

Imunosupresívna liečba myasténie gravis – update 2022

Peter Špalek

Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

V r. 1973 sa definitívne potvrdilo, že myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie spôsobené autoprotiátkami proti acetylcholínovým receptorom (AChR). V súčasnosti je známych už 7 foriem MG s heterogénnymi humorálnymi a celulárnymi autoimunitnými mechanizmami, variabilnou patológiou týmusu, heterogénnou klinickou symptomatológiou a variabilnou reakciou na rôzne imunoterapeutické postupy. Zavedenie kortikoterapie a imunosupresívnej (IS) liečby v 60. –70. rokoch 20. storočia znamenalo rozhodujúci prelom v prognóze pacientov s MG. Kortikoterapia je všeobecne najčastejšie používaná forma imunoterapie. Ide o empirickú, neselektívnu liečbu, ktorá zasahuje do mnohých častí imunitného systému a je účinná pri všetkých formách MG. Efektívna úvodná dávka prednizónu je 1-1,2 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Zlepšovanie MG nastáva po 2-8 týždňoch liečby. Výrazné zlepšenie a remisia sa dostavujú pri dlhodobejšej liečbe, ktorá je zaťažená vznikom steroidových nežiaducich účinkov (NÚ). Preto je od úvodu liečby optimálne ordinovať prednizón v kombinácii IS farmakom – azatioprin (AZA) alebo cyklosporín A (CSA). Pri komplementárnom efekte liekov sa dosahujú lepšie výsledky ako len pri samotnej liečbe prednizónom alebo IS prípravkom. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a AZA alebo CSA je výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú IS liečbu. Steroid-free immunosuppressive therapy (AZA alebo CSA) je nutná za účelom redukovania a vysadenia dávok prednizónu, zabráneniu vzniku NÚ a za účelom dlhodobého užívania AZA alebo CSA pre udržanie steroidmi dosiahnutej remisie. AZA je antimetabolit, má výborný imunosupresívny účinok. Jeho nevýhodou je pomalší nástup účinku a výskyt NÚ ($\leq 8\%$). AZA však nemá teratogénny účinok, môže sa užívať počas tehotenstva. CSA inhibuje funkcie T buniek prostredníctvom kalcineurínu a pri MG má výborný imunosupresívny efekt s rýchlym nástupom účinku. Môže sa užívať pre udržanie steroidmi dosiahnutej remisie, ale pri výrazne prolomagovanom užívaní je CSA spojený s rizikom vzniku vazokonstriktnej nefropatie a renálnej hypertenzie. Ostatné IS prípravky sú v porovnaní s AZA a CSA nedostatočne účinné (mykofenolát mofetil, metotrexát), alebo majú závažné nežiaduce účinky (cyklofosfamid). Základné princípy liečby generalizovanej AChR a MuSK pozitívnej MG sú: 1. včasné určenie správnej diagnózy MG a 2. okamžitá ordinácia kombinovanej IS liečby prednizón a AZA alebo CSA v dostatočne účinných dávkach. 3. Pri ťažkých akútnych generalizovaných formách, najmä pri hroziacej myastenickej kríze s bulbárnou a respiračnou insuficienciou, je súčasne indikovaná kúra IVIG. IVIG zasahuje do mnohých častí imunitného systému a má veľmi razantný nástup imunosupresívneho účinku. Pre IVIG sú hlavné indikácie krízové intervencie: myastenická kríza, hroziaca myastenická kríza, akútne a recidivujúce exacerbácie MG. Vždy je súčasne indikovaná kombinovaná IS liečba. Pred érou IS liečby bola letalita MG $> 50\%$. V súčasnosti pri včasnom určení diagnózy MG, adekvátnej kombinovanej IS liečbe, intervenčnej imunoterapii (IVIG, PE) je letalita pri MG ako príčine úmrtia nulová. Perspektívne terapeutické možnosti aktuálne predstavujú inhibítory komplementu (eculizumab), na B-bunky zameraná liečba (iscalimab) a antagonisti neonatálnych Fc receptorov (efgartigimod).

Kľúčové slová: MG, kortikosteroidy, kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón + imunosupresívny prípravok), steroid-free immunosuppressive therapy (AZA, CSA), intervenčná imunoterapia (IVIG, plazmaferéza)

Immunosuppressive treatment of myasthenia gravis – update 2022

Myasthenia gravis (MG) was confirmed as autoimmune disorder with autoantibodies against acetylcholine receptors (AChR) in 1973. At present we know already 7 MG forms with heterogeneous humoral and celular autoimmune mechanisms, variable thymus pathology, heterogeneous clinical manifestation and variable reactivity to immunotherapy. Introduction of corticosteroids and immunosuppressive drugs in the seventies of 20th century brought a major breakthrough in prognosis of MG patients. Corticosteroids are generally a most used immunotherapy, presenting empiric, nonselective treatment interfering with many parts of immune system, and is effective in all forms of MG. Effective initial dose of prednisone is 1-1,2 mg/day/kg bodyweight. MG improvement starts after 2 – 8 weeks of treatment. Marked improvement or remission appear after prolonged corticotherapy connected with a high risk of side effects. Therefore the optimal option is to prescribe prednisone in combination with immunosuppressive drug – azathioprine (AZA) or cyclosporine A (CSA). The complementary effect of both drugs achieves significantly better results in comparison with only prednisone or only AZA or CSA. Prednisone enables a rapid therapeutic effect and AZA or CSA are beneficial in patients who require a long-lasting or a permanent immunosuppressive treatment. Steroid-free immunosuppressive therapy (AZA; CSA) is needed with the purpose of prednisone reduction and discontinuance, for prevention of prednisone side-effects and for long-term use of AZA or CSA to preserve remission achieved by corticosteroids. AZA is an antimetabolite with excellent immunosuppressive influence on MG, its disadvantage is in a slow start of immunosuppressive efficacy. AZA may produce side-effects, which have to be monitored. AZA has no teratogenic effect, and can be prescribed in female MG patients during pregnancy. CSA has proven its efficacy in patients with MG in placebo-controlled clinical trial class I evidence. Compared to AZA, the clinical effects of CSA occur more rapidly, i.e. mostly within 4 weeks. CSA is a steroid-free immunosuppressive therapy, however patients with long-term use of CSA have a risk of vasoconstrict nephropathy and renal hypertension. Other immunosuppressive agents in comparison with AZA and CSA have a weaker treatment efficacy (mycophenolát mofetile, methotrexate) or

