

# Současné a budoucí terapeutické možnosti léčby generalizované formy myasthenia gravis

## Current and future therapeutic options for the treatment of the generalized form of myasthenia gravis

### Souhrn

Myasthenia gravis je vzácné chronické autoimunitní onemocnění postihující nervosvalové spojení. Vedle režimových opatření a symptomatické léčby inhibitory cholinesterázy je terapie zaměřena na imunomodulační léčbu a v indikovaných případech thymektomii. Do imunomodulační terapie akutních stavů řadíme plazmaferézu a intravenózní imunoglobuliny, velká část pacientů užívá chronicky perorální kortikoidy a/nebo imunosupresiva. V posledních letech se rozšiřuje zejména nabídka biologické léčby. Nově o inhibitory C5 složky komplementu a blokátory neonatálních Fc receptorů. Jako první schválené jsou v ČR ekulizumab a efgartigimod. Ekulizumab je indikován u séropozitivní refrakterní generalizované myasthenia gravis. Efgartigimod je schválen jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou formou myasthenia gravis a pozitivním nálezem protilátek proti acetylcholinovým receptorům.

### Abstract

Myasthenia gravis is a rare chronic autoimmune disease affecting the neuromuscular junction. Basic therapeutic procedures include lifestyle regimen, cholinesterase inhibitor symptomatic and immunomodulatory treatment, and thymectomy in indicated cases. We can influence myasthenia gravis immunopathogenesis acutely with plasmapheresis or intravenous immunoglobulins or orally with long-term corticoid and/or immunosuppressive treatment. In recent years, various biological treatments have been expanding, including C5 complement inhibitors and blockers of neonatal Fc receptors. First approved in the Czech Republic are eculizumab and efgartigimod. Eculizumab is indicated for seropositive refractory generalized myasthenia gravis. Efgartigimod is approved as add on therapy for the standard treatment of adult patients with generalized myasthenia gravis who are positive for antibodies against the acetylcholine receptor.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

### M. Týblová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze



**MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.**  
Neurologická klinika  
a Centrum klinických neurověd  
1. LF UK a VFN v Praze  
U nemocnice 499/2  
128 00 Praha  
e-mail: mtyblova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 28. 11. 2023

Přijato do tisku: 5. 4. 2023

### Klíčová slova

generalizovaná myasthenia gravis – imunomodulace – glukokortikoidy – neonatální Fc receptory – inhibitory komplementu

### Key words

generalized myasthenia gravis – immunomodulation – glucocorticoids – neonatal Fc receptors – complement inhibitors

### Úvod

Myasthenia gravis (MG) je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které je charakterizované tvorbou protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) a jeho okolí. U 80–85 % tzv. séropozitivních (SP) pacientů lze prokázat protilátky proti acetylcholino-

vému receptoru. Minoritní skupina pacientů s MG má pozitivní protilátky proti svalově specifické tyrozin kináze (muscle specific tyrosine kinase; MuSK) a lipoprotein-related proteinu 4 (LRP4). U séronegativních (SN) pacientů protilátky dostupnými metodami nedetekujeme.

Protilátkami způsobená postsynaptická porucha nervosvalového přenosu vede ke svalové slabosti a unavitelnosti v predilekovaných svalových skupinách. V klinické praxi používáme klasifikaci MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), která rozděluje pacienty dle příznaků, viz. tab. 1 [1].

**Tab. 1. Klasifikace The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [1] (použita verze pro český MYasthenia gravis REGistry).**

<b>I</b>	Oční příznaky Ostatní svaly nepostíženy (přípustná mírná slabost m. orbicularis oculi)
	I + Mírná slabost postihující extraokulární svaly
<b>II</b>	<b>IIa</b> – končetiny a/nebo axiální svaly > bulbární svaly <b>IIb</b> – bulbární a/nebo respirační >/ stejně končetinové a/nebo axiální
	I + Střední slabost postihující extraokulární svaly
<b>III</b>	<b>IIIa</b> – končetiny a/nebo axiální svaly > bulbární svaly <b>IIIb</b> – bulbární a/nebo respirační >/ stejně končetinové a/nebo axiální
	I + Těžká slabost postihující extraokulární svaly
<b>IV</b>	<b>IVa</b> – končetiny a/nebo axiální svaly > bulbární svaly <b>IVb</b> – bulbární a/nebo respirační >/ stejně končetinové a/nebo axiální
<b>V</b>	Intubace, umělá plicní ventilace ano i ne (kromě rutinní postoperační péče) <b>NGS = IVb</b>

NGS – nasogastrická sonda

K základním terapeutickým postupům patří režimová opatření a symptomatická léčba inhibitory cholinesterázy (ICHE), dále imunomodulační léčba a v indikovaných případech thymektomie [2]. Do samotné imunopatogeneze lze zasáhnout v první linii při akutním zhoršení intravenózními imunoglobuliny (IVIG) nebo plazmaferézami. K dosažení dlouhodobého efektu a klinické remise pak slouží perorální imunosuprese (IS) a také biologická léčba [3].

