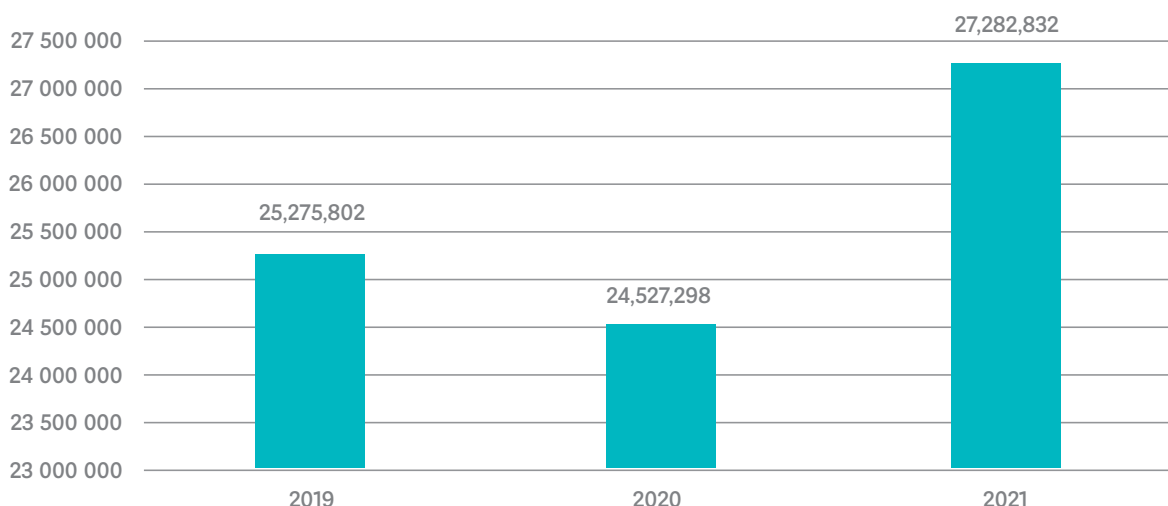
**Rycina 1.** Liczba rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania G70 (miastenu) w latach 2019–2021



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.



**Rycina 2.** Wartość rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania G70 w latach 2019–2021 w zł

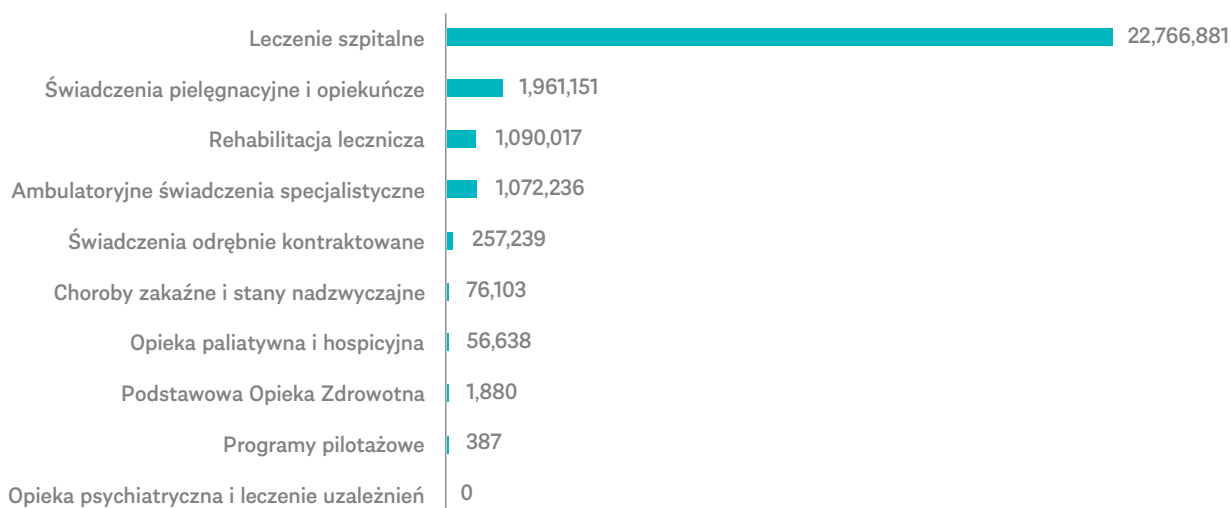


Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

W 2021 roku wartość świadczeń w ramach leczenia szpitalnego dla rozpoznania G70 wyniosła 22,7 mln zł i była większa o 9% niżeli w roku 2020. Na świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze przeznaczono w 2021 roku o 11% więcej niż w roku poprzednim, tj. 1,9 mln zł. Na-

tomiast na ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne przeznaczono ponad 1 mln zł – wzrost aż o 37% w porównaniu do wartości świadczeń w tym rodzaju w roku poprzednim.