have severe side-effects (cyclophosphamide). Basic principles for treatment of generalised AChR and muscle specific kinase (MuSK) positive MG are: 1. Early diagnosis of MG. 2. Immediate prescription of combined immunosuppressive treatment with prednisone and AZA or CSA in sufficient dosages. 3. In cases of acute generalized MG, especially with bulbar and respiratory insufficiency, and in myasthenic crisis, is at the same time indicated intravenous immunoglobulin (IVIg) at a dosage of 0.4 g/day/kg body weight on 5 consecutive days. Main indications for IVIg are crisis interventions: myasthenic crisis, threatening myasthenic crisis, acute and relapsing MG exacerbations. At the same time, a combined immunosuppressive treatment is always indicated (prednisone and AZA or CSA). The case fatality rate of MG before the era of immunosuppressive treatment was over 50%. Nowadays, when MG is diagnosed early, treated with adequate combined immunosuppressive therapy and intervention immunotherapy (IVIg, plasmapheresis), the case fatality rate is zero with MG as the primary cause of death. Complement inhibitors (eculizumab), B-cells targeted treatment (iscalimab) and antagonists of neonatal Fc receptors (efgartigimod) represent new therapeutic possibilities. **Keywords:** MG – corticosteroids – combined immunosuppressive therapy (prednisone; AZA/CSA) – steroid-free immunosuppressive therapy (AZA; CSA) – intervention immunotherapy (IVIg; plasmapheresis)

Neurológia 2023; 18 (1): 14-20

Úvod

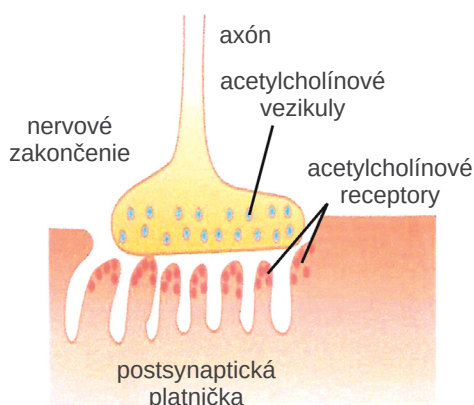
Myasténia gravis (MG) je IgG sprostredkované autoimunitné ochorenie neuromuskulárnej transmisie, až u 80 % pacientov s MG je antigénnym cieľom postsynaptický AChR (**obrázok 1**). Autoprotilátky spôsobujú stratu funkcií a deštrukciu znižujú počet AChR, vedú k zlyhávaniu neuromuskulárnej transmisie a klinickým príznakom MG (**obrázok 2**)^(1,2,3). V 21. storočí boli identifikované autoprotilátky proti ďalším antigénom nervovosvalového spojenia: svalovo špecifická kináza (muscle specific kinase – MuSK), low density lipoprotein receptor-related protein (LRP4) a agrín^(4,5,6,7). Väzba LRP4 na agrín aktivuje MuSK, ktorý zabezpečuje produkciu celistvej postsynaptickej formácie a architektóniku nervovosvalového spojenia, vrátane normálneho počtu a funkcií AChR. Autoprotilátky proti LRP4, agrínu a MuSK spôsobujú poruchy formácií postsynaptickej časti nervovosvalového spojenia. Konečným dôsledkom narušenia tejto signálnej cesty je zníženie syntézy a významný pokles počtu AChR, čo spôsobuje zlyhanie neuromuskulárnej transmisie a manifestáciu klinických príznakov MG^(4,5). *Imunosupresívna liečba* (prednizón, imunosupresívny prípravok) a intervenčná imunoterapia (IVIg, plazmaferéza) majú rozhodujúci význam v liečbe a prognóze pacientov s rôznymi formami MG, autoimunitné procesy pri nich ovplyvňujú na rôznych úrovniach imunitného systému. Cieľom článku je poukázať, že MG bez ohľadu na jej formu a variabilný protilátkový status je liečená podľa rovnakých princípov, ktorých účelom je intenzívne potlačenie heterogénnych autoimunitných procesov, klinicky doceliť trvalé výrazné

zlepšenie MG alebo farmakologickú remisiu na dlhodobú alebo trvalej udržiavacej imunosupresívnej liečbe AZA alebo CSA. Optimálnym výsledkom dlhodobej liečby je dosiahnutie trvalej klinickej remisie s vysadením udržiavacej liečby AZA alebo CSA.