Cílem lékaře je dosáhnout co nejlepšího klinického stavu pacienta, tedy buď optimálně remise, nebo pouze minimální manifestace onemocnění s lehkými příznaky bez funkčního omezení. Remise může být farmakologická bez příznaků nebo kompletní

stabilní remise, kdy pacient je bez příznaků a bez medikace po dobu minimálně 1 roku. V obou případech je podmínkou remise nepřítomnost ICHE, což by byl důkaz, že se pacient slabý cítí [1].

Refrakterních, a tedy nestabilních pacientů je asi 5–15 % [4–6], záleží i na tom, jak je tato skupina charakterizována. Dle International Consensus of Guidelines for Management of Myasthenia Gravis lze stav definovat tak, že i po kompletním залечení a na kombinované imunosupresi (na dávce kortikoidů a druhé imunosupresivní léčbě) v adekvátní dávce přetrvávají myastenické příznaky nebo zůstávají výrazné vedlejší účinky, které pacienta funkčně omezují [6]. Jiní autoři řadí mezi refrakterní pacienty ty, kteří mají skóre ve škole denních ak-

titiv (activities of daily living; MG-ADL) [tab. 2]  $\geq 6$  a v historii léčby buď druhé imunosupresivum, nebo jedno IS s opakovaným podáváním IVIG nebo plazmaferéz [4].

### Mechanismus účinku jednotlivých léků v terapii MG

Inhibitory acetylcholinesterázy jsou symptomatické léky a zvyšují nabídku acetylcholinu v synaptické štetbině.

Ostatní medikace pak modifikuje průběh tohoto autoimunitního onemocnění různými mechanismy. Nespecificky působí glukokortikoidy (GK) a i většina IS.

GK mají rozmanité protizánětlivé a imunomodulační účinky, ovlivňují pohyb a další funkce leukocytů, vč. apoptózy lymfocytů, také snižují exkreci imunologicky aktivních látek jako např. cytokinů, prostaglandinu, leukotrienů atd. [7].

Metotrexát, azathioprin, cyklofosfamid a mykofenolát mofetil patří mezi tzv. anti-metabolity [3], tedy zasahují do syntézy molekuly DNA, a tím snižují růst a funkci T i B lymfocytů.

Takrolimus a cyklosporin jsou inhibitory kalcineurinu, blokují aktivaci RNA polymerázy a tvorbu interleukinu-2 (IL-2), čímž potlačují aktivitu T lymfocytů. Výhodou je, že výrazně neovlivňují humorální imunitu.

Intravenózní imunoglobuliny mají stejně jako GK více mechanismů účinku. Mezi ně patří útlum funkce a proliferace B a T lymfocytů, interference s aktivací komplementu, vliv na produkci cytokinů. Jedním z účinků je i vyvážení Fc receptorů (krystalizovatelný fragment neonatálního receptoru; FcRn), čímž se navýší množství patologických autoimunitních imunoglobulinů (IgG), které

**Tab. 2. Škála denních aktivit – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) (upraveno dle [49]).**

Stupeň	0	1	2	3
Řeč	normální	intermitentní zhoršení artikulace nebo nosní řeč	konstantní zhoršení artikulace, ale je mu rozumět	obtížné porozumění řeči
Žvýkání	normální	únava při tuhých soustech	únava při měkkých soustech	sonda
Polykání	normální	zřídka epizody zaskakování	časté zaskakování, nutnost změny stravovacích návyků	sonda
Dýchání	normální	námahová dušnost	klidová dušnost	umělá plicní ventilace
Zhoršení schopnosti čištění zubů a česání	žádné	zvýšená námaha, ale nemusí odpočívat	potřebuje přestávky	není schopen vykonat
Zhoršení schopnosti vstávat ze židle	žádné	lehká, někdy používá ruce	střední, vždy užívá ruce	těžká, potřebuje pomoc
Dvojité vidění	žádné	ano, ale ne denně	denně, ale ne trvale	trvale
Pokles víčka	žádné	ano, ale ne denně	denně, ale ne trvale	trvale

nejsou chráněny vazbou na FcRn a jsou degradovány [8]. Plazmaferéza odstraňuje z krevního oběhu patologické autoprotilátky a také některé cytokiny [9].

Specificky působí monoklonální protilátka anti-CD20, které odstraňují B lymfocyt nesoucí tento antigen na svém povrchu.