**Rycina 3.** Wartość rozliczonych świadczeń przez NFZ dla rozpoznania G70 (miastenia) według rodzaju udzielonych świadczeń w 2021 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowanej chorobami kodowanymi jako G70 (miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe) według rodzajów świadczeń poniesione w latach 2019–2021 wg danych ZUS

wyniosły 24 487,6 tys. zł w 2019 r., 25 103,7 tys. zł w 2020 r. oraz 25 506,6 tys. zł w 2021 r. Najwięcej wydano na renty z powodu niezdolności do pracy. W 2019 r. wydano 18 853,7 tys. zł, w 2020 r. – 19 207,8 tys. zł, a w 2021 r. – 18 877,5 tys. zł.

**Tabela 1.** Wydatki ZUS tytułem niezdolności do pracy z powodu miastenii (G70) w latach 2019–2021

Rok	OGÓŁEM	Renty z tytułu niezdolności do pracy	Renty socjalne	Absencja chorobowa	Świadczenie rehabilitacyjne	Rehabilitacja lecznicza
	kwota w tys. zł					
2019	24 487,6	18 853,7	2 324,8	2 381,4	917,1	10,6
2020	25 103,7	19 207,8	2 413,3	2 686,9	793,6	2,1
2021	25 506,6	18 877,5	2 501,0	3 083,2	1 042,7	2,2

Źródło. Opracowanie własne na podstawie danych ZUS

W latach 2017–2021 łączna liczba dni absencji chorobowej spowodowanej miastenią (G70) wyniosła 34 056 w 2017 r., 34 758 dni w 2018 r., 33 205 dni w 2019 r., 34 313 dni w 2020 r. i 29 959 dni w 2021 r.

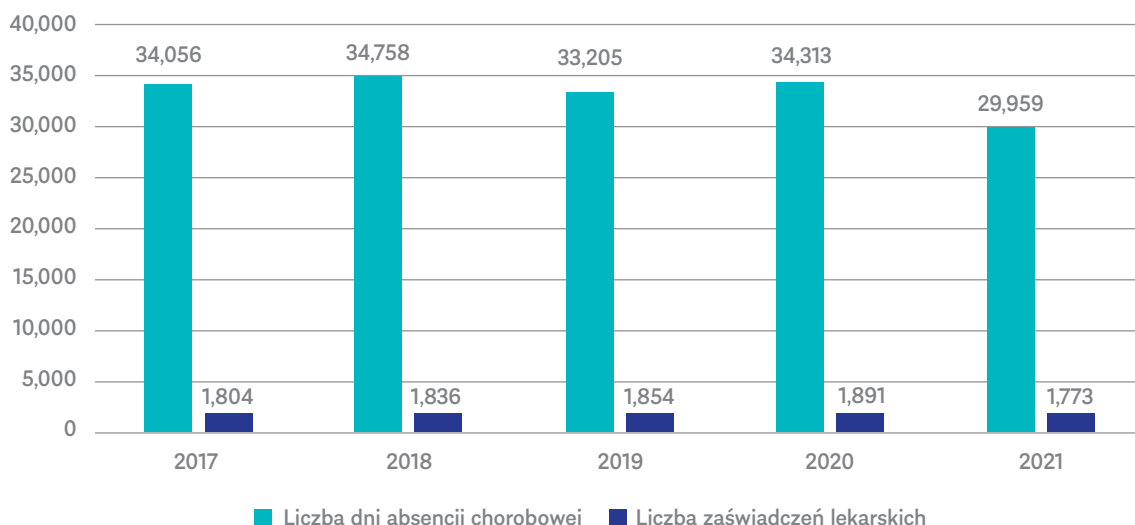
**Tabela 2.** Liczba dni absencji chorobowej oraz zaświadczeń lekarskich spowodowanej miastenią (G70) w latach 2017–2021, wg. ZUS

	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2021	29 959	1 773
2020	34 313	1 891
2019	33 205	1 854
2018	34 758	1 836
2017	34 056	1 804

Źródło. Opracowanie własne na podstawie danych ZUS

Liczba zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu miastenii wyniosła 1 804 zaświadczeń w 2017 r., 1 836 w 2018 r., 1 854 w 2019 r., 1 891 w 2020 r. i 1 773 zaświadczeń w 2021 r.