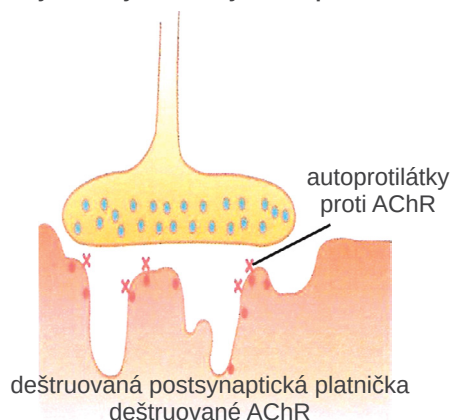
Imunosupresívna liečba

Kortikosteroidy (KS) ordinované začiatkom 70. rokov 20. storočia na amerických pracoviskách znamenali významný prelom v liečbe MG^(8,9,10,11,12,13). Na Slovensku sme KS začali používať už v polovici 70. rokov^(14,15,16). Liečba prednizónom je aj v súčasnosti všeobecne najčastejšie používaná forma imunoterapie. Ide o empirickú, neselektívnu liečbu, ktorá zasahuje do mnohých častí imunitného systému. Pri včasnej ordinácii je účinná u všetkých foriem MG^(17,18,19). Hlavné mechanizmy prednizónu v liečbe MG sú imunosupresívny a protizápalový účinok. Uplatňujú sa aj ďalšie účinky – antiexudatívny, znížovanie permeability membrán, antiproliferačný a protialergický účinok^(17,18,20). Účinná dávka prednizónu v úvode liečby je 1–1,2 mg/kg hmotnosti/deň v jednorazovej rannej dávke. Zlepšovanie MG nastáva po 2 – 8 týždňoch liečby, výrazné zlepšenia a remisia po dlhodobejšej liečbe. Najlepší terapeutický účinok majú pacienti s krátkym trvaním MG, resp. so včasne diagnostikovanou MG. Liečba MG prednizónom vyžaduje personalizovaný prístup s kontrolami klinického stavu MG pri znižovaní prednizónu, s klinickými a laboratórnymi kontrolami zameranými na výskyt nežiaducich účinkov kortikoterapie. V **tabuľke 1** je uvedený výskyt najčastejších nežiaducich účinkov pri kortikoterapii^(17,21). Na frekvencii

Obrázok 1. Nervosvalové spojenie – normálna postsynaptická platnička s normálnymi acetylcholinovými receptormi



Obrázok 2. Myasténia gravis – deštruovaná postsynaptická platnička s deštruovanými acetylcholinovými receptormi



Tabuľka 1. Kortikoterapia – výskyt nežiadúcich účinkov

1. Najčastejší vedľajší účinok: 40-50 %
• cushingoidný vzľad • nadváha
2. Relatívne časté vedľajšie účinky: 10 %
• akcelerácia katarakty • osteoporóza
3. Zriedkavé vedľajšie účinky: 2-3 %
• steroidný diabetes • arteriálna hypertenzia • glaukóm • insomniá
4. Vzácne vedľajšie účinky: 1-2 %
• prokoagulačný stav • zmeny nálady, depresia, mánia • steroidná myopatia • gastroduodenálna ulkusová choroba

Pozn.: Na frekvencii výskytu nežiadúcich účinkov majú podiel – vyšší vek pacientov a komorbidity.

výskytu nežiaducich účinkov majú významný podiel komorbidity a vyšší vek pacientov.

V **tabuľke 2** sú uvedené základné princípy prevencie vedľajších účinkov kortikoterapie^(17,18,21). Prednizón sa podáva v jednorazovej dávke ráno. Jednorazová ranná dávka minimálne zasahuje os hypofýza – nadoblička, zohľadňuje cirkadiárny rytmus endogénnych steroidov. má málo nežiaducich účinkov. Podávať prednizón v čiastkových denných dávkach je nesprávne, je spojené s vyšším výskytom nežiaducich účinkov kortikoterapie.

Stálosť optimálneho klinického zlepšenia MG je základnou podmienkou pre postupné znižovanie dávok prednizónu. Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie v liečbe MG sú v **tabuľke 3**^(17,18,20,21). Najzávažnejšie je rýchle alebo „programované“ znižovanie prednizónu, ktoré spôsobuje vitálne ohrozenia pacientov vznikom akútnych exacerbácií MG a myastenických kríz.

Kombinovaná imunosupresívna liečba

Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. U väčšiny pacientov presahuje rok a dávka prednizónu býva ≥ 30 mg/deň. Preto sa u 80–90% pacientov s MG hneď od úvodu indikuje **kombinovaná imunosupresívna liečba prednizón** a imunosupresívny prípravok AZA alebo CSA^(4,5,19,21,22,23,24,25,25,27). V európskych centrách pre MG sa ako prvotínová kombinovaná imunosupresívna liečba indikujú prednizón a azatioprín. Pri komplementárnom efekte oboch liekov sa dosahujú lepšie výsledky ako len pri samotnej liečbe prednizónom alebo AZA. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu. AZA alebo CSA je výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu. V SR ako *steroid-free immunosuppressive therapy* (kortikosteroidy šetriaca liečba) najčastejšie používame AZA, menej často CSA. Kortikosteroidy šetriaca liečba je nutná za účelom:

- postupného redukovania dávok prednizónu,
- úplného vysadenia prednizónu,
- zabraňovania vzniku nežiaducich účinkov kortikoterapie,
- dlhodobé užívanie udržiavacej dávky AZA alebo CSA je potrebné pre trvalé udržanie farmakologickej remisie dosiahnutej prednizónom.

Tabuľka 2. Kortikoterapia – základné princípy prevencie vedľajších účinkov

1. Prednizón podávať v jednorazovej dávke ráno
2. Pri predpoklade dlhodobej kortikoterapie (> 1 rok) je od úvodu indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprín/cyclosporín A) – steroid-free immunosuppressive therapy
3. Monitorovanie klinických a laboratórnych nežiadúcich účinkov
• klinický stav • kontroly vnútročného tlaku • kontroly očného pozadia • kontroly krvného tlaku • kontroly glukózy, kálie, nátrie, krvného obrazu • denzitometria
4. Profylaxia nežiadúcich účinkov kortikoterapie
• strava s nízkym prísunom glycidov a sodíka, vysoký prísun bielkovín • preparáty vápnika + vitamínu D • podľa potreby substitúcia kálie • blokátory H2 receptorov, príp. inhibítory protónovej pumpy

Tabuľka 3. Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie

• nedostatočne vysoká úvodná dávka prednizónu
• predčasný začiatok znižovania prednizónu
• rýchla redukcia dávok prednizónu
• nedostatočné trvanie kortikoterapie
• rýchle znižovanie/vysadenie prednizónu môže vyvolať myastenické krízy