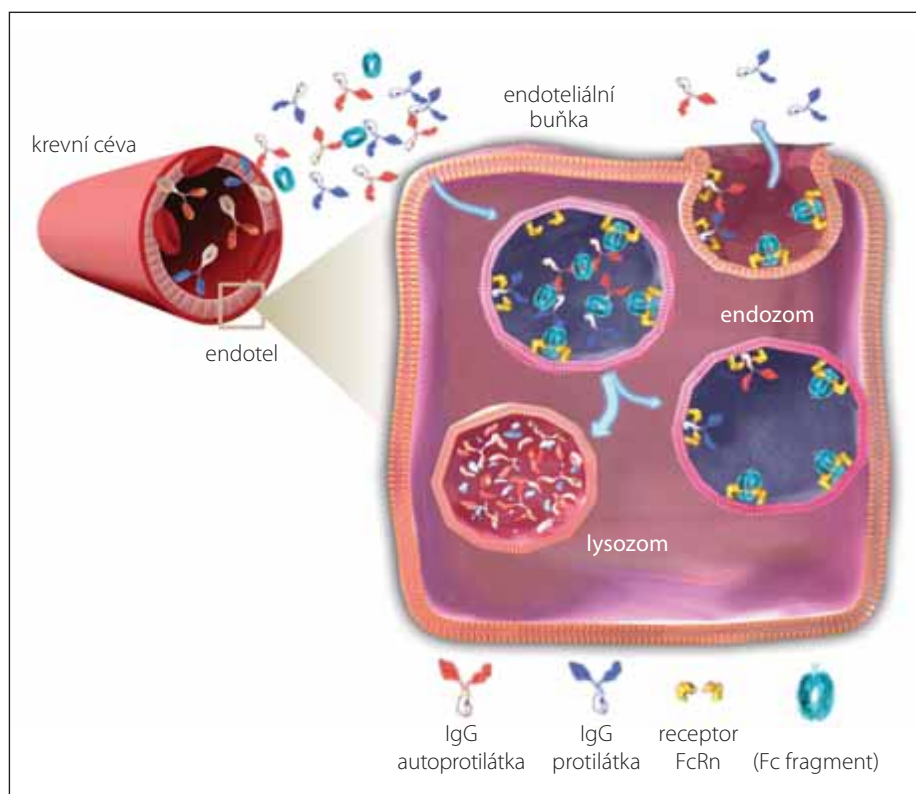
Blokátory C5 proteinu zabrání jeho rozštěpení na C5a a C5b a blokují aktivaci C5b-9 terminálního komplexu komplementu – membrane attack complex (MAC). Touto inhibicí se sníží míra zánětu (C5a) a také se omezí destrukce oblasti nervosvalové ploténky (MAC) [2]. Zilukoplan je peptid, ravulizumab a ekulizumab jsou protilátky [10–12].

Cílem léčby antagonisty neonatálních Fc receptorů (FcRn) je snížení koncentrace všech podtypů IgG v séru, vč. IgG anti-AChR, zablokováním FcRn. Imunoglobulin IgG by bez vazby na FcRn byl zvýšeně transportován do endoteliálních buněk, přes časné endozomy přesunut do lysozomů a degradován. Vazbou IgG na FcR se snižuje jeho degradace a zvyšuje možnost recyklace. Tento mechanismus vede k prodloužení poločasu IgG v séru, a to vč. autoimunitních [12].

Efgartigimod je IgG1 Fc fragment, přirozený ligand, který má zvýšenou afinitu k FcRn (obr. 1) [13]. Efgartigimod neovlivňuje hladiny jiných imunoglobulinů (IgA, IgD, IgE nebo IgM) ani hladinu albuminu [14]. Další antagonisté FcRn jsou monoklonální protilátky (např. rozanolixumab a nipocalimab, batoclimab) [2,12,15].

### Současný management terapie MG

Zvláštností v léčbě MG je, že většina používaných léků s výjimkou ICHÉ a GK je podávána tzv. „off label“, tzn. že v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) většiny používaných léků není MG v jejich terapeutických indikacích. Současná terapie byla tedy založena zejména na klinických zkušenostech, často i jen retrospektivních studiích a konsenzu ex-



**Obr. 1 Mechanismus účinku efgartigimodu – blokáda receptoru FcRn (upraveno podle [13]).**

FcRn – neonatální Fc receptor; IgG – imunoglobulin G

**Fig. 1. Mechanism of efgartigimod effect – blockade of the FcRn receptor (modified from [13]).**

FcRn – neonatal Fc receptor; IgG – immunoglobulin G

pertů [6,16]. Až nová generace biologických léků prochází schválením na podkladě placebo kontrolovaných studií [11,12,17,18].

V rámci klinické praxe tedy u nového pacienta vždy nasazujeme nejdříve symptomaticky ICHÉ, přetrvávají-li příznaky, pak i GK. Nejčastěji se podává prednison od 5 mg/den a dávka se postupně navyšuje většinou do 60–80 mg/den (maximální dávka 1 mg/kg/den) [12]. Důvodem postupného navyšování je 20–40% riziko zhoršení v prvních dvou týdnech po nasazení GK [19]. ICHÉ a GK

jsou dostatečné samostatně nebo v kombinaci jen u části pacientů. Alespoň částečný efekt GK je sice popisován asi u 70–80 % pacientů [19–21], ne vždy je to ale dostatečné. Navíc GK mají mnoho nežádoucích účinků (plicní embolie, změny psychiky, osteoporotické faktury, diabetes mellitus, dekompenzace glaukomu, chronické infekce). Výhodou je nízká cena a relativně rychlý nástup účinků do 2–8 týdnů od nasazení [20–22]. Jak rychle začínají jednotlivé myastenické léky působit, lze porovnat v tab. 3.

