

30

## KLINICKÝ STANDARD PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU MYASTHENIA GRAVIS

PŘEHLED DOPORUČENÍ

PROSINEC 2011

## Vývojové týmy

Klinický standard (KS) byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP, Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie, Neuromuskulární sekce a dalšími odborníky, za metodické pomoci a vedení pracovníky Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno, s použitím literárních pramenů a zahraničních guidelines.

Autorský tým		
Hlavní autor	MUDr. Jiří Piřha	SNIL, NMS ČNS ČLS JEP, Centrum pro léčbu myasthenia gravis Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha
Spoluautoři	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.	NMS ČNS ČLS JEP, ČNS ČLS JEP
	MUDr. Olga Zapletalová	SNIL, ČNS ČLS JEP
Garant	MUDr. Jiří Piřha	SNIL, NMS ČNS ČLS JEP, Centrum pro léčbu myasthenia gravis Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha
Konzultanti	prof. MUDr. Jan Schützner, CSc.	Sekce hrudní chirurgie České chirurgické společnosti ČLS JEP
	doc. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.	Společnost českých patologů ČLS JEP
Oponent	prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.	ČNS ČLS JEP, NMS ČNS ČLS JEP
Interní garant	Bc. et Bc. Martina Pátá	Národní referenční centrum

## Vydání dokumentů klinického standardu

KS je vydáván ve čtyřech částech a to části odborné, technické, určené pro pacienty a přehled doporučení. Všechny doposud vydané části naleznete na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

## Prohlášení o účelu, autorských právech a podmínkách distribuce klinického standardu

Dokument byl vytvářen a formulován jako soubor doporučení vycházejících z nejnovějších vědeckých poznatků a s cílem podpořit zvyšování kvality péče. V důsledku toho není vhodné jej používat jako právně závazný dokument, protože se zabývá problematikou přirozeně variabilní s výskytem četných výjimek.

Klinický standard je předmětem autorských práv dle Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění. Souhlas s používáním a šířením souvisejících dokumentů o klinickém standardu je upraven dohodou mezi autorským týmem a Národním referenčním centrem.

Klinický standard byl vytvořen s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650–3).

## ÚVOD

Tento dokument vznikl pro možnost snadného a přehledného přístupu ke klíčovým doporučením dokumentu KKNEU0030 Klinický standard pro diagnostiku a léčbu myasthenia gravis, který je v plně odborné verzi dostupný na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

Dokument je určen lékařům níže uvedených oborů, dále pracovníkům zdravotních pojišťoven, studentům zdravotnických oborů.

Obory, kterých se KS týká: 209 – Neurologie, 001 – Všeobecný praktický lékař, 109 – Revmatologie, 207 – Alergologie a klinická imunologie, 210 – Dětská neurologie, 402 – Klinická onkologie, 403 – Radiační onkologie, 507 – Hrudní chirurgie, 517 – Hrudní chirurgie – skupina 1, 708 – Anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína, 807 – Patologická anatomie

Doporučená doba účinnosti dokumentu je dva roky od data vydání, kterým je u tohoto dokumentu prosinec 2011. V případě potřeby může být dokument aktualizován dříve. Za sledování aktuálnosti KS je po dobu této účinnosti odpovědný jeho garant MUDr. Jiří Piřha (PithaJ@seznam.cz).

## KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force [8] s modifikací dle SIGN.

### Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativním vzorku populace nebo systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.
	Požadavky vyžadované u provedených studií: (a) skrytá randomizace (b) jasná definice primárního cíle (outcome) (c) jasná definice vylučujících a vstupních kritérií (d) přihlídnutí ke ztrátám (dropouts) a výměnám mezi skupinami (crossovers) včetně nízkého počtu takto postižených případů, který by snížil potenciál pro zkreslení (bias) (e) základní charakteristiky porovnaných souborů jsou uvedeny, přibližně ekvivalentní nebo jsou případné rozdíly adekvátně statisticky korigovány
Třída II	Prospektivní kohortová párovaná studie v reprezentativní populaci se skrytým hodnocením cílového parametru, které splňují požadavky a-e nebo randomizované, kontrolované studie v reprezentativní populaci, které nespĺňují kritéria a-e.
Třída III	Všechny další kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrol přirozeného průběhu či pacientů sloužících jako vlastní kontroly) v reprezentativní populaci, kde hodnocení cílového parametru je nezávislé na léčbě pacienta
Třída IV	Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů

### Klasifikace doporučení (síla doporučení)

Úroveň A	(zhodnocené jako efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy I nebo dvě konzistentní a přesvědčivé studie třídy II
Úroveň B	(pravděpodobně efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy II study nebo naprostý průkaz třídy III
Úroveň C	(možná efektivní, neefektivní nebo škodlivý postup) vyžaduje nejméně dvě přesvědčivé studie třídy III
Úroveň D*	úroveň správné klinické praxe „Good practice point“: průkaz třídy IV

\* modifikováno dle SIGN, 2002

## PŘEHLED DOPORUČENÍ

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
<b>Kvalifikační a technické požadavky</b>			
1.	Diagnostiku a léčbu MG je vhodné konzultovat v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (CNSCH).	IV/D	[17, 18]
2.	U pacienta s MG je vedena léčba a trvalá dispenzarizace v Centru MG Praha nebo v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (CNSCH; viz příloha č. 8 Podmínky vzniku center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění <sup>1</sup> ).	IV/D	[17, 18]
<b>Proces péče</b>			
<b>Diagnostika</b>			
3.	Každá jinak nevysvětlená unavitelnost, spojená se slabostí svalstva extraokulárního a/nebo orofaryngeálního, šijového, pletencového či respiračního je podezřelá z MG.	IV/D	[2, 6, 9]
4.	V případě podezření na MG je doporučeno, aby praktický lékař či jiný specialista odeslal pacienta ambulantnímu specialistovi – neurologovi.	IV/D	[17]
5.	V případě podezření na MG je kromě klasického neurologického vyšetření, které neprokáže centrální nebo periferní lézi, třeba provést speciální myologické vyšetření, založené na zátěžových (reparačních) testech predilekčně postižených svalových skupin.	IV/D	[2, 6, 9]
6.	K ověření diagnózy MG je doporučeno provést vyšetření protilátek Ab-AChR, event. Ab-MuSK. Vyšetření je nutné provést v akreditované laboratoři.	IV/D	[2, 6, 9]
7.	Elektrofyzilogické vyšetření (viz příloha č. 5 Elektrodiagnostika <sup>1</sup> ) je třeba provést vždy v případě negativního nálezu protilátek, ale doporučuje se ho provést při každém podezření na MG: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Generalizovaná MG: začít RSMN, vyšetřit alespoň 2, při nejednoznačném nálezu 3 svaly/nervy. Nejvýběžnější je vyšetření proximálních svalů a je výhodné, když jde o sval klinicky oslabený. Technicky jednoduchá a dobře tolerovaná je RSMN m. trapezius/n. accessorius a m. anconeus/n. radialis. RSMN m. deltoideus/n. axillaris – stimulace z Erbova bodu, je sice poměrně senzitivní, ale pro pacienty dost nepříjemná a je třeba dobře končetinu imobilizovat, abychom zabránili pohybovým artefaktům. Při pozitivním nálezu dekrementu je vhodné provést izometrickou kontrakci a zhodnotit postaktivací facilitaci. Při negativním klidovém dekrementu je možno použít déletrvajíc (1 min.) izometrickou kontrakci k ev. průkazu</li> </ul>	IV/D	[1, 11, 21, 23, 25]