**Rycina 4.** Liczba dni absencji chorobowej oraz zaświadczeń lekarskich spowodowanej miastenią (G70) w latach 2017–2021, wg. ZUS



Źródło. Opracowanie własne na podstawie danych ZUS

W latach 2020–2021 liczba orzeczonych pierwszorazowo rent w wyniku miastenii wynosiła ok. 40 rocznie.

**Tabela 3.** Orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników ZUS ustalające stopień niezdolności do pracy oraz celowość przekwalifikowania zawodowego w wyniku miastenii w latach 2020–2021

Rok	Ogółem				Orzeczenia ustalające stopień niezdolności do pracy:									Orzeczenia ustalające celowość przekwalifikowania zawodowego					
					Niezdolność do samodzielnej egzystencji				Całkowita niezdolność do pracy				Częściowa niezdolność do pracy						
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płć			
2021	40	11	27	2	2	-	1	1	18	5	12	1	20	6	14	-	-	-	-
2020	43	13	29	1	-	-	-	-	17	4	12	1	26	9	17	-	-	-	-

Źródło. Opracowanie własne na podstawie danych ZUS

W latach 2020–2021 liczba orzeczonych ponownie rent w wyniku miastenii wynosiła 271 w 2021 r. i 334 w 2020 r.

**Tabela 4.** Orzeczenia ponowne lekarzy orzeczników ZUS ustalające stopień niezdolności do pracy oraz celowość przekwalifikowania zawodowego w wyniku miastennii w latach 2020–2021.

Rok	Ogółem				Orzeczenia ustalające stopień niezdolności do pracy:												Orzeczenia ustalające celowość przekwalifikowania zawodowego			
					Niezdolność do samodzielnej egzystencji				Całkowita niezdolność do pracy				Częściowa niezdolność do pracy							
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2021	271	86	185	-	14	5	9	-	69	25	44	-	188	56	132	-	-	-	-	-
2020	334	103	231	-	19	7	12	-	91	26	65	-	224	70	154	-	-	-	-	-

Źródło. Opracowanie własne na podstawie danych ZUS

Dane ZUS pokazujące spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego i padaczki w ostatnich latach wykazują związek pomiędzy poprawą diagnostyki i leczenia, a utrzymaniem produktywności chorych. Dlatego też wszelkie inwestycje w zakresie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji finansowane przez NFZ przekładają się na mniejsze wydatki ZUS związane ze świadczeniami dla osób chorujących i ich opiekunów. Dzięki dostępowi do refundowanego skutecznego leczenia może nastąpić analogiczny spadek świadczeń w wyniku niezdolności do pracy z powodu miastennii.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Landfeldt E., Pogoryelova O., Sejersen T., Zethraeus N., Breiner A., Lochmüller H. *Economic Costs of Myasthenia Gravis: A Systematic Review*. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(7):715–728.
2. Yoder K., Javelosa E., Gurunathan S. i wsp. *The economic burden of myasthenia gravis: a survey of affected people and their families*. Presented at: 2022 AANEM Annual Meeting; September 21–24; in Nashville, TN. Abstract Dostępne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8927679/>
3. Ignatova V., Kostadinov K., Vassileva E., Muradyan N., Stefanov G., Iskrov G., Stefanov R. *Socio-Economic Burden of Myasthenia Gravis: A Cost-of-Illness Study in Bulgaria*. *Front Public Health*. 2022;10:822909.

# Wnioski

- 1.** Miastenia (myasthenia gravis, MG) jest jedną z najczęściej występujących w populacji chorób rzadkich z grupy nerwowo-mięśniowych. Dotyczy około dziewięciu tysięcy chorych w Polsce oraz ich rodzin. Choroba może zaczynać się w dowolnym wieku, od wczesnego dzieciństwa, po późną starość. Dla większości chorych jest chorobą przewlekłą, która wymaga leczenia przez całe życie. Przełom miasteniczny jest stanem zagrożenia życia.
- 2.** Dobór leków stosowanych u pacjenta z miastenią, ich dawki oraz czas trwania kuracji dostosowane są do aktualnego nasilenia objawów i przeciwwskazań do określonej terapii; powinny być modyfikowane na bieżąco przez neurologa mającego doświadczenie w leczeniu tej choroby. Aby terapia była skuteczna i bezpieczna, konieczna jest dobra edukacja pacjenta na temat możliwych działań niepożądanych, możliwości zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia, a także konieczności monitorowania właściwych badań laboratoryjnych.
- 3.** W leczeniu miastenii dysponujemy obecnie lekami o działaniu objawowym, lekami immunosupresyjnymi, terapiami o krótkotrwałym działaniu immunomodulującym, a także w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, leczeniem operacyjnym, czyli tymektomią. Obecnie w Polsce nie są refundowane leki zarejestrowane w Unii Europejskiej: ekulizumab, rawulizumab i efgartigimod alfa w terapii miastenii. Polskie ośrodki kliniczne mają doświadczenie w ich stosowaniu, ponieważ uczestniczą w badaniach klinicznych nad tymi lekami.