**Tab. 3. Nástup efektu jednotlivých typů léčby myastenie gravis v čase (převzato z [2]).**

Hodiny	Dny	Týdny	Měsíce
pyridostigmin	plazmaferéza	prednison	cyklosporin
3,4 diaminopyridin	intravenózní imunoglobulin G		rituximab
	inhibitory komplementu		mykofenolát mofetil
	blokátory neonatálních Fc receptorů		metotrexát
			azathioprin
			thymektomie

Další krok, tzn. přidání imunosupresiv, pak zvažujeme ze tří důvodů. Od začátku léčby při vstupně závažné formě MG, k posílení imunosuprese u těch nemocných, u kterých dojde k dalším relapsům nebo u nich zůstává výrazná reziduální slabost i po nasazení ICHÉ a GK. A v třetím případě u nemocných (obezita, diabetes mellitus, psychiatrická anamnéza apod.), u nichž by dlouhodobé podávání GK bylo rizikové a nasazením imunosupresiv můžeme výhledově GK vysadit nebo výrazně snížit [23–26].

I imunosupresiva mají ale nežádoucí účinky, ať už ve formě průjmů, zvracení, hepatopatie, renální insuficience a rizika útlumu krvetvorby, tak i oslabením imunity, které může zvýšit nebezpečí těžkých infekcí.

Zvažuje se i jejich karcinogenní efekt [27]. V potaz je také nutné brát dlouhý nástup účinku u IS obecně, např. efekt u azathioprinu byl pozorován až po 6–18 měsících [3,28]. U mykofenolát mofetilu by mělo dle literatury dojít ke zlepšení až po 5–12 měsících [29,30]. Z tohoto pohledu je nástup účinku cyklosporinu výrazně rychlejší, dle některých prací se efekt očekává za 8 týdnů [24], a u takrolimu se dokonce předpokládá účinek do 28 dní od nasazení [22,31].

Zahajuje se většinou azathioprinem v dávce 50 mg s postupným navýšením maximálně na 2–3 mg/kg/den [12]. Azathioprin může být podáván v kombinaci s GK, ale jeho nasazení také umožňuje výrazné snížení, případně i vysazení GK.

Rozhodnutí, který lék je použit v případě, že nelze pokračovat nebo nasadit azathioprin, často záleží na různých faktorech a pravděpodobně i na zvyklostech v jednotlivých centrech [12,32].

V rámci druhé volby má cyklosporin obdobný efekt, ale závažnější nežádoucí účinky. Většinou se zahajuje dávkou 3–6 mg/kg/den, v remisi je běžně podáván v dávce 1–2 mg/kg den [3,33]. Za hlavní riziko je považována renální insuficience a komplikací mohou být i četné lékové interakce. Na druhou stranu ho lze při vyhodnocení risk/benefit podávat v graviditě a u mladých pacientek je možné ho přednostně zvážit [34]. Další možností je takrolimus, mykofenolát mofetil, metotrexát [35,36] a cyklofosfamid [23]. Cyklofosfamid a metotrexát jsou doporučeny u refrakterních forem, kde ostatní podaná terapie selže, ale téměř se nepoužívají [35]. Takrolimus (v dávce 2–4 mg 2x denně) se v některých zemích podává i jako lék první volby. Má podobný úči-

nek jako cyklosporin, ale měl by mít nižší riziko renální insuficience a rychlejší nástup účinku [22,31].

V rámci druhé volby připadá v úvahu mykofenolát mofetil v dávce do 2 g/den, i když údaje o jeho účinnosti dle literatury nejsou jednoznačné [29,37,38].

Z dosud dostupných biologických přípravků jsou oba používány jen u refrakterních pacientů. Rituximab je humanizovaná chimérická monoklonální protilátka proti antigenu CD-20. V současné době nadále není dle provedených metaanalýz jednoznačně prokázán efekt rituximabu u MG. Dle International Consensus of Guidelines for Management of Myasthenia Gravis by měl být zvážen k časné terapeutické intervenci u MuSK pozitivních pacientů [6,39,40], když selže vstupní imunoterapie. U SP MG je výsledek nejistý a lze ho zvážit u pacientů, u kterých nedošlo k zlepšení po ostatní imunosupresivní terapii [41].

Ekulizumab, humanizovaná protilátka proti C5 proteinu komplementu, je již více než 10 let používán pro paroxysmální noční hemoglobinurii a atypický hemolytický uremický syndrom. Jeho efekt byl potvrzen klinickými studiemi (REGAIN, fáze III) i u MG a je indikován u závažné refrakterní SP MG. Aplikuje se intravenózně každé 2 týdny a při jeho použití je zvýšené riziko výskytu meningokokové infekce, proto pacienti musí být očkováni. Mezi běžné nežádoucí účinky patří zánět nosohltanu a bolest hlavy [11]. Dle observační studie publikované Nelkem et al byl prokázán větší efekt ekulizumabu oproti rituximabu [42]. Také po přechodu do otevřené části studie bylo možné zredukovat imunosupresivní léčbu [43]. Limitující je ale cena a není indikován pro MuSK pozitivní pacienty, u nichž se komplement na patofyziologii poruchy nepodílí.