Tabuľka 4. Azatioprín – vedľajšie účinky (< 6-8 %)

• elevácia hepatálnych enzýmov, hepatopatia (2-3 %)
• GIT ťažkosti – nausea, zvracanie, hnačky (< 1 %)
• leukopénia a trombocytopenia (< 4 %), anémia (1-2 %)
• život ohrozujúce alergické reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza) – extrémne zriedkavý výskyt
• raritná geneticky podmienená nízka aktivita TPMT spôsobuje neočakávane hneď v úvode liečby azatioprínom dreňový útlm (viď text)

Imunosupresívne prípravky

Celosvetová situácia s používaním a skúsenosťami imunosupresívnych prípravkov v liečbe MG zaostávala za skúsenosťami a poznatkami o terapeutických účinkoch kortikosteroidov. Do r. 1971 boli publikované výsledky s imunosupresívnou liečbou len u 46 MG pacientov, z nich boli až 38 pacienti od Mertensa a spol. (1971) z nemeckého MG centra vo Würzburgu^(28,29). V 70. a 80. rokoch sa už v západnej Európe ordinácia azatioprínu rozšírila, najmä v Nemecku, s priaznivými terapeutickými účinkami a významným zlepšením prognózy pacientov s MG^(30,31,32,33,34,35,36,37). Na Slovensku sme do roku 1990 používali v imunosupresívnej liečbe len cyklofosamid, jediný imunosupresívny prípravok vyrábaný v socialistickej krajine v NDR. Z prípravkov azatioprínu, ktoré vyrábali viaceré farmaceutické firmy v krajinách západnej Európy, nebol do Československa pre devízové obmedzenia dovážaný ani jeden z nich. Neskôr tvoril výnimku fínsky prípravok Azamun, MZ SSR ho objednávalo pre pacientov po transplantácii obličiek. Pre pacientov s MG sa podarilo získať Azamun len výnimočne na základe žiadosti o individuálny dovoz a po udelení súhlasu MZ SSR. Krajiny západnej Európy boli vo výskume a terapeutickom využívaní imunosupresívnych prípravkov, najmä azatioprínu, svetovým

lídrom. Situácia a okolnosti, ktoré na dlhší čas obmedzili používanie a výskum imunosupresívnych prípravkov v USA, sú uvedené nižšie v texte.

Azatioprin (AZA) je purínový analóg, ktorý sa rýchlo metabolizuje na cytotoxické (6-merkaptopurín) a imunosupresívne deriváty. Hlavný imunosupresívny účinok azatioprinu je spoprostredkovaný 6-thioguanínovými nukleotidmi. Ako purínová báza sa inkorporujú do bunkovej DNA a spôsobia zástavu bunkového cyklu a apoptózu mitoticky aktívnych T buniek. Azatioprin sa ordinuje v dennej dávke 2-3 mg/kg hmotnosti podľa závažnosti MG pri vzniku a podľa hmotnosti pacienta^(31,33,35,36). Pri účinnej liečbe sa môže dávka AZA veľmi pozvoľne znižovať. Ak sa dosiahne farmakologická remisia, dávku možno pomaly znížiť na 1 mg/kg hmotnosti/deň. Jednoznačne sa dokázalo sa, že AZA má steroid šetriaci účinok a prednizón možno úplne vysadiť. Pre trvalú farmakologickú remisiu sa odporúča dlhodobé/trvalé užívanie nízkej udržiavacej dávky AZA (1 mg/kg/deň). Úplné vysadenie AZA aj po rokoch farmakologickej remisie je u niektorých pacientov spojené s rizikom exacerbácie MG. AZA má výborný imunosupresívny účinok. Jeho nevýhodou je pomalší nástup imunosupresívneho efektu a výskyt vedľajších účinkov $\leq 6-8\%$ (**tabuľka 4**). Po ordinácii AZA treba pravidelne kontrolovať krvný obraz, hepatálne enzýmy, GMT a Bi. Ak ostávajú hodnoty krvného obrazu a hepatálnych markerov v norme, pacient môže užívať AZA dlhodobo/trvalo za účelom udržania výrazného klinického zlepšenia alebo farmakologickej remisie. Pri dlhodobom užívaní AZA sa odporúčajú kontroly uvedených laboratórnych parametrov 1 x za 4–5 mesiacov. V prípade raritnej geneticky podmienenej nízkej aktivity tiopurín-S-metyltransferázy (TPMT) AZA spôsobuje hneď v úvode liečby intenzívny dreňový útlm⁽³⁷⁾. Autor článku sa vo svojej dlhoročnej klinickej praxi nikdy nestretol s touto extrémne zriedkavou genetickou poruchou. Testovanie TPMT aktivity alebo TPMT genotypu sa môže realizovať pred začatím liečby azatioprinom. Na druhej strane, AZA ako najčastejšie používaný imunosupresívny prípravok v liečbe MG nemá teratogénny účinok, môže sa užívať počas tehotenstva. V slovenskom Centre pre NMO 63 myastenických užívalo pre závažnosť MG počas tehotenstva AZA. Všetky pacientky porodili zdravých novorodencov⁽³⁸⁾.

Cyklosporín A (CSA) je potentný imunosupresor. Prostredníctvom kalcineurínu inhibuje funkcie T-buniek, ktoré nie sú schopné reagovať na stimuláciu antigénom. Následne tiež nie sú schopné aktivovať naivné B-lymfocyty k diferenciácii na plazmocyty, a tak nepriamo znižujú tvorbu autoprotilátok. Pre CSA neexistujú striktné odporúčania pre ordináciu dennej dávky. Pri MG sa bežne začína dávkou 4-6 mg/kg/deň rozdelená do dvoch denných dávok. Obvyklá denná dávka CSA je 200 mg, u pacientov s vyššou hmotnosťou 250 mg/deň. CSA má pri MG výborný imunosupresívny účinok. Má aj rýchly nástup imunosupresívneho účinku, čo ho zvyhodňuje v porovnaní s AZA. CSA je medzi imunosupresívnymi prípravkami unikátny tým, že nemá myelotoxický účinok.