# Rekomendacje

- 1.** Organizacja opieki nad chorym na miastenię (myasthenia gravis, MG) w Polsce w kontekście ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej zorientowanej na wartość powinna realizować założenia kluczowych dokumentów, formułujących optymalizację opieki nad chorym w Polsce. Skala problemu wyrażona liczbą pacjentów i charakterystyką choroby zmusza do poprawy organizacji opieki poprzez stworzenie modelu skoordynowanej opieki, opartej na referencyjności współpracujących ze sobą podmiotów leczniczych.
- 2.** Na poziomie POZ konieczne jest zwiększanie zaangażowania lekarza rodzinnego w proces identyfikacji chorych na miastenię oraz kierowanie ich do poradni neurologicznej lub w przypadku nasilonych objawów, do oddziału neurologicznego. Na poziomie poradni chorób nerwowo-mięśniowych oraz ośrodków specjalizujących się w leczeniu miastenii powinna być prowadzona rozszerzona diagnostyka, szczególnie w przypadkach wątpliwości diagnostycznych, a także zapewniona opieka lub opracowany plan postępowania wobec chorych, u których leczenie pierwszego rzutu zawiodło.
- 3.** Rekomendowana jest refundacja publiczna zarejestrowanych w Unii Europejskiej leków w terapii miastenii, takich jak: ekulizumab, rawulizumab i efgartigimod alfa oraz mycofenolan mofetilu, co będzie realizacją priorytetowego traktowania chorób rzadkich i neurologicznych w Polsce.

# Perspektywa pacjenta.

## Komentarz organizacji pacjentów



**Prezes Katarzyna Kozłowska, Przewodnicząca Zarządu Głównego,  
Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych**

Miastenia zaliczana jest do chorób nerwowo-mięśniowych, które znajdują się w centrum zainteresowań i działalności Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych. PTCHNM jest ogólnopolską organizacją pozarządową, zarejestrowaną w 1989 roku, a zatem działającą na rzecz pacjentów już od 33 lat. Tym samym jesteśmy jedną z najstarszych w Polsce organizacji pacjentów, która służy pomocą osobom dotkniętym chorobami nerwowo-mięśniowymi i ich rodzinom. Naszym nadrzędnym celem jest wsparcie, edukacja oraz – szeroko rozumiana – poprawa sytuacji osób cierpiących na choroby nerwowo-mięśniowe, w tym na miastenię. Pomagamy w dostępie do rehabilitacji i specjalistycznego sprzętu, działamy na rzecz refundacji przełomowych leków w chorobach nerwowo-mięśniowych, a także dzielimy się wiedzą i naszymi doświadczeniami, również na temat tego, jak radzić sobie ze wszystkimi skomplikowanymi i drobnymi problemami życia codziennego. A tych problemów w przypadku osób chorujących na miastenię jest wiele.

Informujemy pacjentów chorujących na miastenię, gdzie mogą szukać pomocy i do jakich lekarzy mogą się zgłosić w różnych miastach Polski. Udzielamy informacji na temat ośrodków medycznych specjalizujących się w diagnostyce chorób rzadkich w Gdańsku i podajemy namiary na Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne Chorób Rzadkich działające we Wrocławiu oraz Regionalne Centrum Chorób Rzadkich w Łodzi.

Miastenia jest jedną z najczęściej występujących rzadkich chorób neurologicznych, ale społeczna świadomość dotycząca tego schorzenia jest zdecydowanie niezadawalająca. Bazując na informacjach uzyskiwanych od pacjentów stwierdzamy, że istnieje ogromny deficyt wiedzy na temat samej choroby, jaką jest miastenia, sposobów jej diagnozowania, ścieżki diagnostycznej, szybkiego dostępu do lekarzy specjalistów, ośrodków neurologicznych, w których można uzyskać pomoc, aktualnych opcji terapeutycznych oraz badań

klinicznych aktualnie prowadzonych w Polsce.

Wśród licznych wyzwania, z jakimi mierzą się chorzy na miastenię, jest błędne wstępne rozpoznanie i opóźniona właściwa diagnoza choroby, co rodzi frustrację i prowadzi do niekorzystnego dla pacjenta opóźnienia w podjęciu odpowiedniego leczenia. Dlatego chcemy zwiększać społeczną świadomość o miastenii, edukować na temat jej objawów, zachęcać do badań diagnostycznych w przypadku wystąpienia niepokojących symptomów, a w razie rozpoznania tej choroby – wskazywać skuteczne leczenie farmakologiczne dostosowane do stadium chorego. Należy podkreślić konieczność informowania pacjentów cierpiących na miastenię na temat planowanych prób klinicznych i odpowiednio wyjaśniać pacjentom kryteria pozwalające pacjentom na udział w danym badaniu klinicznym.