U refrakterních pacientů se někdy používají i opakované kúry plazmaferéz [44], imunoadsorpcie [45] nebo IVIG [46–48], ale i v tomto případě je tato možnost doporučována jen u těch refrakterních pacientů, u nichž byly vyčerpány ostatní možnosti [22,48].

S výjimkou farmakorezistentních je velká část pacientů považována za stabilizované, ne všichni však dosáhnou remise nebo minimální manifestace onemocnění.

Jak stabilizaci hodnotit nejlépe, je samozřejmě otázka. Vedle redukce počtu relapsů se nyní nejčastěji hodnotí MG-ADL [11,17,49].

Často se také sleduje, zda došlo k vysazení GK [23–26] a komplikacím zdravotního stavu pacientů kvůli nežádoucím účinkům medicace MG.

## Nové lékové skupiny

V rámci skupiny inhibitorů komplementu jsou ukončeny studie fáze III dalších dvou léků. Ravulizumab je monoklonální protilátka proti C5 protein komplementu s podobným profilem jako má ekulizumab, hlavní rozdíl je v prodlouženém podávání po 8 týdnech. Lék má také vyšší afinitu k C5 a způsobuje jejich přetrvávající redukci [18]. Zilukoplan je syntetický peptid, který se také váže na protein C5. Podává se podkožně denně. Výsledky fáze II byly již publikovány, také se slibným výsledkem. Neobjevily se žádné závažné nežádoucí účinky, nejčastější nežádoucí účinky byly bolesti hlavy, lokální reakce a průjem [10].

Nová skupina antagonistů FcRn také vypadá slibně, patří sem efgartigimod [14,17,50], rozanolixizumab [15], nipocalimab a batoclimab [51,52]. Jejich efekt by měl být srovnatelný s efektem plazmaferéz. Efgartigimod a nipocalimab jsou podávány intravenózně, studie s efgartigimodem podávaným subkutánně probíhá. Podkožně jsou aplikovány rozanolixizumab a batoclimab. Dávkovací schémata se také mírně liší, ale všechny léky byly podávány cyklicky. Očekává se příznivý bezpečnostní profil, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy a lehké infekce. FcRn váže i albumin, teoreticky lze proto u těchto nových léků očekávat pokles albuminu.

Albumin se podílí na regulaci transportu cholesterolu, proto může dojít i k elevaci hladin LDL (low density lipoprotein) cholesterolu. U žádného z léků ale v myastenických studiích nedošlo k významným změnám hladin – kromě jedné studie s batoclimabem u endokrinní orbitopatie [53]. Souviselo to pravděpodobně s vyšší dávkou studijního léku.

Je důležité poznamenat, že do studií s nipocalimabem a rozanolixizumabem byli zařazeni MUk pozitivní pacienti [51]. První registrovaný a schválený lék z této skupiny je efgartigimod [14,17]. Jak moc bude rozšířen do klinické praxe, bude záležet také na ceně, i s přihlédnutím k opakovanému podávání. Nicméně efgartigimod (Vyvgart®, Argenx, Breda, Nizozemsko) je schválen nejen pro refrakterní MG, ale jako add-on terapie pro SP pacienty s generalizovanou MG. Vzhledem k jeho prvenství v této lékové skupině na závěr shrnuji některé výsledky studie ADAPT (obr. 2) [17].

Do této placebem kontrolované studie fáze III bylo zařazeno 167 pacientů s generalizovanou MG, z toho 129 SP, 32 bylo SN a 6 MuSK pozitivních. Pacienti spadali dle tíže příznaků do kategorie MGFA II–IV, podmín-

kou bylo skóre MG-ADL  $\geq 5$  bodů. V době zahájení studie byl každý pacient léčen minimálně jedním MG lékem (ICHE, GK, IS) ve stabilizované dávce.

Léčba byla podávána v cyklech, vždy čtyři infuze à týden, poté následoval follow up  $\geq 5$  týdnů a poté mohl být zahájen nový cyklus při zhoršení ADL. V pokračovací fázi extenze trvající 3 roky (ADAPT+) byl již všem podáván efgartigimod.

Primární endpoint byl definován jako pokles MG-ADL o  $\geq 2$  body ve srovnání s ADL při zahájení studie, sekundárním endpointem byl pokles The Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS) o  $\geq 3$ . Kdo z pacientů toto naplnil, byl označen jako respondent MG-ADL a QMGS [17].

Již po 1. cyklu došlo k signifikantnímu poklesu MG-ADL a MG-QMGS u SP pacientů ve skupině s efgartigimodem (68 %) oproti skupině s placebem (30 %). Většina pacientů cítila jednoznačný efekt již do 2. týdne od zahájení léčby. Celkem 40 % SP nemocných léčených efgartigimodem dosáhlo minimální manifestace s ADL 0 nebo 1 bod.

