

Novinky v léčbě myasthenia gravis

MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

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

Myasthenia gravis (MG) je vzácné autoimunitní onemocnění charakterizované svalovou slabostí a unavitelností. Vedle dosud užívané, nespecificky působící imunomodulující léčby, se v posledních letech výrazně rozšířil okruh další možné, již specificky působící imunoterapie. Řadíme sem inhibitory C5 složky komplementu, blokátory neonatálního Fc receptoru, léky způsobující depleci B a T lymfocytů a další. Velkou výhodou těchto léčivých přípravků je rychlejší efekt a výrazně menší výskyt nežádoucích účinků. Výraznou limitací jejich použití v běžné klinické praxi může být jejich předpokládaná vysoká cena.

Klíčová slova: generalizovaná myasthenia gravis, blokátory neonatálních Fc receptorů, inhibitory komplementu, deplece B buněk, geneticky modifikované T lymfocyty.

Novel treatment for myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease characterized by muscle weakness and fatigue. In addition to the currently used non-specifically acting immunomodulating treatment, new specific immunotherapeutics has significantly expanded in recent years. This includes inhibitors of the C5 complement protein, blockers of the neonatal Fc receptor, drugs that cause depletion of B and T lymphocytes and others. The great advantage of all these medicinal products is a faster effect and a significantly lower incidence of side effects. A significant limitation of their use in normal clinical practice may be their expected high price.

Key words: generalized myasthenia gravis, blockers of neonatal Fc receptors, complement inhibitors, B cell depleting agents, genetically modifying T cells.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je vzácné, protilátkami zprostředkované autoimunitní onemocnění. Za určitých podmínek dochází k nadměrné aktivaci CD4⁺ T lymfocytů, zvýšené tvorbě cytokinů, a poté k proliferaci a diferenciaci B lymfocytů v plazmablasty a plazmatické buňky. Ty pak produkují patologické autoprotiátky, které blokují nervosvalový přenos a způsobují svalovou slabost a zvýšenou unavitelnost.

U většiny pacientů jsou to protiátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR Ab +) a patří zejména do podtřídy imunoglobulinů IgG1 a IgG3. Po vazbě AChR Ab na receptor dochází k aktivaci komplementové kaskády. Rozštěpený C5b s dalšími aktivovanými pro-

teiny komplementového systému C6-9 vytvoří tzv. membránu atakující komplex (MAC, membrane attack complex). Působením MAC dochází ke strukturálním změnám nervosvalové (NS) ploténky (Menon et Bril, 2022). Malé procento pacientů má diagnostikované pozitivní protiátky proti MuSK (MuSK Ab +, „muscle specific“ tyrozin kináze) a LRP4 (lipoprotein – „related“ proteinu 4). U LRP4 Ab jsou IgG a imunopatogeneze shodné jako u AChR Ab pozitivních. MuSK protiátky jsou zejména podtřídy IgG4 a po navázání neaktivují komplement. Blokádou MuSK je ovlivněna interakce postsynaptických proteinů, tím se naruší shlukování (clustering) acetylcholinového receptoru a selže NS přenos postsynapticky (Menon

et Bril, 2022; Beecher et al., 2019). U zbylých, séronegativních, pacientů protiátky dostupnými metodami nedetekujeme.

V současné době řadíme mezi základní terapeutické postupy režimová opatření a symptomatické podávání inhibitorů cholinesterázy. K ovlivnění imunopatogeneze se nasazují glukokortikoidy a nesteroidní imunosupresiva, a v indikovaných případech intravenózní imunoglobuliny, plazmaferéza a thymektomie. Vedle dosud užívané terapie se v posledních letech výrazně zvýšil výzkum nových léků. Tyto léčivé přípravky již pak cíleně působí na konkrétní místo v imunopatogenezi MG (Obr. 1) (Alabbad et al., 2020). Nejznámější jsou hlavně inhibitory C5 složky komple-



MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze
michaela.tyblova@vfn.cz

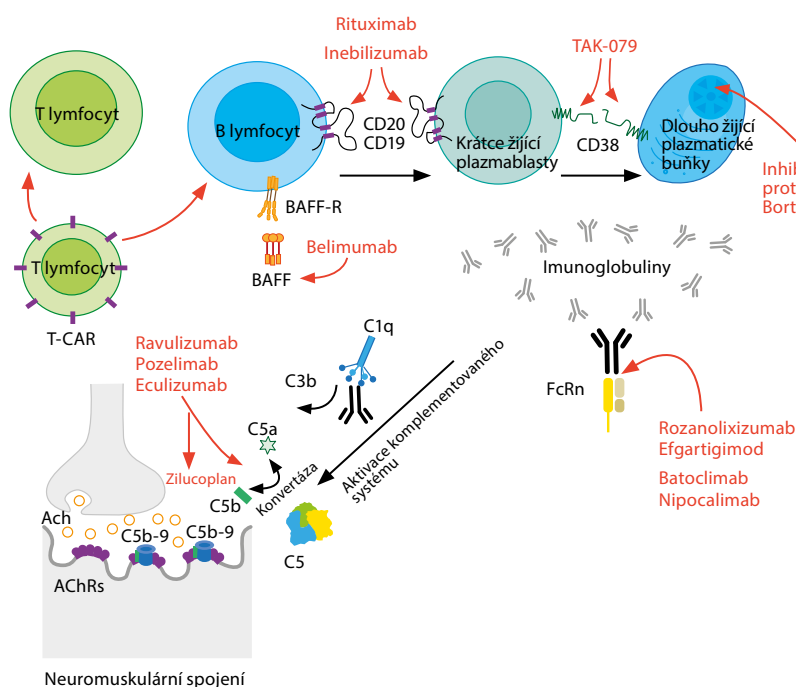
Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):286-292

Článek přijat redakcí: 6. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2023

Obr. 1. Mechanismus účinku vybrané biologické léčby (upraveno podle Alabbad, Sawсан et al., 2022). Jednotlivé mechanismy popsané zleva doprava a od horního řádku:

1. T CAR: geneticky modifikované T lymfocyty jsou vybaveny speciálními receptory na povrchu, ty jim umožní vyhledat příslušnou buňku (nádorová nebo lymfocyt) mající na svém povrchu cílový antigen a podílí se na její destrukci.
2. Zablokováním BAFF monoklonální protilátkou, nedojde k navázání na receptor a snižuje se tím aktivace proliferace a diferenciacie B lymfocytů a tedy schopnost přežít B lymfocytů.
3. Zablokováním molekuly CD 20 nebo CD19 monoklonálními protilátkami dochází k navození apoptózy a depleci B lymfocytů.
4. Zablokování molekuly CD 38 dochází k apoptóze a lýze plazmatických buněk.
5. Inhibitor proteozomu narušuje homeostázu plazmatické buňky hromaděním proteinu, což vede k apoptóze.
6. Inhibitory komplementu blokují rozštěpení C složky komplementu, což zabrání tvorbě komplexu C5b-9 (také nazývaný MAC – membrane attack complex) a tím je snížena destrukce nervosvalové ploténky.
7. Blokátory FcRn neumožní navázat IgG na FcRn, ty tím nejsou chráněny proti lýze a dochází ke snížení imunoglobulinů v krvi.



Vysvětlení zkratk: Ach – acetylcholin; AChR acetylcholinový receptor; C – komplement, C5b-9 – složky terminálního komplementu; FcRn – neonatální Fc receptor; BAFF – „B cell activating factor of the TNF family“; T-CAR – chimerický antigenní receptor T lymfocytů; CD – „cluster of differentiation“

mentu a neonatálního Fc receptoru (FcRn, krystalizovatelný fragment neonatálního receptoru), patří sem i léčiva působící na úrovni B a T lymfocytů a některých cytokinů. Velkou výhodou je rychlý efekt a menší výskyt nežádoucích účinků v porovnání s klasickou imunosupresí. Výraznou limitací jejich použití v běžné klinické praxi může být předpokládaná vysoká cena.

Cílovou skupinou pro studie bývají pacienti s generalizovanou formou myasthenia gravis (gMG), kteří na chronické imunosupresivní medikaci mají subjektivní i objektivní myasthenické příznaky a nedosáhli alespoň minimální manifestace (MM). Nejedná se o pacienty s vysokou aktivitou choroby (v myasthenické krizi nebo v relapsu).

Pacienty nejhůře odpovídající na současnou léčbu označujeme jako refrakterní, je jich kolem 5–15 %. Většinou je podmínkou, že na kombinované imunosupresi (glukokortikoidy

a druhé imunosupresivum (IS)) přetrvávají myasthenické příznaky nebo zůstávají výrazné vedlejší účinky léčby (Narayanaswami et al., 2021). Jiní autoři kladou důraz na MG-ADL (activities of daily living/škála denních aktivit) ≥ 6 . Při opakovaném podávání IVIG nebo plazmaferézy ale může být vyzkoušeno jen jedno IS (Harris et al., 2020).