Ostatnie lata przyniosły wiele zmian na lepsze w obszarze leczenia chorób rzadkich. Choć w większości z tych schorzeń wciąż nie dysponujemy efektywnymi terapiami, to są też takie choroby rzadkie, dla których dostępne jest już skuteczne leczenie. Należy do nich miastenia. Dzięki postępowi medycyny i obecnie dostępnym terapiom u wielu pacjentów chorych na miastenię udaje się kontrolować chorobę, minimalizować jej objawy, a tym samym wydatnie poprawiać jakość życia tych osób. Dla niektórych, najciężej chorych, pacjentów z uogólnioną miastenią nadzieją są nowoczesne, celowane leki biologiczne, które w niedległej przyszłości będą się pojawiać na rynku.

Jesteśmy przekonani, że intensyfikacja działań edukacyjnych w połączeniu z poszerzającym się spektrum opcji terapeutycznych pozwolą na wczesną diagnostykę i indywidualizację procesu leczenia, co da szansę osobom żyjącym z miastenią zachować lepszą sprawność i możliwość realizacji życiowych celów. Będzie to korzystne nie tylko dla pacjentów, ale też ich bliskich i całego społeczeństwa.



## Przedstawiciel Renata Machaczek, Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”

Polskie Stowarzyszenie Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda” od momentu powstania (18.05.2017) skupia się na działaniach wynikających z potrzeb w obszarze miastenii, prowadzących do poprawy jakości życia osób chorych na miastenię w naszym kraju. Celem Stowarzyszenia „Gioconda” jest działanie na rzecz wszystkich chorych na miastenię poprzez edukację, integrację, wsparcie. Stowarzyszenie podejmuje w tym celu wiele inicjatyw. Cyklicznie organizuje „Białe Soboty” – spotkania pacjentów z lekarzami z seriami wykładów dotyczących zarówno objawów klinicznych jak i różnych aspektów życia z miastenią. We współpracy z P. dr n. med. Grażyną Zwolińską oraz P. dr n. med. Agnieszką Kułagą został opracowany przewodnik dla chorych „Jak się nie dać miastenii”.

W czerwcu br. Stowarzyszenie „Gioconda” organizuje I Ogólnopolski Zlot MG, na którym chorzy będą mieli okazję do wymiany doświadczeń oraz integracji. Na zlocie będą także prowadzone działania edukacyjne w szerokim wymiarze. Stowarzyszenie dostrzega niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze i podejmuje wysiłki, by z wiedzą o miastenii dotrzeć nie tylko do pacjentów, ale i społeczeństwa. Wydane zostały w tym celu ulotki informacyjne, które są rozprawdane w placówkach medycznych oraz rozsyłane do chorych na miastenię w całej Polsce. Stowarzyszenie „Gioconda” dostrzega również silną potrzebę edukacji środowiska medycznego, zarówno lekarzy POZ jak i neurologów. Brakuje specjalistów zajmujących się chorymi z miastenią, a jest to o tyle ważne, że każdy chory wymaga indywidualnego podejścia. Nie ma dwóch identycznie chorujących na miastenię osób tak jak nie ma dwóch identycznych płatków śniegu, stąd miastenia nazywana jest „chorobą płatków śniegu” (snowflakes disease). Chorzy z miastenią w zaostrzeniu choroby wymagają natychmiastowej pomocy i tu ważne jest, by każdy pacjent miał możliwość szybkiego kontaktu z neurologiem, a w przełomie miastenicznym lub cholinergicznym otrzymał szybką i fachową pomoc służb medycznych. Stowarzyszenie „Gioconda” dostrzega więc potrzebę edukacji także ratowników medycznych i pielęgniarek.

Pacjenci z miastenią często są kierowani do innych specjalistów, jak: okuliści, psychiatry, stąd potrzeba

szkolenia lekarzy tych specjalności, by chorzy mogli być prawidłowo i szybciej diagnozowani.

Chorzy z miastenią, będący nierzadko pacjentami z szeregiem chorób współistniejących, w tym innych autoimmunologicznych wymagają kompleksowego podejścia, dlatego konieczne jest powstanie ośrodków zajmujących się chorymi z miastenią.

