

napriek adekvátnej liečbe (Wiendl et al., 2023). Na rozdiel od predchádzajúcich podskupín nie je nutné, aby u pacientov došlo k rozvoju závažných exacerbácií/kríz.

Stratégia liečby

Stratégia liečby sa riadi na základe stanovovania aktivity ochorenia a titra protilátok (anti-AChR (AChR – acetylcholinový receptor); anti-MuSK (MuSK – svalovo špecifická kináza); anti-LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4), dvojito/trojito séronegatívna MG) (Wiendl et al., 2023). V našej krajine sa nedajú rutinne vyšetrovať anti-LRP4 protilátky.

Vo všetkých podskupinách ľahkej/stredne aktívnej gMG bez ohľadu na protilátkový status je odporúčaná symptomatická liečba pyridostigmínom v kombinácii s imunosupresívnym preparátom – kortikosteroid samotný alebo v kombinácii s nesteroidným imunosupresívom (NSI) (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V prípade nemožnosti liečby kortikoidmi je indikovaná monoterapia niektorým z NSI (Wiendl et al., 2023). Liekom prvej voľby spomedzi NSI je azatioprin (Wiendl et al., 2023). Liekmi druhej voľby sú cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát (Wiendl et al., 2023).

Podľa nemeckých odporúčaní je pri vysokoaktívnej MG liečba kortikoidmi a/alebo NSI na posúdení lekára a môže sa zväziť aj monoterapia liekmi prvej voľby určenými pre liečbu vysokoaktívnej MG (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V našich podmienkach sú všetky dostupné preparáty schválené len ako „ad on“ terapia ku konvenčnej kombinovanej imunosupresívnej liečbe.

Liečba vysokoaktívnej anti-AChR pozitívnej, anti-LRP4 pozitívnej a dvojito/trojito séronegatívnej MG je identická (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). Ako preparáty prvej voľby sa odporúčajú lieky zo skupiny inhibítorov komplementu (ekulizumab, ravuli-

zumab, zilucoplan) a antagonistov FcRn (efgartigimod, rozanolixizumab) a anti-CD20 monoklonálna protilátka rituximab (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V samotných nemeckých odporúčaniach sa ako preparáty prvej voľby neuvádzajú zilucoplan a rozanolixizumab, keďže v období vytvorenia týchto usmerení ešte neboli schválené regulačnými úradmi v liečbe gMG. Oba preparáty predstavujú rovnocennú terapeutickú možnosť v porovnaní s ostatnými inhibítormi komplementu, resp. FcRn antagonistami. V prípade rituximabu samotní autori odporúčaní uvádzajú, že táto terapeutická opcia nie je na úrovni predošlých dvoch skupín liekov (Wiendl et al., 2023). Prvé štúdie s rituximabom v liečbe anti-AChR séropozitívnej MG nepreukázali jeho dostatočnú účinnosť, pravdepodobne aj pre chyby v metodike a protokole štúdie (Nowak et al., 2022). Posledná štúdia s rituximabom (Rinomax) síce ukázala pozitívne výsledky, však účinnosť tohto preparátu sa však javí jednoznačne nižšia ako pri vyššie uvedených dvoch skupinách liekov (Piehl et al., 2022). V Slovenskej republike (SR) ide o „off-label“ liečbu. Ako liečba druhej línie je odporúčaná udržiavacia liečba IVIg, resp. PLF (veľmi ťažko technicky zrealizovateľné), cyklofosfamid, autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (v SR „off-label“ liečba) (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). Ako liečbu druhej voľby autori uvádzajú aj bortezomib. Ide o proteazómový inhibítor používaný v liečbe mnohopočetného myelómu. V in vitro štúdiách (Gomez et al., 2014) a pri experimentálnych modeloch myasténie (Gomez et al., 2014) je schopný navodiť výraznú redukciu produkcie patologických auto-protilátok. Zatiaľ však nemáme k dispozícii štúdiu potvrdzujúcu účinnosť bortezomibu u pacientov s ktoroukoľvek formou MG, i keď existujú sporadické údaje o jeho účinnosti pri refraktérnych formách MG (Schneider-Gold et al., 2017). Na Slovensku sme zatiaľ tento preparát v liečbe gMG nepoužili, ide o „off-label“ liečbu.

V prípade anti-MuSK séropozitívnej MG je situácia odlišná. Inhibítory komplementu sú úplne neúčinné, nakoľko je anti-MuSK myasténia spôsobená IgG4 (imunoglobulín G4) protilátkami, ktoré neaktivujú komplement. Rovnako neúčinná je aj tymektómia, preto sa nevykonáva. Na rozdiel od anti-AChR pozitívnej gMG sa účinnosť rituximabu pri vysokoaktívnej anti-MuSK pozitívnej MG preukázala jednoznačne (Bastakoti et al., 2021). Preto je rituximab liekom voľby pri tejto forme MG (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023). V nemeckých odporúčaniach sa ako terapeutická možnosť neuvádza z vyššie spomenutých dôvodov (v období vzniku odporúčaní ešte nebol schválený regulačnými úradmi) rozanolixizumab. Faktom však je, že na základe výsledkov štúdie Mycarin-G (Bril et al., 2023) má aprobáciu od regulačných úradov na liečbu vysokoaktívnej anti-MuSK séropozitívnej MG (Hoy, 2023). Druhý FcRn antagonista efgartigimod nemal v štúdiu ADAPT zaradených dostatok pacientov s anti-MuSK MG (Howard jr et al., 2021), preto nie je oficiálne schválený na jej liečbu nikde na svete. Ako lieky druhej voľby môžeme uviesť FcRn antagonisty a udržiavaciu liečbu IVIg, resp. PLF, cyklofosfamid, autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, bortezomib (Tab. 1) (Wiendl et al., 2023).

Záver

Generalizovaná MG je závažné a zriedkavé ochorenie, preto by jej liečba a dispenzarizácia mala byť vedená v špecializovanom centre. Nutné sú pravidelné kontroly pacientov (minimálne raz za pol roka, resp. rok) s cieľom posúdiť aktivitu ochorenia. Zo skupiny pacientov s gMG je nutné včas identifikovať pacientov s vysokoaktívnou gMG, u ktorých je nutná včasná eskalácia liečby. Použitím týchto postupov je možné efektívne redukovať dopad gMG na kvalitu života pacienta a dosiahnuť dostatočnú kontrolu ochorenia aj pri zdanlivo terapeuticky ťažko zvládnuteľných prípadoch.

LITERATÚRA

1. Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S, et al. Rituximab in the Management of Refractory Myasthenia Gravis and Variability of Its Efficacy in Anti-MuSK Positive and Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis. *Cureus*. 2021;13(11):e19416
2. Bril V, Družďž A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-control-

- lled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-394.
3. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(9):823-833.
4. Gelinas D, Parvin-Nejad S, Phillips G, Cole C, et al. The humanistic burden of myasthenia gravis: A systematic literature review. *J Neurol Sci*. 2022;437:120268.
5. Gomez AM, Vrolix K, Martínez-Martínez P. Proteasome in-

- hibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol*. 2011;186(4):2503-13.
6. Gomez AM, Willcox N, Vrolix K. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and specific autoantibody production in primary thymic cell cultures from early-onset myasthenia gravis patients. *J Immunol*. 2014;193(3):1055-1063.