CSA sa môže dlhodobo užívať pre udržanie steroidmi dosiahnutej remisie, nutné sú však pravidelné kontroly renálnych funkcií. Hlavným nežiaducim účinkom CSA je totiž nefrotoxicita závislá od dávky. Je spôsobená uvoľnením vazokonstrikčných faktorov a zníženým uvoľňovaním vazodilatačných faktorov, čo vedie k renálnej vazokonstrikcii s poruchou funkcie (znížená glomerulárna filtrácia, vzostup kreatinínu a urey). Spočiatku je porucha funkcie reverzibilná, ale chronická renálna

vazokonstrikcia môže obličky ireverzibilne poškodiť, aj so vznikom renálnej hypertenzie. Ostatné vedľajšie účinky sú raritné a málo intenzívne. Môže dôjsť k elevácii hepatálnych enzýmov a poruche glukózovej tolerancie

Ostatné imunosupresívne prípravky

Cyklofosamid – bol do roku 1990 jediný imunosupresívny prípravok vyrábaný v socialistickej krajine (NDR) a ako jediný používaný v liečbe MG v Československu. Z viacerých firemných prípravkov AZA a CSA, ktoré boli vyrábané v krajinách západnej Európy, ani jeden z nich nebol do Československa dovážaný pre devízové obmedzenia. Neskôr tvoril výnimku fínsky prípravok Azamun, pre ktorý MZ SSR udelilo súhlas pre pacientov po transplantácii obličiek. Pre pacientov s MG zostal Azamun nedostupný až do roku 1990. Na Slovensku sme imunosupresívnu liečbu MG riešili až do konca 80. rokov výhradne ordináciou cyklofosfamidu^(16,43,44). V roku 1990 sme v *J Neurol Sci* publikovali článok „Long-term immunosuppressive therapy in 134 myasthenia gravis“ s dovtedy najvyšším počtom pacientov liečených kombinovanou imunosupresívnou liečbou prednizón a cyklofosfamidu⁽⁴⁵⁾. Filipínski autori Perez et al. v r. 1981 publikovali svoje skúsenosti s liečbou cyklofosfamidom v súbore 52 MG pacientov⁽⁴⁵⁾. Cyklofosamid má pri MG výborný imunosupresívny účinok MG porovnateľný s AZA a s CSA. Má však nežiaduce účinky, v západnej Európe sa nepoužíval. Na našom pracovisku sme pre nežiaduce účinky pacientov dispenzarizovali a pravidelne monitorovali výskyt nežiaducich účinkov. Vyskytovali sa leukopénia, trombocytopénie, anémie, ale ani u jedného pacienta sme neznamenali dreňový útlm^(15,44). Kumulatívna dávka cyklofosfamidu má potenciálne onkogénny efekt, žiadne cyklofosfamidom indukované nádorové ochorenie sme však u našich MG pacientov nezaznamenali. U niekoľkých pacientov sme pre hemoragickú cystitídu museli cyklofosamid vysadiť. Cyklofosamid má teratogénny účinok, nesmie sa podávať počas tehotenstva a nesmie sa užívať minimálne 6 mesiacov pred plánovanou koncepciou. V súčasnosti je po AZA a CSA cyklofosamid používaný v liečbe MG, ale v zriedkavých indikáciách ($\leq 10\%$). V relatívne nízkych dávkach sa ordinuje u starších MG pacientov s komorbiditou.

V 60. a 70. rokoch sa v USA v imunosupresívnej liečbe pacientov s MG používali viaceré prípravky s potenciálne závažnými nežiaducimi účinkami. O tomto období liečby MG v USA napísal odborne fundovaný kritický článok L. P. Rowland: *Controversies about the treatment of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatr* 190, 43: 644-659⁽²⁹⁾. Poukázal aj na prípad mladej ženy s MG, ktorej v 1963 ordinovali nádorové chemoterapeutikum 6-merkaptopurín, ktoré sa v autoimunitných indikáciách ordinovalo len u pacientov s ťažkými zneschopňujúcimi reumatoidnými artritídami a ťažkými formami psoriáz. 6-merkaptopurín má celý rad závažných nežiaducich účinkov. U mladej pacientky po ordinácii 6-merkaptopurínu vznikol útlm kostnej drene, pancytopenia, superinfekcie, sepsa, myastenická kríza, hepatálne zlyhanie, pacientka exitovala. Tento tragický prípad vyvolal v USA mimoriadnu pozornosť. Súdny proces, ktorý posudzoval množstvo legislatívnych aspektov, najmä právne a medicínsko-etické posudzovanie zodpovednosti za profesionálne nesprávny lekárske postup, trval až do roku 1973⁽²⁹⁾. V tomto období v USA v liečbe MG dominovala kortikoterapia v rôznych dávkach a schémach podávania, vrátane vysokých dávok a dlhodobého podávania s výskytom nežiaducich účinkov^(10,11,13,29).

V 70. rokoch 20. storočia sa imunosupresívne prípravky, predovšetkým azatioprin, začali úspešne používať v západnej Európe, najmä azatioprin v Nemecku, Holandsku, Švédsku a Nórsku^(18,19,24,28,30,31,32,33,36). Nežiaduca situácia v USA viedla k snahám o vytvorenie nových účinných liekov na liečbu pacientov s MG.