<sup>1</sup> Viz odborná část KS na <https://kvalita.nrc.cz/standards/>

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
	<p>postaktivační exhausce. Při negativním nálezu repetitivní stimulaci doplnit SF EMG.</p> <p>b) Okulární (bulbární) MG: začít vyšetřením SF EMG (m. orbicularis oculi nebo m. frontalis), při negativním nálezu doplnit SF EMG u m. extensor digitorum communis; při negativním nálezu doplnit RSMN mimických svalů/n.facialis.</p> <p>c) Zjištěné abnormality hodnotit v korelaci s klinickým obrazem a výsledky dalších paraklinických testů (nejsou specifické pro MG).</p> <p>d) Vyšetření RSMN a zejména SF EMG provádět pouze na pracovištích s dostatečnou zkušeností s tímto vyšetřením (minimálně 25 vyšetřených pacientů ročně) a vlastními normativními daty.</p>		
8.	Pro zhodnocení klinických a laboratorních nálezů je užitečné se řídit diagnostickými kritérii (viz příloha č. 6 Diagnostická kritéria MG <sup>1</sup> ).	IV/D	[2, 6, 9]
9.	U jisté diagnózy MG je nutné provést CT mediastina k vyloučení thymomu.	IV/D	[5]
10.	U jisté, nebo pravděpodobné diagnózy MG je vhodné odeslat pacienta na specializované pracoviště (Centrum MG Praha, Centra pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (CNSCH; viz příloha č. 8 <sup>1</sup> ) ke zvážení dalšího postupu.	IV/D	[16, 18]
<b>Léčba a management MG</b>			
11.	ICHE jsou v léčbě MG léky první volby (se zvýšenou opatrností u pacientů s Ab-MuSK).	IV/D	[10, 26]
12.	IVIG nebo VPF jsou doporučeny v těžkých případech k navození klinické remise nebo přípravě k thymektomii.	III/B	[10, 26]
13.	IVIG stejně jako VPF jsou účinné u exacerbace MG.	II/A	[10, 26]
14.	Opakovaná VPF není doporučena jako léčba vedoucí k trvalé imunosupresi.	III/B	[10, 26]
15.	U pacientů bez thymomu je TE doporučena jako postup zvyšující pravděpodobnost navození remise nebo zlepšení klinického stavu.	III/B	[7, 12, 20, 22, 24]
16.	TE není indikována u OMG a generalizované MG s Ab-MuSK.	IV/D	[7, 12, 20, 22, 24]
17.	MG s thymomem je indikována k TE, pokud není interní kontraindikace.	IV/D	[7, 12, 20, 22, 24]
18.	Thymektomie spočívá v kompletním odstranění thymu (thymomu), s odstraněním mediastinálního tuku v předním mediastinu.	IV/D	[8, 19, 39, 43, 47]
19.	Operace by měly být prováděny v centrech, která mají s tímto onemocněním dostatek zkušeností.	IV/D	[7, 12, 20, 22, 24]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
20.	Přístupy k brzlíku jsou klasický z parciální sternotomie, totální sternotomie je indikována u velkých nádorů, které vyžadují větší operační přístup.	IV/D	[7, 12, 20, 22, 24]
21.	Miniinvazivní metody jsou metodou volby zejména z důvodu lepšího kosmetického efektu u mladých žen s nízkým BMI.	IV/D	[38, 44]
22.	Nádory thymu a jejich následná léčba by měla být konzultována s onkology specialisty na tuto problematiku.	IV/D	[7, 12, 20, 22, 24]
23.	Orální kortikosteroidy jsou léky první volby v případě potřeby nasazení IS.	IV/D	[10, 26]
24.	Vysoké dávky parenterálních kortikosteroidů nebo nasazení vyšší dávky perorálních kortikosteroidů mohou způsobit náhlé zhoršení, zejména u pacientů s oslabením orofaryngeálních svalů.	IV/D	[10, 26]
25.	V případě potřeby dlouhodobé IS je azathioprin doporučen jako „kortikosteroidy šetřící“ lék první volby k docílení jejich co nejnižší dávky.	I/A	[10, 26]
26.	Efekt mykofenolát mofetylu není jednoznačně dokumentován, přesto je indikován u pacientů netolerujících nebo neodpovídajících na azathioprin.	III/B	[10, 26]
27.	Cyklosporin je efektivním lékem, má významné nežádoucí účinky (nefrotoxicita a arteriální hypertenze), je doporučen jen u pacientů netolerujících nebo neodpovídajících na azathioprin.	III/B	[10, 26]
28.	Nežádoucí účinky cyklofosfamidu (útlum kostní dřeně, oportunní infekce, toxicita močového měchýře, sterilita a karcinogenní riziko) limitují jeho použití u pacientů netolerujících nebo neodpovídajících na kombinovanou léčbu kortikosteroidy s azathioprinem, cyklosporinem nebo mykofenolát mofetilem.	III/B	[10, 26]
29.	FK506 (tacrolimus) může být indikován u obtížně kontrolovatelné MG, zejména s protilátkami Ab-RyR.	III/C	[10, 26]
30.	U pacientů neragujících na všechny dostupné způsoby léčby, nebo při nežádoucích účincích této léčby je možné použít experimentální léčbu rituximabem, imunoabsorbci nebo vysokodávkovanou imunoablaci s podporou kmenových buněk na pracovištích, které s touto léčbou mají praktické zkušenosti.	IV/D	[4, 10, 26]
31.	U konzervativně léčených pacientů se doporučuje kontrolovat CT mediastina nejméně po 3 letech k vyloučení thymomu.	IV/D	[10, 26]
32.	U stabilizovaných pacientů fyzický trénink zlepšuje svalovou sílu, dechová rehabilitace respirační funkce.	IV/D	[10, 26]
33.	U pacientů, kteří nejsou léčeni IS, je možné sezónní očkování proti chřipce.	IV/D	[3]
34.	ICHE a nízké dávky orálních kortikosteroidů je možné podávat u gravidních žen, imunosupresiva je třeba vysadit 3 měsíce před plánovanou graviditou.	IV/D	[10, 26]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
<b>Výsledky</b>			
35.	Zajištění sběru dat a vedení registru je nezbytné pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a zajištění efektivní léčby. Je určeno především pro Centrum pro diagnostiku a léčbu MG a nervosvalových onemocnění.	IV/D	-
<b>Koncentrace péče</b>			
36.	Koncentrace diagnostiky, léčby a následné péče v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových chorob (CNSCH; viz příloha 8 <sup>1</sup> ) a Centru MG Praha.	IV/D	-

Pozn. Charakteristika jednotlivých léčiv a léčebné schéma je uvedena v příloze 7<sup>1</sup>.