Dostępne obecnie leczenie miastenii (sterydy, immunosupresja) jest niewystarczające i powoduje wiele skutków ubocznych. Leki celujące w istotę miastenii są dla chorych ratunkiem i nadzieją, o ile będą dostępne dla wszystkich chorych.

Potrzeby środowiska miastenicznego są w Polsce dalece niezaspokojone. Stowarzyszenie „Gioconda” chce wychodzić im naprzeciw.

Za nami zakrojona na szeroką skalę Kampania MG pt. „Otwórz oczy na miastenię: rzadką chorobę nerwowo-mięśniową”. Konferencja prasowa z udziałem Pani prof. Anny Kostery-Pruszczyk, film o życiu z miastenią, udział z Panią dr n. med. Agnieszka Kułagą w „Pytaniu na śniadanie” oraz inne działania miały na celu podniesienie świadomości o miastenii w społeczeństwie.

Nasz kolejny projekt, który właśnie powstaje to raport pt.: ZDROWOTNE I PSYCHOSPOŁECZNE

ASPEKTY ŻYCIA OSÓB Z MIASTENIĄ, przygotowany na bazie ankiet uzyskanych od osób chorych. Powstaje on przy współpracy z prof. Tomaszem Sobie-rajskim oraz KnowPR – unikatowy i jedyny w Polsce i Europie. Inauguracja raportu odbędzie się wkrótce.

Raport pt. „Miastenia (myasthenia gravis, MG), jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce” szeroko przedstawia problemy osób z miastenią z punktu widzenia klinicystów oraz porusza bardzo ważne aspekty m.in. finansowe obciążenie systemu spowodowane specjalistycznym leczeniem (PE, IVIG), a także koszty ponoszone przez samych chorych na leczenie (nie tylko samej miastenii ale i wynikających z osłabienia układu immunologicznego infekcji), diagnostykę, opiekę oraz na zapewnienie lepszej jakości życia (w tym suplementy). W raporcie zostało podkreślone, że choroba ma zmienny przebieg, z okresami zaostrzeń i groźnych dla



życia tzw. przełomów miastenicznych i nawet prawidłowo prowadzeni przez lekarza pacjenci z miastenią nie uzyskują remisji i wystarczającej poprawy stanu zdrowia. Duży odsetek pacjentów jest hospitalizowanych na OIT – latach 2013-2018 było to 16,4-21,2% z powodu MG. Budzą obawy dane dotyczące wysokiej śmiertelności na OIT – to aż od 17,2 do 22%, a w przełomie miastenicznym aż ok. 10%. Raport podkreśla wzrost zachorowań na miastenię zarówno w Polsce jak i na świecie. Pocięsza jednak fakt, jak wykazuje raport, że pacjenci z miastenią dożywają późnego wieku mimo choroby – średnia życia wyniosła 75,7 roku i nie była niższa niż w populacji ogólnej.

W raporcie wskazano, że objawy miastonii skutkują u chorych znacznym pogorszeniem jakości życia, są przyczyną stanów depresyjnych, niejednokrotnie powodują wycofanie się z życia zawodowego i towarzyskiego, szczególnie z powodu słabej mimiki twarzy, która nie pozwala na niewerbalne wyrażanie emocji. Groźne dla pacjenta objawy opuszkowe, szczególnie zaburzenia połykania są w miastonii podobne do tych po uszkodzeniu nerwu krtaniowego wstecznego albo udarze mózgu. Zdarza się zachłystowe zapalenie płuc spowodowane dysfagią. Trudności w przetykaniu mogą powodować niedożywienie u pacjentów z miastenią. Zauważa się także problemy z oddychaniem podczas snu spowodowane wiotkością podniebienia oraz zaburzenia wentylacji u pacjentów z miastenią uogólnioną. Raport zwraca uwagę na jeszcze jeden

objaw występujący u chorych, który towarzyszy ponad połowie osób chorujących – to poczucie zmęczenia – około 70% spełnia kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia, co negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie i jakość życia.

Raport przedstawia założenia Planu dla Chorób Rzadkich, który przewiduje utworzenie krajowych eksperckich ośrodków referencyjnych, określonych dla wybranej choroby rzadkiej lub grupy takich chorób, które będą pełnić kluczową rolę w integracji opieki, a także współpracujących z nimi centrów eksperckich. Ma zostać poprawiony dostęp do diagnostyki chorób rzadkich oraz leków. Ponadto mają powstać rejestry medyczne poszczególnych chorób rzadkich, platforma informacyjna oraz paszport chorego z chorobą rzadką. Raport zwraca uwagę, że niezbędna jest kompleksowa, skoordynowana opieka nad pacjentem z miastenią.

