

Nový pohľad na liečbu generalizovanej myasténie gravis

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UNB a SZU, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Generalizovaná myasténia gravis (gMG) predstavuje závažné ochorenie, ktoré pri chýbajúcej liečbe môže viesť k bezprostrednému ohrozeniu života a/alebo zníženiu kvality života. K narušeniu kvality života pacienta môže prostredníctvom nepríjemných a/alebo závažných nežiaducich účinkov (NÚ) viesť aj samotná liečba i pri výbornom liečebnom efekte. V súčasnosti v najnovších odporúčaniach pre liečbu gMG je očividná veľmi markantná snaha o identifikáciu pacientov s vysokoaktívnou gMG, u ktorých je potrebná včasná eskalácia liečby s cieľom navodiť rýchlu kontrolu príznakov gMG a skoré zlepšenie kvality života, pokiaľ možno s čo najnižšou frekvenciou a intenzitou NÚ liečby.

Kľúčové slová: generalizovaná vysokoaktívna myasténia gravis, refraktérna MG, kontrola príznakov MG.

A new perspective on the generalized myasthenia gravis (gMG) treatment

Generalized myasthenia gravis (gMG) is a severe disease leading to risk of immediate life threatening and/or quality of life reduction in case of missing treatment. Even with an excellent therapeutic effect of conventional treatment, the treatment itself can lead to patient's quality of life worsening through unpleasant and/or serious adverse effects (AEs). Currently, in the latest recommendations for the gMG treatment, there is a very striking effort to identify patients with highly active gMG in whom early treatment escalation is needed in order to induce rapid gMG symptoms control and quality of life improvement, preferably with as little frequency and intensity of AEs as possible.

Key words: generalized highly active myasthenia gravis, refractory MG, control of MG symptoms.

Úvod

Generalizovaná myasténia gravis (gMG) je prototypom autoimunitného ochorenia sprostredkovaného cirkulujúcimi autoprotilátkami (Shuey, 2022). Sú zamerané proti rôznym štruktúram postsynaptickej časti nervovosvalovej platničky (Yi et al., 2018), dôsledkom čoho dochádza k poruche neuromuskulárnej transmisie (Špalek, 2008). Výsledkom je patologická unaviteľnosť a svalová slabosť kolísavej intenzity postihnutých svalov a svalových skupín (Špalek, 2008).

gMG predstavuje závažný zdravotný problém. V prípade hroziacich a skutočných

myastenických kríz je bezprostredne ohrozený život pacienta, či už z dôvodu akútnej respiračnej insuficiencie, zadusenía a/alebo aspiračnej bronchopneumónie pri deglutinačných ťažkostiach, alebo v dôsledku komplikácií vyplývajúcich zo závažnosti celkového zdravotného stavu (závažné infekcie a septické stavy, zlyhanie srdca...) a život ohrozujúcich nežiaducich účinkov (NÚ) liečby (embolizácia do a. pulmonalis, perforácie čreva...) (Špalek a Kurča, 2024). Aj v prípadoch, keď nie je ohrozený život pacienta, je pri gMG významne narušená kvalita života (Lehnerer et al., 2022). V dôsledku svalovej slabosti

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):?