## ODKAZY NA LITERATURU

Odkazy obsahují pouze literaturu přímo uvedenou u klíčových doporučení, kompletní seznam je uveden v odborné části KS.

1. Ambler Z. Neurofyziologie a elektrodiagnostika nervosvalového přenosu. *Neurol pro praxi* 2010; 11(2): 81–84.
2. Angelini C. Diagnosis and management of autoimmune myasthenia gravis. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 1-14.
3. Auriel E, Regev K, Dori A, Karni A. Safety of influenza and H1N1 vaccinations in patients with myasthenia gravis, and patient compliance. *Muscle Nerve* 2011; 43(6): 893-894.
4. Blaha M, Piťha J, Blaha V, Lanska M, Maly J, Filip S et al. Extracorporeal immunoglobulin elimination for the treatment of severe myasthenia gravis. *J Biomed Biotechnol* 2010; 31: 1-6.
5. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-581.
6. Firman G. Diagnostic Criteria for Myasthenia Gravis, 2009. Dostupné z URL: [http://www.medicalcriteria.com/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=162:neuro-mg&catid=64:neurology&Itemid=80&lang=en](http://www.medicalcriteria.com/site/index.php?option=com_content&view=article&id=162:neuro-mg&catid=64:neurology&Itemid=80&lang=en)
7. Gagner M., Inabnet WB. Minimally invasive endoscopic surgery. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2002.
8. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 530-535.
9. Kaminski HJ (ed). Myasthenia gravis and related disorders. 2nd ed. New York: Humana Press 2009.
10. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011; 7: 151–160.
11. Oh SJ. Electromyography. Neuromuscular transmission studies. Baltimore: Williams & Wilkins 1988.
12. Pearson F. G. Thoracic surgery. New York: Churchill Livingstone 1995.
13. Piťha J, Ambler Z. Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a terapii myasthenia gravis. *Neurologie pro praxi* 2004, 5(5): 285 – 290.
14. Piťha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myasthenia gravis. *Remedia* 2004, 14 (6): 485 – 494.
15. Piťha J, Šimková L, Nováková I. Konzervativní terapie myasthenia gravis. In: Schützner J, Šmat V (eds). Myasthenia gravis. Komplexní pojetí a chirurgická léčba. Praha: Galen 2005: 79–92.
16. Piťha J. Praktické zkušenosti s klinickou diagnostikou u myasthenia gravis. *Neurol pro praxi* 2010; 11(2): 90-94.
17. Piťha J. a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Praha: Maxdorf 2010.
18. Podmínky vzniku center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění. Dostupné z URL: <http://www.neuromuskularni-sekce.cz/index.php?pg=home--podminky-vzniku-center-pro-diagnostiku-a-lecbu-nervosvalovych-onemocneni>
19. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, Sobel H, Rogalla P, Meisel A et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 329-335.
20. Řehák F, Šmat V. Chirurgie plic a mediastina. Praha: Avicenum 1986.



21. Sanders DB, Howard JF Jr. AAEE minimonograph #25: Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1986; 9(9): 809-819.
22. Shields TW. *Mediastinal surgery*. Philadelphia, London: Lea and Febiger 1991.
23. Stalberg E, Trontelj JV. *Single Fiber Electromyography. Studies in Healthy and Diseased Muscle*. New York: Raven Press 1994.
24. Šmat V, Schützner J. 50 let thymektomie. *Rozhl Chir* 1998; 77(6): 235-236.
25. Trontelj JV, Mihelin M, Fernandez JM, Stalberg E. Axonal stimulation for end-plate jitter studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(6): 677-685.
26. Vincent A. The recommendations were prepared taking into account feedback from D Hilton-Jones in Oxford and some of our partners (A Melms, J Verschuuren, Apostololski, M Farrugia, A Kostera-Pruszczyk, T Chantall, F Deymeer, I Hart, E Gillus and M Carvalho). *Myasthenia Gravis: Clinical guidelines*, 2008. Dostupné z URL: <http://www.euromyasthenia.org>