Raport przedstawia metody diagnostyczne stosowane w miastonii, leki objawowe i leki celowane w istotę miastonii. Zwraca uwagę na to, że pacjenci w Polsce nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia farmakologicznego tej choroby.

Leczenie GKS i immunosupresja powoduje wiele skutków ubocznych, a dla większości chorych miastenia pozostaje chorobą na całe życie, znacznie utrudniającą normalne funkcjonowanie.



## Prezes Stanisław Maćkowiak, Krajowe Forum Orphan

Według Audytu Krajowego Forum Orphan 2022 potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki są dalej bardzo duże. Organizacje pacjenckie zwracały uwagę i podkreślały różne problemy w zakresie dostępu do technologii medycznych oraz potrzebę utworzenia odpowiednich dla danej jednostki chorobowej modeli opieki. 91% organizacji pacjenckich wskazało na potrzebę wprowadzenia usprawnień i optymalizacji opieki, a szczególnie utworzenia ośrodków referencyjnych, modelu opieki skoordynowanej oraz włączenia fizjoterapeutów i rehabilitantów. 83% organizacji pacjenckich wskazało na potrzeby w zakresie poprawy dostępu do technologii lekowych. 83% organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy dostępu

do diagnostyki, w tym w szczególności dostępu do badań genetycznych, ale również monitorowania postępu choroby. 71% organizacji pacjenckich zwraca uwagę na potrzebę zmian organizacyjnych w zakresie edukacji lekarzy, przyznawania świadczeń pacjentom, wsparcia dla rodziny i opiekunów, wsparcia w szkole, edukacji i wzrostu dostępności do informacji, czy utworzenia rejestru pacjentów. 69% organizacji pacjenckich podkreśliło występowanie innych potrzeb niż te związane z technologiami lekowymi, wyrobami medycznymi, diagnostyką, czy optymalizacją opieki. 40% respondentów wskazało na poprawę sytuacji osób z chorobami rzadkimi w ostatnim roku. Natomiast pozostałe 60% organizacji pacjenckich objętych badaniem jest zdania, że sytuacja osób chorych na choroby rzad-

kie nie uległa poprawie. 51% organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy w dostępie do wyrobów medycznych, w tym wzrostu refundacji i zmiany kryteriów przyznawania wyrobów medycznych. 22% organizacji pacjenckich dostrzega w ramach innych potrzeb konieczność usprawnienia systemu orzecznictwa o niepełnosprawności. Porównując drugi Audyt Krajowego Forum Orphan z 2022 r. z pierwszym audytem przeprowadzonym w marcu 2021 r. można stwierdzić, że organizacje pacjentów z chorobami rzadkimi bardzo aktywnie uczestniczą w procesie optymalizacji

systemu ochrony zdrowia przez aktywny głos i klarowne postulaty w dialogu publicznym. W 2021 r. partycypowało w badaniu 35 organizacji pacjenckich (73% z 48 członków KFO), natomiast w badaniu przeprowadzonym w 2022 r. wzięło udział 36 organizacji pacjenckich (72% z 50 członków KFO).

W przypadku miastenii polscy pacjenci oczekują na dostęp do szybkiej diagnostyki, refundację publiczną wszystkich zarejestrowanych leków oraz kompleksową opiekę medyczną.



## Prezes Anna Wolska, Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”

Na miastenię choruję od około 17 lat, ale dopiero od 8 lat mam postawioną diagnozę tej choroby. Przez ten czas poznałam wielu innych miasteników i okazało się, że wszyscy borykamy się z podobnymi problemami i ograniczeniami, choćby w dostępności do diagnostyki i leczenia naszej choroby, która należy do chorób rzadkich. Chcąc wpłynąć na poprawę tej sytuacji, w czerwcu 2022 roku założyliśmy, razem z 23 osobami, Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”, które 14 lutego bieżącego roku zostało wpisane do Krajowego Rejestru Sądowego. Wierzymy, że w grupie siła, że wspólnie możemy zrobić dla środowiska osób chorych wiele dobrego - poprzez kontakt z mediami, organizacjami rządowymi, pozarządowymi oraz środowiskiem medycznym, zabiegać o poprawę sytuacji osób chorujących na miastenię: o przyspieszenie diagnostyki, zwiększenie dostępu do leczenia, a przede wszystkim o podniesienie świadomości społecznej na temat tej ciężkiej choroby.