<https://doi.org/10.>

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 11. 11. 2024

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

centrummo.ruzinov@gmail.com

a patologickej unaviteľnosti (jednotlivých svalových skupín aj celého organizmu) môže byť sťažená každá činnosť bežného života vrátane základných hygienických úkonov, zaradenia sa do pracovného, spoločenského, rodinného života, cestovania (Gelinis et al., 2022). gMG obvykle vyžaduje kombinovanú imunosupresívnu liečbu, resp. intervenčnú imunoterapiu, často dlhodobú a vo vysokých dávkach. V dôsledku toho sa môžu rozvíjať NÚ liečby, ktoré môžu výrazne narušiť kvalitu života pacienta často aj v prípadoch, keď sa už dosiahla vynikajúca kontrola príznakov gMG (Nawaz, Imran a Moaz, 2024; Remijn-Nelissen, Verschuuren a Tannemaat, 2022). Pacienti s gMG často trpia psychickými ochoreniami, buď vplyvom samotného ochorenia na stav pacienta, alebo v dôsledku nežiaducich účinkov liečby, napr. kortikosteroidov (Law, Flaherty a Bandyopadhyay, 2020). Chronické ochorenia ako gMG majú často negatívny dopad aj na partnerské a iné rodinné vzťahy. Zároveň negatívne vplyvajú na kondíciu a celkový zdravotný status pacienta.

Z uvedených dôvodov je nutné gMG liečiť včas a adekvátne. Pre érou širokej dostupnosti biologickej liečby bola v liečbe gMG v princípe celosvetovo odporúčaná symptomatická liečba inhibítormi acetylcholinesterázy a perorálna imunosupresívna liečba kortikoidmi a/alebo nesteroidnými imunosupresívami v závislosti od intenzity klinických prejavov gMG, veku, komorbidít pacienta, konkomitantnej medikácie, rozvoja NÚ liečby (Sanders et al., 2016; Naranayaswami et al., 2021).

Liekom prvej voľby spomedzi nesteroidných imunosupresív je azatioprín (Sanders et al., 2016; Naranayaswami et al., 2021). V prípade ťažkých exacerbácií, hroziacej/skutočnej myastenickej krízy je indikovaná intervenčná imunoterapia – intravenózne imunoglobulín (IVIg), plazmaferéza (PLF), imunoabsorpcia (IA) (Sanders et al., 2016; Naranayaswami et al., 2021). V indikovaných prípadoch sa realizuje tymeektómia (Evoli et Meacci, 2019). Konkrétna stratégia liečby sa v jednotlivých častiach sveta líšila. Anglosaská škola preferovala skôr konzervatívnejší a opatrnejší prístup, pri ktorom bolo odporúčané liečiť väčšinu pacientov s gMG najprv symptomaticky zvyšujúcimi sa dávkami inhibítorov acetylcholinesterázy (IACHe). Následne bola indikovaná imunosupresívna liečba (preferenčne perorálne kortikoidy v postupne sa zvyšujúcej dávke, resp. kombinácia s nesteroidnými imunosupresívami) pri nedostatočnej efektivite samotných IACHe (Sussman et al., 2018). Naproti tomu ázijská škola prezentovaná predovšetkým Japonskom sa vždy snažila o čo najvyššiu kontrolu gMG (Murai et al., 2018; Murai, 2024). Ako základný liečebný cieľ Japonci definovali dosiahnutie a udržanie postintervenčného stavu podľa klasifikácie Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) na úrovni minimálnej manifestácie alebo remisie s perorálnou dávkou prednizolónu 5 mg/deň alebo menej (Murai et al., 2018; Murai, 2024). Malo by sa vynaložiť maximálne úsilie na čo najrýchlejšie dosiahnutie tejto úrovne. Na naplnenie tohto cieľa usmernenia odporúčajú útočnú

perorálnu dávku prednizolónu s jej pomerne rýchlym znižovaním, začať s inhibítormi kalcineurínu včas v priebehu liečby, uvážlivo použiť intravenózne infúzie metylprednizolónu (často v kombinácii s plazmaferézou alebo intravenóznym imunoglobulínom) (Murai et al., 2018; Murai, 2024). Niekde uprostred medzi týmito názorovými prúdmi sa pohybovala európska škola prezentovaná predovšetkým Nemeckom (Melzer et al., 2016).