Medián trvání účinku od první infuze 1. cyklu byl 10 týdnů. U 34 % sledovaných SP pacientů na efgartigimodu se udržela stabilizace stavu 12 a více týdnů. Z těch pacientů, kteří se klasifikovali na další cyklus léčby, 90 % opět uspokojivě odpovědělo na léčbu.

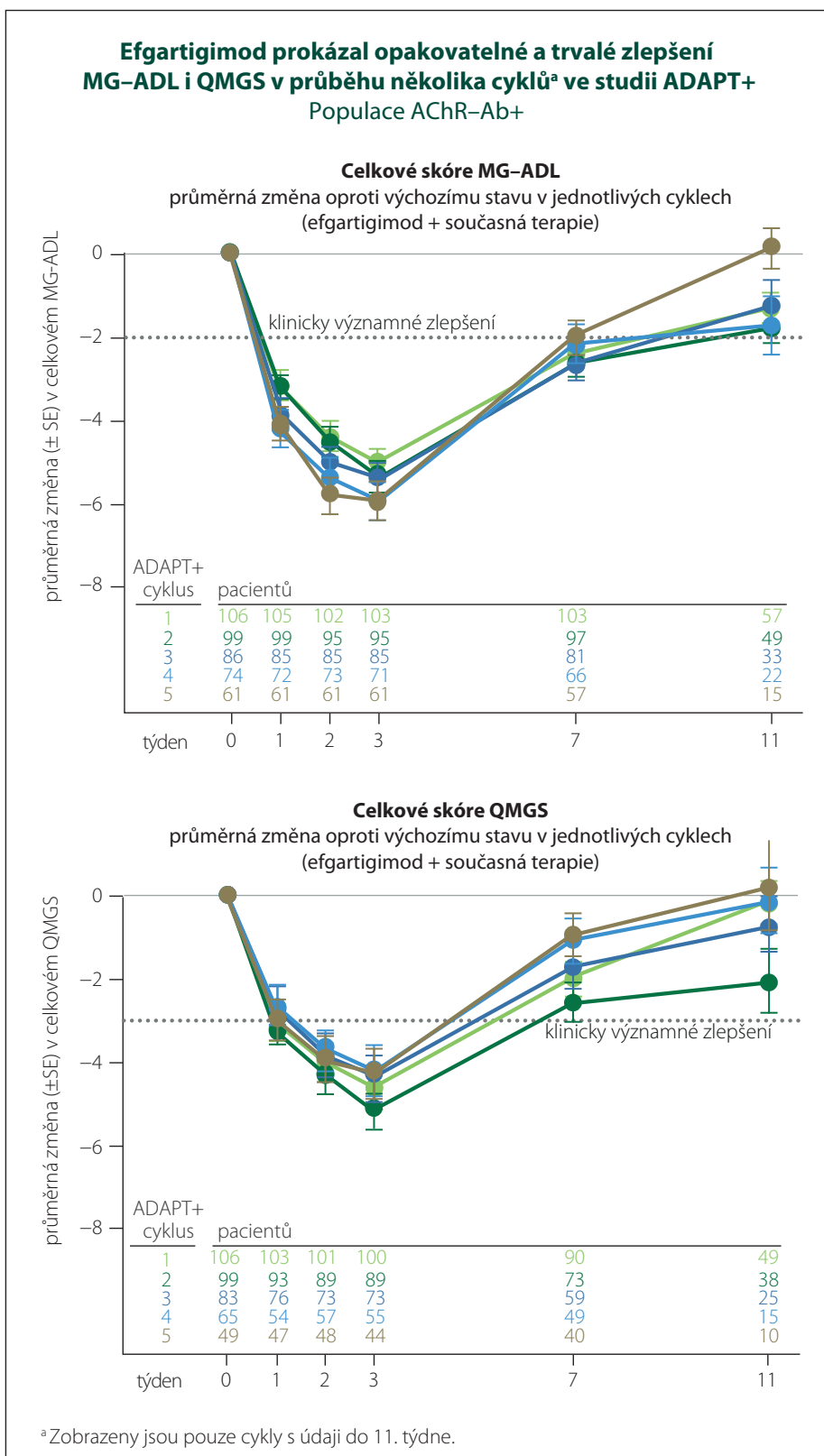
Výsledky u skupiny SP pacientů byly srovnatelné s výsledky celé skupiny pacientů (tj. vč. SN). Ve skupině SN pacientů byl ale pokles MG-ADL obdobný jak u pacientů léčených efgartigimodem (68 %), tak u pacientů, kteří dostávali placebo (63 %).

Maximální průměrné procentuální snížení celkových hladin IgG ve srovnání s výchozí hodnotou dosáhlo 61 % a pokles hladin protilátek proti AChR 58 % pacientů léčených efgartigimodem 1 týden po poslední infuzi v počátečním léčebném cyklu. Návrat k výchozím hladinám nastal 7 týdnů po poslední infuzi prvního léčebného cyklu.