Naszym celem statutowym jest popularyzacja i upowszechnienie wiedzy na temat chorób nerwowo-mięśniowych, na początek - na temat miastenii. Niestety obecna wiedza na temat tej choroby, nawet wśród medyków, jest niedostateczna, co prowadzi w wielu przypadkach do błędnych lub mocno opóźnionych diagnoz. Osoby z miastenią są często postrzegane jako symulanci, nawet przez niektórych lekarzy neurologów, zwłaszcza w małych ośrodkach, gdzie rzadko spotyka się pacjenta z tą chorobą. Zdarza się, że miastenicy są odsyłani do lekarzy psychiatrów. Przez społeczeństwo jesteśmy natomiast często odbierani jako osoby leniwe lub będące pod wpływem alkoholu. Dlatego

chcemy zwiększać świadomość społeczną na temat miastenii. Apelujemy do całego społeczeństwa - nie wyciągajcie pochopnie wniosków! Jeżeli młoda kobieta skarży się, że jest ciągle zmęczona, mówi, że nie ma na nic siły, nie ma siły podnieść rąk, ma problem żeby się uczesać, umyć zęby - to znaczy, że może być chora na miastenię i warto poszukać profesjonalnej pomocy! Dla miasteników często nie lada wyzwaniem są proste, banalne czynności dnia codziennego, takie jak zapięcie guzików, pisanie na klawiaturze, wejście do wanny, czy podniesienie się z krzesła. Mamy duże trudności z wchodzeniem po schodach, prowadzeniem samochodu, mówieniem, jedzeniem, bo każdy, nawet najmniejszy wysiłek osłabia nasze mięśnie. Do tego dochodzi przewlekły ból, który odbiera siły, witalność i chęć do czegokolwiek. Nasz stan może pogorszyć się nagle - trudno jest nam planować kolejne dni, bo nigdy nie wiemy, czy będziemy w stanie zrealizować te plany. Często miastenia pozostaje jednak niewidoczna dla otoczenia, dlatego nasze złe samopoczucie bywa bagatelizowane, a my - chorzy - musimy zmagać nie tylko z objawami choroby, ale także z brakiem zrozumienia i wsparcia. To negatywnie odbija się na stanie emocjonalnym i zdrowiu psychicznym osób chorych na miastenię. U miasteników znacznie częściej niż w populacji ogólnej diagnozowane są zaburzenia depresyjne i lękowe, które dodatkowo znacząco pogarszają jakość ich życia i funkcjonowania w rodzinie, społeczeństwie i w pracy zawodowej.

Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi „Kameleon”, którego nazwa nawiązuje do różnorodnego i zmiennego przebiegu

miastenii, podjęto już różne działania edukacyjne, dotyczące tej choroby. Kierujemy je zarówno do ogółu społeczeństwa, jak i do personelu medycznego: zespołów ratownictwa medycznego i lekarzy. Naszym celem jest także organizowanie różnych form pomocy dla osób chorych i ich rodzin. Jesteśmy zdeterminowani, żeby działać na rzecz poprawy organizacji opieki oraz dostępu do leczenia, zarówno objawowego, jak i do nowoczesnych metod terapeutycznych, korzystnie modyfikujących przebieg choroby. Ważne jest,

żeby takie leczenie było dostępne dla najciężej chorych osób, zanim dojdzie u nich do powstania nieodwracalnych ubytków neurologicznych. Duże nadzieje wiążemy z nowymi, celowanymi lekami biologicznymi, które uderzają w przyczynę choroby. Leki te powinny być refundowane dla pacjentów, którzy ich faktycznie potrzebują, ze względu na ciężkość chorowania na miastenię. Zapraszamy do śledzenia naszego profilu na Facebook: <https://www.facebook.com/profile.php?id=100090523908324>

Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje, które zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania. Treści zawarte w niniejszym raporcie nie mają na celu promowania któregokolwiek z wymienionych produktów leczniczych. Kopiowanie i powielanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym wykresów i tabel zawartych w publikacji bez pisemnej zgody wydawcy i autorów jest zabronione. Cytowanie fragmentów lub danych zawartych w raporcie powinno zawierać adnotację o źródle.

Cytacja: *Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce.* Kostera-Pruszczyk A., Rejda K., Słowik A., Gierczyński J. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, maj 2023

Raport został opracowany dzięki grantom naukowym firm:





ZDROWIE I EDUKACJA  
**AD MERITUM**

FUNDACJA

**PATRONI RAPORTU:**



Polskie Towarzystwo  
Neurologiczne



Polskie Stowarzyszenie  
Chorych na Miastotę  
**GRAVIS  
GIOCONDA**



**Orphan**  
Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich



STOWARZYSZENIE OSÓB  
DOTYNIĘTYCH CHOROZAMI  
NIEWO-MIĘŚNIOWYMI  
**KAMELEON**