Mykofenolát mofetil (MMF). V r. 2001 bola publikovaná štúdia vyzdvihujúca jeho imunosupresívny účinok a priaznivý bezpečnostný profil⁽⁴⁶⁾. V klinickej praxi sa však skoro potvrdil len mierny imunosupresívny účinok MMF a zistili sa aj jeho nežiaduce účinky. Okrem cyklofosfamidu je MMF jediným ďalším imunosupresívnym prípravkom s teratogénnym účinkom. Neskoršie analýzy štúdie MMF z r. 2001 zistili aj metodologické pochybenia^(47,48). V medzinárodnej randomizovanej štúdiu sa nepotvrdila významnejšia účinnosť MMF v liečbe MG⁽⁴⁹⁾. Uvedené zistenia a slabá účinnosť MMF boli publikačne kritizované v editoriále významného neurologického časopisu⁽⁵⁰⁾. V USA sa používajú rovnaké imunosupresívne prípravky ako v Európe, liekom prvej línie je azatioprin.

Tacrolimus je inhibítor kalcineurínu. Pôsobí supresívne na T-bunkovú aktivitu a proliferáciu, podobným mechanizmom ako cyklosporín blokuje transkripciu cytokínových génov, vrátane IL-2^(50,51). Má dobrý imunosupresívny účinok s pomerne rýchlym nástupom, klinické zlepšenie MG nastáva do 1 mesiaca. Niektoré štúdie poukazujú, že tacrolimus pri súčasnom podávaní kortikosteroidov nemá steroid šetriaci účinok⁽⁵²⁾. Pri užívaní tacrolimu sa vyskytujú nežiaduce účinky – hyperglykémia, hypomagneziémia, arteriálna hypertenzia, bolesti hlavy, tremor, nauzea a hnačky^(18,24). Tacrolimus sa používa predovšetkým v Japonsku a Číne. V Európe sa ordinuje zriedkavo. Na Slovensku s tacrolimom nemáme žiadne skúsenosti.

Metotrexát je antagonist kyseliny listovej, jeho imunosupresívny účinok je najmä v dôsledku inhibície dihydrofolát reduktázy a rezultuje do zvýšenej apoptózy T buniek. Metotrexát má pri MG nevýrazný imunosupresívny efekt a nemá steroid šetriaci účinok^(53,54). K vedľajším účinkom methotrexátu patria hepatotoxicita (10-40 %), pľúcna fibróza, cytopénia, renálna insuficiencia, ulcerácie sliznice ústnej dutiny. Na Slovensku sme metotrexát neordinovali u žiadneho pacienta s MG pre slabý imunosupresívny účinok a pre výskyt nežiaducich účinkov.

Kortikosteroidy/prednizón a imunosupresívne prípravky majú významnú úlohu v liečbe a prognóze pacientov s ťažkými formami MG. V **tabuľke 5** sú uvedené základné princípy pre účinnú liečbu ťažkých AChR a MuSK pozitívnych MG, ktoré sú rozhodujúce pre priaznivú prognózu pacientov^(4,21,18,23,24,56). Na prognózu MG negatívne pôsobia viaceré faktory, najzávažnejšie sú uvedené v **tabuľke 6**.

Intervenčná imunoterapia

Plazmaferéza predstavuje len symptomatickú liečbu, ktorá eliminuje cirkulujúce autoprotílátky spôsobujúce MG^(54,55). Nemá však žiadny vplyv na autoimunitné procesy a produkciu autoprotílátok. Účinok plazmaferézy trvá len niekoľko dní. Plazmaferéza má vyššie riziko komplikácií, najmä u starších jedincov. U detí s MG je jednoznačne preferovaný IVIG. Plazmaferéza je vysoko riziková u myastenikov so zápalovými komplikáciami, absolútne je kontraindikovaná pri MG komplikovanej sepsou. Plazmaferéza má negatívny účinok aj v eliminácii liekov, vrátane širokospektrálnych antibiotík.

Intravenózne imunoglobulín. Mechanizmus IVIG-u je pleiotropný, veľmi široký a komplexný^(4,18,19,20,21,24,54,55,56). Tieto

Tabuľka 5. Základné princípy optimálnej liečby myastenie gravis

1. Včasné určenie správnej diagnózy MG
2. Okamžitá ordinácia kombinovanej imunosupresívnej liečby prednizón a AZA alebo CSA v dostatočne účinných dávkach
3. Pri ťažkých akútnych generalizovaných formách MG, pri hroziacej myastenickej s bulbárnou a respiračnou insuficienciou je súčasne indikovaná kúra IVIG

Tabuľka 6. Nepriaznivé vplyvy na prognózu myastenie gravis

Neskoré určenie správnej diagnózy MG • oddiali ordináciu účinnej imunoterapie
S dĺžkou trvania neliečenej MG • zväčšuje sa rozsah ireverzibilných zmien na postsynaptickej platničke • významne sa redukuje prirodzená schopnosť regenerácie AChR a tým klesá ich počet
Dlhodobó nediagnostikované, neliečené alebo zle liečené MG • majú významne horšiu prognózu • nižšiu účinnosť kortikoterapie a imunosupresívnej liečby • vyšší výskyt foriem MG rezistentných na liečbu

Tabuľka 7. Hlavné mechanizmy účinkov IVIG-u pri myastenii gravis

<ul style="list-style-type: none"> • účinok na populáciu B-lymfocytov a inhibícia produkcie autoprotílátok • modulácia T-celulárnych funkcií • účinok na komplementový systém • redukcia komplementom sprostredkovaného tkaninového poškodenia • účinok na bunkovú migráciu a adhéziu • blokáda a modulácia Fc receptorov na makrofágoch • modulácia cytokínov