Velmi dobrý byl i bezpečnostní profil. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy (ve stejném procentuálním zastoupení i v placebo skupině), lehké infekce (zánět horních cest dýchacích, uroinfekce), dále nauzea a průjem. Incidence infekcí se nezvyšovala v průběhu léčby. V odběrech nedošlo k žádným klinicky významným změnám v krevním obrazu a biochemii, stejně tak na EKG [17].

**Závěr**

Myasthenia gravis je heterogenní autoimunitní onemocnění, u nějž se strategie léčby



**Obř. 2. Vývoj MG-ADL (A) a QMGS (B) během 11 týdnů (upraveno podle [17]).**

AChR-Ab – protilátky proti acetylcholinovým receptorům; MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMGS – The Quantitative Myasthenia Gravis Score; SE – směrodatná chyba  
Fig. 2. Development of MG-ADL (A) and QMGS (B) during the course of 11 weeks (modified from [17]).

AChR-Ab – acetylcholine receptor antibodies; MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMGS – The Quantitative Myasthenia Gravis Score; SE – standard error

odvíjí od charakteru onemocnění. U oční formy MG a u pacientů s generalizovanou MG s lehkými příznaky postačí nastavit dávkování ICHE, GK a imunosuprese a u indikovaných provést thymektomii.

Problematictější je léčba refrakterních generalizovaných pacientů [2,4,5,6,21] a pacientů s generalizovanou MG s četnými relapsy nebo těžkým reziduálním nálezem. U nich se nedaří dosáhnout minimální manifestace, navíc jejich zdravotní stav se často komplikuje i nežádoucími účinky léků.

Nová biologická léčba má potenciál zlepšit klinický stav a tím kvalitu života pacientů s generalizovanou MG. Efekt těchto nových léků by měl být rychlý. Bezpečnostní profily jsou příznivé.

To, co zatím není jednoznačně prokázáno, ale určitě se nabízí, je otázka, zda by se nasazením nových léků podařilo snížit dobu expozice GK a imunosupresivům jako u jiných chronických autoimunitních chorob.

Zda opravdu dojde k rozšíření v běžné praxi, bude záviset také na ceně léků, zatím se bohužel očekává, že bude vysoká.

## Konflikt zájmů

Autorka byla členem advisory boardu pro Medison Pharma, Astra Zeneca a UCB Pharma.

## Grantová podpora

Práce byla podpořena projektem VFN v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165, grantem VFN GIP-20-L-14-212, výzkumným programem Univerzity Karlovy: Cooperatio Neuroscience a projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPOS107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