Avšak napriek adekvátnej konvenčnej liečbe gMG existuje skupina pacientov, ktorí z nej dostatočne neprofitujú. Refraktérna gMG je podľa International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis z roku 2016 definovaná ako nezmenený alebo zhoršený stav po liečbe kortikoidmi a minimálne dvomi imunosupresívnymi liečivami v zodpovedajúcej dávke a dĺžke (Sanders et al., 2016). Za refraktérnych pacientov s gMG sa pokladajú aj takí, ktorí nemôžu mať z dôvodu rozvoja závažných NÚ a kontraindikácií indikovaných náležitú liečbu gMG v plnej dávke, a preto nedosiahnu dostatočnú kontrolu príznakov ochorenia (Tran et al., 2021).

Práve pre všetky vyššie uvedené dôvody sa v posledných dvoch dekádach venovalo veľké úsilie vývoju a následnému uvedeniu na trh takých liečiv, ktoré cielene ovplyvňujú patogenetické mechanizmy priamo participujúce na etiopatogenéze MG (Menon et Bril, 2022). Tieto liečivá majú pomerne rýchly nástup účinku, rádovo v týždňoch (na rozdiel od azatioprínu a tymeektómie), vysokú účinnosť v liečbe gMG a dobrý bezpečnostný profil (najmä v porov-

Obr. 1. Schéma liečby modifikujúcej ochorenie pri generalizovanej myasténii gravis (prevzaté z Wiendl H, et al., 2023)

Generalizovaná myasténia gravis					
	Anti-AChR pozitívna MG			Anti-MuSK pozitívna MG	
Liečba modifikujúca ochorenie	Mierna/stredne aktívna MG	1. voľba	2. voľba	1. voľba	2. voľba
		kortikosteroidy a/alebo azatioprín tymektómia	kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát)	kortikosteroidy a/alebo azatioprín	kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát)
	Vysokoaktívna MG	+/- kostikosteroidy a/alebo jeden preparát z liečiv indikovaných na ľahkú/stredne aktívnu MG			
		inhibítory komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) FcRn-antagonisty (efgartigimod, rozanolixizumab) anti-CD20 protilátky (rituximab) tymektómia	i. v. imunoglobulín plazmaferéza/ imunoabsorpcia autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek bortezomib cyklofosamid	anti-CD20 protilátky (rituximab)	FcRn-antagonisty (efgartigimod, rozanolixizumab) i. v. imunoglobulín plazmaferéza/imunoabsorpcia autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek bortezomib cvklofosamid

V porovnaní s pôvodnou tabuľkou je doplnený aj zilucoplan a rozanolixizumab, ktoré v období publikovania zdrojového článku neboli schválené v liečbe gMG regulačnými úradmi.

naní s dlhodobou liečbou kortikosteroidmi) (Menon et Bril, 2022). V súčasnosti sú v klinickej praxi na liečbu gMG schválené viaceré liečivá zo skupiny inhibítorov komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) a antagonistov neonatálneho Fc receptora (FcRn) (efgartigimod, rozanolixizumab).

Nová stratégia liečby gMG

Zavedenie nových vysokoúčinných liečiv do praxe začalo klásť nároky na zmenu pohľadu na liečbu gMG a zmenu liečebnej stratégie. Vyvrcholením týchto snáh sú zatiaľ nemecké odporúčania venujúce sa stratégii liečby myastenických syndrómov vrátane gMG (Wiendl et al., 2023). Tieto odporúčania prinášajú niekoľko nových pohľadov oproti odporúčaniam platným v minulosti a celkovo ich možno hodnotiť ako prínos pre pacientov s gMG. Určitým problémom môže byť, že odporúčania boli vytvorené v krajine s jednou z najlepšie fungujúcich trhových ekonomík na svete, a preto nie je vo finančných možnostiach menších krajín ich úplne kooptovať. V praxi to znamená, že v realite financovania zdravotnej starostlivosti u nás nie je možné tak benevolentne vybrať skupinu pacientov, ktorí si zasluhujú včasnú intenzifikáciu liečby, pretože by hrozil kolaps zdravotného systému.

