supresiva (azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, takrolimus). Imunoglobuliny a eliminační metody (plazmaferéza a imunoadsorpce) jsou využívány ke zvládání myastenické krize a exacerbaci, výjimečně jako chronická terapie. Léčba by měla být vedena odborníkem se zkušenostmi s imunomodulační léčbou a poruchami nervosvalového přenosu. Pro vedení a hodnocení terapie je nezbytné pravidelné sledování pomocí standardizovaných škál (MG ADL, QMG a MGC) a jejich správné vyhodnocování.

Inovativní léčebné strategie se zaměřují především na inhibitory komplementu, potlačení protilátek cestou blokády FcRn receptoru a na cesty mířící proti subpopulacím B buněk (Nair et Jacob, 2023). První dvě metody se již ukázaly jako efektivní a jejich účinnost a bezpečnost byla potvrzena klinickými studiemi REGAIN, CHAMPION, ADAPT, RAISE a MycarinG (Saccà et al., 2023). Ve všech studiích byl primárním ukazatelem pokles na škále MG ADL (Myasthenia Gravis Activity of Daily Living). U všech těchto léků byl prokázán rychlý, setrvalý účinek a příznivý profil nežádoucích účinků.

Důvodem vývoje nových léků je fakt, že řada pacientů nereaguje dostatečně na konvenční imunomodulační léčbu nebo jejich použití či eskalaci brání nežádoucí účinky či kontraindikace (kortikoidy, imunosupresiva), resp. mají vysokou aktivitu choroby, která není touto léčbou zvládnutelná, zvl. s přihlédnutím k délce nástupu účinku (Tab. 2). V současnosti je těmito perspektivními terapeutickými strategiemi léčen jen zlomek indikovaných pacientů (Mahic et al., 2023). Širšímu použití brání nejen vysoká cena nových léků, ale i některá preskripční omezení, která vycházejí z registračních studií. V nich byla tato léčiva testována na skupině tzv. refrakterních pacientů – tedy těch, kteří neodpovídali dostatečně na stávající konvenční terapii. Tato koncepce je však v současnosti již zastaralá a vede ke zbytečnému oddalování účinné terapie u řady nemocných. Navíc v současné době víme, že choroba je nejaktivnější v prvních 2–3 letech po propuknutí (Mevius et al., 2023). To potom reflektuje i nové německé doporučení, které termín refrakterní nahrazuje pojmem vysoce aktivní choroba (Wiendl et al., 2023). Cílem terapie by mělo být úplné potlačení aktivity choroby a vymizení příznaků.

Tab. 1. *Rozdělení myastenie do podskupin podle protilátek a patologie thymu (podle (Gilhus, 2023)*

Podskupina	Protilátka	Věk začátku	Pohlaví	Thymus
Časná MG	Anti AChR	< 50 roků	2/3 ženy	Hyperplazie
Pozdní MG	Anti AChR	> 50 roků	Lehce více muži	Atrofie
MG + thymom	Anti AChR	Kdykoliv	Obě stejně	Neoplazie
Anti MuSK MG	Anti MuSK	Kdykoliv	2/3 ženy	Normální
Anti LRP4 MG	Anti LRP4	Kdykoliv	Více ženy	Normální
Seronegativní MG	Žádné	Kdykoliv	Obě stejně	Variabilní

Léky zaměřené proti komplementu

První léky z těchto skupin, které byly úspěšně testovány a jsou již v klinické praxi, jsou inhibitory C5 složky komplementu. Komplement je klíčovou součástí vrozené imunity a jeho aktivace je významnou patogenetickou součástí protilátkami zprostředkovaného poškození nervosvalového přenosu (Mantegazza et al., 2020). V roce 2017 byly publikovány výsledky studie REGAIN (Howard et al., 2017), která prokázala účinnost **eculizumabu** jako selektivního blokátoru C5 složky komplementu u pacientů s refrakterní generalizovanou myastenií gravis a anti AChR pozitivními protilátkami. Jde o důležitou podmínku, protože anti AChR protilátky jsou třídy IgG1 a IgG3, které na rozdíl od protilátek IgG4 (protilátky proti MuSK – svalově specifické kináze) aktivují komplement. V roce 2022 byly zveřejněny výsledky studie CHAMPION (Vu et al., 2022), která testovala novou molekulu proti C5 složce komplementu – **ravulizumab**. Jeho hlavní výhodou je větší afinita k cílovým komponentám komplementu, a tedy i delší interval mezi aplikacemi. Také tato studie prokázala signifikantní účinek u nemocných s myastenií. V roce 2023 byly publikovány pozitivní výsledky studie RAISE (Howard et al., 2023) s účinnou látkou **zilucoplan**, který ale na rozdíl od předchozích není monoklonální protilátkou, ale malým makrocyklickým peptidem (15 aminokyselin). Eculizumab a ravulizumab se podávají i. v., po nasycovací dávce každých 14 dnů, resp. 8 týdnů, zilucoplan se podává denně v subkutánní injekci. Tyto molekuly brání štěpení C5 složky komplementu na C5a a C5b a tím spuštění kaskády, která vede k formování tzv. membránového útočného komplexu (MAC). Podmínkou použití těchto léků je očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním a je vhodné očkování i proti některým dalším bakteriálním chorobám, kde hraje komplement významnou roli v prvotních fázích imunitní odpovědi (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*). Pokud je indikované zahájení léčby ještě před nástupem efektivní protilátkové odpovědi po očkování, je nutné nemocného chránit antibiotickou profylaxí (v tomto případě penicilinem).

Tab. 2. *Rychlost nástupu účinku jednotlivých léků používaných v terapii myastenie podle (Farmakidis et al., 2018)*

Lék	Začátek účinku
ICHE (pyridostigmin)	30–60 min
Kortikosteroidy	2–8 T
Azathioprin	12–18 M
Mykofenolát	3–6 M
Cyklosporin	2–6 M
Methotrexát	2–6 M
Thymektomie	6–12 M
IVIG	1–2 T
TPF	1–2 výměny
Rituximab	1–3 M
C5 inhibitory i. v.	2–8 T
FcRn iv	1–2 T

Dále jsou ve fázi III klinického zkoušení další molekuly: pozelimab (NCT05070858), cemdisiran – siRNA inhibující tvorbu C5 v játrech (NCT05070858), gefurulimab (NCT05556096) a vemircopan (fáze II, NCT05218096).

Inhibitory neonatálního Fc receptoru

Neonatální Fc receptor se významně podílí na recyklaci a homeostáze imunoglobulinů třídy IgG. Je exprimován na povrchu celé řady buněk a zvláště na povrchu buněk cévního endotelu. Protilátky se dostávají z krevního oběhu do buňky pinocytózou. V endosomu se IgG protilátky váží Fc fragmentem na uvedený receptor, čímž jsou uchráněny od degradace a následně mohou být uvolněny zpět do krevního oběhu. Naopak volné IgG jsou odbourávány v lysosomech. Vazba FcRn na IgG je pH dependentní a je podstatná pro prodloužení poločasu cirkulace, který je až 4× delší než u ostatních subtypů imunoglobulinů (IgM, IgA). Uvedený receptor se podílí i na recyklaci