## Literatura

- Jaretski A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55(1): 16–23. doi: 10.1212/wnl.55.1.16.
- Tannemaat MR, Verschuuren J. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord* 2020; 30(2): 111–119. doi: 10.1016/j.nmd.2019.12.003.
- Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2021; 20(1): 102712. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102712.
- Harris L, Allman PH, Sheffield R et al. Cutter, longitudinal analysis of disease burden in refractory and nonrefractory generalized myasthenia gravis in the United States. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020; 22(1): 11–21. doi: 10.1097/CND.0000000000000301.
- Rath J, Brunner I, Tomschik M et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol* 2020; 267(4): 1004–1011. doi: 10.1007/s00415-019-09667-5.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021; 96(3): 114–122. doi: 10.1212/WNL.0000000000001124.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1–2): 2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
- Negi V-S, Elluru S, Sibérl S et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27(3): 233–245. doi: 10.1007/s10875-007-9088-9.
- Tesar V, Jelínková E, Jirsa M et al. Soluble adhesive molecules and cytokines in patients with myasthenia gravis treated with plasmapheresis. *Cas Lek Cesk* 1998; 137(21): 654–659.
- Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI et al. Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 582–592. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5125.
- Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; 16(12): 976–986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.
- Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B et al. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med* 2022; 11(6): 1597. doi: 10.3390/jcm11061597.
- Habib AA. The therapeutic potential for FcRn blockade in myasthenia gravis- antibodies and antibody clearance. *Neurol Rev* 2020; 2020: 1–5.
- Heo Y-A. Efgartigimod: first approval. *Drugs* 2022; 82(3): 341–348. doi: 10.1007/s40265-022-01678-3.
- Bril V, Benatar M, Andersen H et al. Efficacy and safety of rozanolixizumab in moderate to severe generalized myasthenia gravis: a phase 2 randomized control trial. *Neurology* 2021; 96(6): e853–e865. doi: 10.1212/WNL.00000000000011108.
- Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig* 2011; 31(10): 691–701. doi: 10.2165/11593300-000000000-00000.
- Howard J, Bril V, Vu T et al. Efficacy, safety, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: analysis of the phase 3 ADAPT study (4520). *Neurology* 2021; 96 (Suppl 15): 4520.
- McKeage K. Ravulizumab: first global approval. *Drugs* 2019; 79(3): 347–352. doi: 10.1007/s40265-019-01068-2.
- Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N et al. Predictive score for oral corticosteroid-induced initial worsening of seropositive generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019; 396: 8–11. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.018.
- Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R et al. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 1984; 34(2): 170–174. doi: 10.1212/wnl.34.2.170.
- Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 568–583. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51325.x.
- Mantegazza R, Bonanno S, Camera G et al. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 151–160. doi: 10.2147/NDT.S8915.
- Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; 11: 97. doi: 10.1186/1471-2377-11-97.
- Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4): CD005224. doi: 10.1002/14651858.CD005224.pub2.
- Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(9): 970–977. doi: 10.1136/jnnp-2011-300148.
- Lebrun C, Bourg V, Tieulie N et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009; 16(2): 246–250. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02399.x.
- Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003; 185(3): 229–240. doi: 10.1016/S0300-483X(02)00612-1.
- Fonseca V, Havard CW. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. *Postgrad Med J* 1990; 66(772): 102–105. doi: 10.1136/pgmj.66.772.102.
- Meriglioli NM, Ciafaloni E, Al-Hayk KA et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003; 61(10): 1438–1440. doi: 10.1212/01.WNL.0000094122.88929.0B.
- Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 56(1): 94–96. doi: 10.1212/WNL.56.1.94.
- Fan Z, Li Z, Shen F et al. Favorable effects of tacrolimus monotherapy on myasthenia gravis patients. *Front Neurol* 2020; 11: 594152. doi: 10.3389/fneur.2020.594152.
- Horáková M, Martinka I, Vohánka S et al. Srovnávací studie pacientů s myasthenií České a Slovenské republiky. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(1): 171–175. doi: 10.14735/amcsnn2019171.
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 539–551. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x.
- Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 2000; 55(3): 448–450. doi: 10.1212/WNL.55.3.448.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17(7): 893–902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
- Pasnoor M, He J, Herbelin L et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87(1): 57–64. doi: 10.1212/WNL.00000000000002795.
- Heatwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(6): 1203–1209. doi: 10.2147/ndt.s3309.
- Sanders DB. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71(6): 394–399. doi: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f.
- Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis. *Neurology* 2017; 89(10): 1069–1077. doi: 10.1212/WNL.00000000000004341.
- Tandan R, Hehir MK, Waheed W et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; 56(2): 185–196. doi: 10.1002/mus.25597.
- Nelson RP, Pascuzzi RM, Kessler K et al. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10(4): 170–177. doi: 10.1097/CND.0b013e31819a8403.
- Nelke C, Schroeter C, Stascheit F et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93(5): 548–554. doi: 10.1136/jnnp-2021-328665.
- Sánchez-Tejerina D, Sotoca J, Llauro A et al. New targeted agents in myasthenia gravis and future therapeutic strategies. *J Clin Med* 2022; 11(21): 6394. doi: 10.3390/jcm11216394.

- 44.** Triantafyllou NI, Grapsa EI, Kararizou E et al. Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia gravis non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up. *Ther Apher Dial* 2009; 13(3): 174–178. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00684.x.
- 45.** Haas M, Mayr N, Zeitlhofer J et al. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. *J Clin Apher* 2002; 17(2): 84–87. doi: 10.1002/jca.10023.
- 46.** Achiron A, Barak Y, Miron S et al. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; 23(4): 551–555. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(200004)23:4<551::AID-MUS14>3.0.CO;2-O.
- 47.** Hilkevich O, Drory VE, Chapman J et al. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(3): 173–176. doi: 10.1097/00002826-200105000-00010.
- 48.** Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2019; 87(4): 419–425. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- 49.** Horáková M, Voháňka S. Škály a dotazníky používané u myasthenia gravis. *Neurol praxi* 2017; 18(5): 3001–304. doi: 10.36290/neu.2017.035.
- 50.** Howard JF, Bril V, Burns TM et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019; 92(23): e2661–e2673. doi: 10.1212/WNL.0000000000007600.
- 51.** Menon D, Barnett C, Bril V. Novel treatments in myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 538. doi: 10.3389/fneur.2020.00538.
- 52.** Ndegwa S, Mierzwinski-Urban M. Emerging drugs for generalized myasthenia gravis. *Can J Heal Technol* 2022; 2(2): 1–31. doi: 10.51731/cjht.2022.270.
- 53.** Ward ES, Gelinis D, Dreesen E et al. Clinical significance of serum albumin and implications of FcRn inhibitor treatment in IgG-mediated autoimmune disorders. *Front Immunol* 2022; 13:892534. doi:10.3389/fimmu.2022.892534.

## Erratum

V doporučených postupech autorů Ostrý et al.

Stanovisko České neurologické společnosti ČLS JEP k organizaci péče o pacienty s akutní bolestí zad v bederní úrovni u dospělých.

*Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(6): 659–666. doi: 10.48095/cccsnn2020659

byla publikována tabulka č. 1 s chybou.

Opravenou verzi tabulky nyní naleznete na webu csnn.eu.