Kontrola ochorenia

Za najdôležitejší liečebný cieľ sa v súčasnosti považuje čo najlepšia možná kontrola ochorenia s najlepším možným zachovaním alebo obnovením kvality života (Wiendl et al., 2023). Kontrola ochorenia je pritom rozdelená do štyroch úrovní (Wiendl et al., 2023):

- **Úplná kontrola choroby bez aktivity choroby** – žiadne reziduálne symptómy, žiadna klinicky zistiteľná aktivita gMG.
- **Kontrola choroby bez zistiteľnej aktivity choroby (neúplná remisia)** – sú prítomné minimálne reziduálne symptómy so stabilitou.
- **Neúplná kontrola choroby** – klinicky zistiteľná aktivita choroby: nestabilita, zhoršovanie a kolísanie myastenických príznakov; zjavná reziduálna symptomatika; kontinuálne nové alebo rozvíjajúce sa symptómy; ± exacerbácie; ± krízy.
- **Žiadna kontrola ochorenia** – vysoká aktivita ochorenia; nepretržité symptómy

s alebo bez ťažkých exacerbácií/myastenických kríz; rezistencia na terapiu.

Hodnotenie aktivity gMG

Pre posúdenie kontroly gMG je zásadné zhodnotenie aktivity ochorenia. Na základe vyhodnotenia aktivity ochorenia sa rozlišuje ľahká/stredne aktívna gMG a vysokoaktívna gMG (Wiendl et al., 2023). Toto rozdelenie je esenciálne pre voľbu správnej stratégie liečby gMG (Wiendl et al., 2023). Aktivita ochorenia sa má definovať na základe:

- **Závažnosti klinických príznakov:** dôležité je posúdiť intenzitu a charakter klinických príznakov. Jednak sa využíva klasifikácia podľa MGFA, v prípade gMG sa môže pacient pohybovať na úrovni IIA až V. Dôležité je pritom aktuálny status pacienta, nie najvyššia dosiahnutá aktivita v priebehu ochorenia. Na hodnotenie intenzity príznakov sa využívajú aj rôzne škály hodnotiace objektívne myastenické príznaky u pacienta (QMG – Quantitative Myasthenia Gravis), dopad na aktivity denného života z pohľadu pacienta (MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) a kvalitu života pacienta (MG-QoL15r – MG-Quality of Life 15) (Wiendl et al., 2023). Pacienta je potrebné vyšetřovať pravidelne v rámci bežných kontrol na príslušnom pracovisku.
- **Časového priebehu ochorenia:** nevyhnutné je posúdiť, či sa u pacienta vyskytujú reziduálne príznaky a ako vplývajú na jeho kvalitu a aktivity denného života. Dôležité je všimnúť si, či sú príznaky stabilné, alebo naopak či nekolíšu/nerastú v intenzite, sú nestabilné. Tiež je významné zistiť, či u pacienta nepribúdajú v priebehu ochorenia nové myastenické príznaky. Z hľadiska posúdenia aktivity ochorenia v čase je esenciálne zaznamenať počet závažných myastenických exacerbácií/kríz vyžadujúcich intervenciu (úprava terapie, hospitalizácia, intervenčná imunoterapia – IVIg, PLF, IA) (Wiendl et al., 2023).
- **Odpovede na symptomatickú a ochorenie modifikujúcu liečbu:** na posúdenie efektivity liečby slúži detailná anamnéza, objektívne neurologické a myologické vyšetrenie a už vyššie uvedené škály a dotazníky. Ak dochádza k signifikantnému

poklesu v sledovaných škálach (napr. ≥ 3 body pri QMG; ≥ 2 body pri MG-ADL), ochorenie hodnotíme ako responzívne na terapiu. V opačnom prípade ide o refraktérnu MG (Wiendl et al., 2023).