vlastnosti IVIG-u vysvetľujú, prečo je účinný pri autoimunitných ochoreniach s veľmi rozdielnym uplatňovaním celulárnych a humorálnych mechanizmov v ich patogenéze. Napríklad, myastenia gravis je prototypom autoimunitného protílátkami sprostredkovaného ochorenia, pokiaľ polymyozitída je prototypom T-bunkami sprostredkovaného autoimunitného ochorenia. Heterogénne pleiotropné účinky sa uplatňujú na rôznych úrovniach imunitného systému, uvedené sú v **tabuľke 7**. IVIG má výrazné výhody oproti plazmaferéze^(4,18,54,55,56). IVIG predstavuje patogenetickú liečbu, ktorá pôsobí na autoimunitný proces a inhibuje produkciu autoprotílátok. Imunopatogenetický účinok IVIG-u trvá 4-6 týždňov. Zavedenie IVIG-u do liečby myastenických kríz znamenalo zásadný prelom v prognóze pacientov. *Liečba myastenickej krízy vyžaduje špecializovaného neurologa, ktorý riadi kombinovanú imunosupresívnu liečbu a intervenčnú imunoterapiu, v úzkej spolupráci so špecializovanými činnosťami odborníka intenzivistickej medicíny.* Pred érou IS liečby bola letalita MG > 50 %. V súčasnosti pri včasnom určení diagnózy MG, účinnej kombinovanej IS liečbe, intervenčnej imunoterapii a špecializovanej intenzivistickej liečbe je letalita pri MG ako príčine úmrtia nulová.

Záver

Autoprotílátky voči AChR spôsobujú priamo ich štruktúrnu a funkčnú degradáciu (**obrázok 1**). Autoprotílátky proti MuSK, LRP4 a agrínu narušujú signálnu cestu, ktorej intaktnosť je nevyhnutná k vytváraniu typickej štruktúry postsynaptickej

platničky s dostatočným počtom funkčných AChR. K zlyhaniu neuromuskulárnej transmisie a ku klinicky manifestným príznakom MG dôjde až vtedy, ak je štrukturálne a/alebo funkčne alterovaných $\geq 70\%$ AChR. Neuromuskulárna transmisia má totiž vysokú bezpečnostnú rezervu – tzv. „safety factor“^(2,3,21). To znamená, že u zdravého jedinca jeden nervový impulz uvoľní z presynaptických motorických zakončení také množstvo molekúl acetylcholínu, ktoré po vstupe do interakcie s postsynaptickými AChR vyvolajú 4-krát vyšší počet interakcií, ako je potrebné pre vyvolanie akčného potenciálu, následne svalovej kontrakcie a svalového pohybu^(3,21). Preto MG prebieha rôzne dlho latentne v závislosti od intenzity a rozvoja autoimunitných procesov. Okrem toho majú acetylcholínové receptory u zdravých jedincov schopnosť kontinuálnej fyziologickej degradácie a regenerácie receptorov^(2,3,21). Vysoká bezpečnostná rezerva neuromuskulárnej transmisie a spontánna schopnosť regenerácie zdravých, resp. nepoškodených AChR predstavujú priaznivé okolnosti pre liečbu MG. U včas diagnostikovaných foriem MG, imunosupresívna liečba dokáže potlačiť autoimunitný proces natoľko, že prirodzené regeneračné procesy zvýšia počet funkčných AChR nad kritickú hranicu 40% z celkového počtu 30-40 miliónov AChR na normálnej postsynaptickej platničke. Existencia bezpečnostnej rezervy neuromuskulárneho prenosu umožní, že počet interakcií medzi uvoľnenými molekulami z presynaptických zakončení vstúpi do interakcie s dostatočným

počtom funkčných AChR na postsynaptickej platničke. Znamená to zlepšenie neuromuskulárnej transmisie, ktoré sa klinicky prejaví zlepšením a neskôr úplnou úpravou príznakov MG. Dlhodobá alebo trvalá imunosupresívna liečba dokáže u 90% pacientov s MG zabezpečiť výrazné klinické zlepšenie, farmakologickú remisiu a u viacerých pacientov klinickú remisiu s vysadením udržiavacej imunosupresívnej liečby. Asi 10% pacientov si vyžaduje komplexnejší prístup vzhľadom na závažnosť ich myasténie gravis, pričom je možné použiť novú inovatívnu liečbu, ktorá poskytne pacientom vysokú účinnosť, rýchly nástup účinku a bezpečnosť. V súčasnosti je z dlhodobého hľadiska pre prognózu pacientov s MG rozhodujúce dodržiavať základné princípy adekvátnej liečby MG (**tabuľka 5**) a zabraňovať všetkým vplyvom zhoršujúcim prognózu pacientov s MG (**tabuľka 6**). Perspektívne možnosti v liečbe myasténie gravis aktuálne predstavujú inhibítory komplementu – eculizumab, na B-bunky zameraná liečba – iscalimab a antagonisty neonatálnych Fc receptorov – efgartigimod^(57,58,59).