Vysokoaktívna MG

Hodnotenie aktivity ochorenia slúži na identifikáciu pacientov s vysokoaktívnou gMG. Toto je úplne nový koncept, ktorý umožňuje včasnú eskaláciu liečby v rizikových skupinách pacientov. Je oveľa širší ako refraktérna MG. Podmienkou refraktérnosti bola nedostatočná kontrola liečby, pričom pacient musel byť adekvátne liečený dvomi alebo viacerými imunosupresívnymi preparátmi minimálne rok, podľa niektorých autorov až dva roky (Tran et al., 2021). Pri dlhom čakaní sa mohol stav pacienta významne horšiť, pričom v tomto období sa nezriedka rozvíjali nezvratné zmeny na NMJ (neuromuskulárna junkcia). Naproti tomu súčasný koncept je zameraný na samotnú kontrolu ochorenia bez takého výrazného dôrazu na časový faktor. Ale samozrejme zahŕňa aj tých pacientov, ktorí boli v minulosti definovaní ako refraktérni na liečbu (Wiendl et al., 2023).

V podstate rozlišujeme tri skupiny pacientov s vysokoaktívnou MG:

- **Pretrvávajúce symptómy relevantné pre každodenný život ($\geq$ MGFA IIb) a/alebo aspoň dve ťažké exacerbácie/myastenické krízy s potrebou terapeutického zásahu (IVIg, PLF, IA) do jedného roka od stanovenia diagnózy napriek adekvátnej liečbe** (Wiendl et al., 2023). Sem patria pacienti, u ktorých sa hneď od stanovenia diagnózy nepodarí dostať gMG pod kontrolu a už v prvom roku ochorenia vykazujú známky vysokej aktivity.
- **Pretrvávajúce symptómy relevantné pre každodenný život ($\geq$ MGFA Ila) a závažná exacerbácia/myastenická kríza počas posledného roka napriek adekvátnej liečbe** (Wiendl et al., 2023). Títo pacienti mohli mať v minulosti stabilizovanú a dobre kontrolovanú MG, ale v poslednom roku u nich došlo k nárastu aktivity a tým k zhoršeniu kontroly ochorenia.
- **Pretrvávajúce mierne/stredne závažné symptómy relevantné pre každodenný život ($\geq$ MGFA Ila) dlhšie ako dva roky**

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 stanovenia 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 azatioprín (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 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 tymeektómia, 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 nemá 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 zdánlivo terapeuticky ťažko zvládnuteľných prípadoch.

LITERATÚRA

1. Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S, Quinonez J, 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, Druždž A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- 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.

7. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):526-536.
8. Hoy SM. Rozanolixizumab: First Approval. *Drugs.* 2023;83(14):1341-1347.
9. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus.* 2020;12(7):e9184.
10. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022;269(6):3050-3063.
11. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016 Aug;263(8):1473-94.
12. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. *Drugs.* 2022;82(8):865-887.
13. Murai H. The Japanese Clinical Guidelines 2022 for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: An Overview. *Brain Nerve.* 2024;76(1):7-12.
14. Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1413(1):35-40.
15. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021 ;96(3):114-122.
16. Nawaz SS, Imran MW, Moaz M. Exploring side effects of corticosteroids in myasthenia gravis: Unveiling alternatives for safer treatment. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(6):1211-1212.
17. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2022;98(4):e376-e389.
18. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A , et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1105-1112.
19. Remijn-Nelissen L, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. The effectiveness and side effects of pyridostigmine in the treatment of myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(10):790-799.
20. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
21. Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Ellrichmann G, Gold R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(10):339-341.
22. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, et al. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):166-169.
23. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N.* 2008;71/104(1):7-24.
24. Špalek P, Kurča E. Myasténická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu. *Neurologia.* 2024;19(1):5-10.
25. Shuey NH. Ocular myasthenia gravis: a review and practical guide for clinicians. *Clin Exp Optom.* 2022;105(2):205-213.
26. Tran C, Biswas A, Mendoza M, Katzberg H. Performance of different criteria for refractory myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2021;28(4):1375-1384.
27. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:17562864231213240.
28. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172-18.