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB,
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov,
Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180: 871-872.
- Keesay J. The most vulnerable synapse: historic aspects of neuromuscular junction disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 91. Neuromuscular junction disorders. Ed. A. G. Engel, Elsevier. Edinburgh 2008: 1-26.
- Slater CR. Reliability of neuromuscular transmission and how it is maintained. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 91. Neuromuscular junction disorders. Ed. A.G.Engel, Elsevier. Edinburgh 2008: 27-102.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-1036.
- Špalek P, Martinka I, Kečkeš Š. Naše skúsenosti s myasténiou gravis s autoprotilátkami proti MuSK. *Neurol Praxi* 2021; 22: 96-102.
- Pevzner A, Schoser B, Peters K et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259: 427-435.
- Gasperi C, Melms A, Schoser B et al. Anti-agrin antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014; 82: 1976-1983.
- Dalby A, Kjaer M, De Fine Olivarius B. Continuous treatment of myasthenia gravis with Prednisone. *Lancet* 1, 1971; 7699: 597-598.
- Jenkins RB. Treatment of myasthenia gravis with Prednisone. *Lancet* 1972; 1: 765-767.
- Warmolts R, Engel WK. Benefit from alternate-day Prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972; 285: 17-19.
- Seybold MR, Drachman DB. Gradually increasing dose of prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1974; 290: 81-84.
- Oosterhuis HJGH. Erfahrungen mit Glukokortikoiden. V: *Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse*. George Thieme Verlag. Stuttgart 1977: 103-108.
- Brunner NG, Berger CHL, Namba Z et al. Corticotropin and corticosteroids in generalized myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 577-595.
- Špalek P, Lisý L. Naše skúsenosti s liečbou myasténie gravis. V: *Souhrny přednášek 12. Čsl neurologický sjezd*. Brno 1980: 55.
- Špalek P, Lisý L. Myasthenia gravis – liečba Prednizonom. *Čs Neurol Neurochir* 1982; 45/60: 418-424. ISSN 1210-7859.
- Špalek P. Myasténia gravis a týmus. V: *Princípy chirurgie Eds. Haruštiak S, Kothaj P, Pechan J, Vajó J, Siman J. S. Bratislava, Slovak Academic Press* 2010: 679-686.
- Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach. *Neurol praxi* 2011; 12: 384-388.
- Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews* 2021; 20. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102712>.
- Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven K et al. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med* 2022; 11, 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
- Pitňa J. a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu. Maxdorf, Jesenius, Praha 2010: 1-377.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
- Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Diagnostika a liečba paraneoplastickej myasténie gravis asociovanej s tymómom. *Neurologia* 2010; 5: 79-85.
- Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nature Clin Pract Neurol* 2008; 4: 317-327.
- Wiendl H., Meisel A. et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien
- Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia Gravis. In: *Myasthenia gravis an related disorders*. Humana Press, Ed. H.J. Kaminski New York 2019: 157-183.
- Schneider-Gold Ch, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Dis* 2021; 14: 1-12.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87: 419-425.
- Mertens HG, Balzereit F, Leiper M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969; 2: 321-339.
- Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980; 43: 644-659.
- Mertens HG, Hertel G, Reuther O et al.: Effect of immunosuppressive drug (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 691-699.
- Balzereit F. Erfahrungen mit Azathioprintherapie. V: *Myasthenia gravis und andere Störungengender neuromukulären Synapse*. Stuttgart, George Thieme Verlag 1977: 272-275.
- Matell G, Wedlund JE, Osterman PO et al. Effects of long-term azathioprine on the course of myasthenia gravis. V: *Myasthenia gravis – pathogenesis and treatment*. Univ Tokyo Press 1981: 373-382.
- Fonseca, Havard CW. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. *Postgrad Med J* 1990, 66: 102-105.
- Hohlfeld R, Michels M, Heininger K et al.: Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 1988; 38: 258-261.
- Spalek P, Lisý L. Long-term immunosuppressive therapy in 134 myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci* 1990; 98 (Suppl. 4): 415-416.
- Kuks JB, Djoatmodjo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis. Observation in 41 patients and a review of literature. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 423-431.
- Jack KJ, Koopman JW, Hulley D et al. A review of azathioprine-associated hepatotoxicity and myelosuppression in myasthenia gravis. *J Clin Neuromus Dis* 2016; 18: 12-20.
- Urmínska I, Špalek P, Oros M, Pisonova K, Martinka I. Myasthenia gravis, pregnancy, puerperium, transient neonatal myasthenia and arthrogryposis multiplex congenita in Slovakia (1978-2012). *J Neurol* 2013; 260 (Suppl 1): 112-113.

39. Tindal RS, Rollins JA, Phillips JT et al. Preliminary results of double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; 316: 719-724.
40. Tindal RS, Phillips JT, Rollins JA et al. A clinical trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 539-551.
41. Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 1997; 244: 542-547.
42. Horáková M, Vohánka S. Úskalí dávkování azathioprinu a cyklosporinu v terapii myastenie. *Neurol praxi* 2017; 18: 309-313.
43. Špalek P. Long-term immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. Abstracts: Joint Meeting of Neurology. Prague 1986: 128-129.
44. Špalek P. Myasthenia gravis. Register a epidemiológia na Slovensku. Diagnostický význam stapediovej reflexometrie. Analýza účinnosti imunologickej foriem liečby. Kandidátska dizertačná práca. LF UK Bratislava 1983: 1-143.
45. Perez MG, Buot WL, Mercado-Danguilab C et al.: Stable remission in myasthenia gravis. *Neurology* 1981; 31: 32-37.
46. Chaudry V, Cornblath, Griffin JW et al. Mycophenolate mofetil: a safe promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 56: 94-96.
47. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001; 56: 97-99.
48. Sanders DB, Hurt HJ, Mantegazza R. et al. An international, phase III, trial of mycophenolate mofetil in myasthenia. *Neurology* 2008; 71: 400-406.
49. Muscle Study Group: A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 394-399.
50. Hirano M. Two strikes against mycophenolate mofetil therapy for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 57-59.
51. Bi Z, Cao Y, Liu Ch et al. Remission and relapses of myasthenia gravis on long-term tacrolimus: a retrospective cross-sectional study of a Chinese cohort. *Ther Adv Chronic Dis* 2022, Vol. 13: 1-13.
52. Yoakikawa H, Kiuchi T, Saida T et al. Randomised, double blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 970-977.
53. Pasnoor M, He J, Herbelin L et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2015; 87: 57-64.
54. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87: 419-425.
55. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia* 2018; 13: 53-58.
56. Arsura EL, Bick A, Brunner NG. High-dose intravenous immunoglobulin in management of myasthenia gravis. *Arch Int Med* 1986; 146: 1365-1368.
57. Martinka I. Eculizumab – možnosti jeho využitia pri AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných myasténiach. *Neurológia* 2022; 17: 15-20.
58. Huda R. New Approaches to Targeting B Cells fo Myasthenia Gravis Therapy. *Front Immunol* 2020; 11: 249. doi: 10.3389/fimmu.2020.00240
59. Howard Jr JF, Brill V, Vu T 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: 526-536.

*Článok podporený spoločnosťou
Medison Pharma SK-MG-004-03/2023.*