AChR Ab pozitivní pacienti bývají zařazeni vždy. U MuSK Ab pozitivních nelze použít inhibitory komplementu, protože aktivace komplementového systému se nepodílí na jejich patofyziologii. Séronegativní pacienti mohou vstoupit do studie jen vzácně (Tab. 1) a např. u efgartigimodu není indikace na tuto skupinu rozšířena, i když se studie účastnili.

Většina studií s novými léčivými přípravky mívá poměrně jednotná vstupní kritéria. Jedná se o pacienty s gMG a MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

II–IV, tedy s lehkou až těžkou generalizovanou formou, kdy buď dominuje slabost končetinového a trupového svalstva (IIa–IVa) nebo bulbárního (IIb–IVb) (Jaretzki et al., 2000). Většinou se dominantně sleduje pokles QMGs (kvantifikované myasthenia gravis skóre) (Tab. 2) a MG-ADL (Tab. 3).

Studijní medikace bývá přidávána k chronické terapii ve stabilní dávce, např. dávka glukokortikoidů musí být stejná více jak 4 týdny, u imunosupresiv 3–6 měsíců apod.

Zdále ne ve všech studiích se ale jednalo o refrakterní MG pacienty (Menon et al., 2020; Howard et al., 2017). První schválený blokátor C5 složky komplementu, ekulizumab (Soliris), je právě na podkladě studií indikován u refrakterní gMG s pozitivitou AChR Ab. První schválený inhibitor FcRn – efgartigimod (Vyvgart) je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých AChR Ab + pacientů s gMG (přehledy.sukl.cz).

Inhibitory C5 složky komplementu

Cílem léčby je zabránit rozštěpení proteinu C5 konvertázou na C5a a C5b, a tím zablokovat formování MAC, které vede k destrukci nervosvalové ploténky. Touto inhibicí se dále sníží míra zánětu potencovaná solubilní C5a složkou komplementu (Tannemaat et Verschuuren, 2020). Ekulizumab a ravulizumab se podávají intravenózně, zilucoplan se užívá subkutánně. U pacientů na této léčbě je zvýšené riziko výskytu meningitidy způsobené *Neisseria meningitidis*, proto je nutné očkování nejpozději 14 dní před zahájením léčby. Používají se oba typy vakcín, jak proti B kmenům (nejčastěji Bexsero), tak proti kmenům A, C, W-135 a Y (nejčastěji Nimenrix). Mezi běžné nežádoucí účinky patří bolesti hlavy a nazofaryngitida.

Ekulizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu. Je již více jak 10 let používán pro paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH) a atypický hemolytický uremický syndrom (AHUS). Od roku 2017 je schválená pro refrakterní formu MG na podkladě výsledků studie REGAIN. Vedle zlepšených hodnot MG-ADL, QMGs a dalších testů oproti placebo (Howard et al., 2017) bylo možné po přechodu

Tab.1. Skupiny léčivých přípravků dle mechanismu účinku (<https://clinicaltrials.gov>)

Cílová molekula	Léková skupina	Aplikace	Intervaly aplikace	Vztah k protilátkám	Fáze studie
Inhibitory C5 složky komplementu	Ekulizumab <i>Alexion Astra Zeneca</i>	IV	2 týdny	AChR +	Dokončeno
	Ravulizumab <i>Alexion Astra Zeneca</i>	IV	8 týdnů	AChR +	Dokončeno
	Zilucoplan <i>UCB</i>	SC	Denně	AChR +	Dokončeno
	Cemdisiran/pozelimab <i>Regeneron Pharmaceutical</i>	SC	Nezjištěno	AChR +, LRP4 +	Fáze III NCT05070858
Inhibitory FcRn	Efgartigimod <i>Argenx</i>	IV, SC	1× týdně 4 týdny	AChR + (ve studii byli i MuSK +, AChR-)	Dokončena
	Rozanolizumab <i>UCB</i>	SC	1× týdně 6 týdnů	AChR +, MuSK + (ve studii i AChR-)	Dokončena
	Nipocalimab <i>Janssen Research</i>	IV	2 týdny	AChR +, MuSK +, AChR -	Fáze III NCT05265273
	Batoclimab <i>Harbour BioMed, Immunovant</i>	SC	1–2 týdny	AChR +	Fáze III NCT05403541
B lymfocyty	Inebilizumab <i>Horizon herapeutics/ Viela Bio</i>	IV	1., 15. den, à 6 měsíců	AChR+, MuSK+	Fáze III NCT04524273
	Rituximab <i>Sponzor Policlinico universitario Agostino Gemelli</i>	IV	6 měsíců	AChR+	Fáze III NCT05868837
	Mezagitamab (TAK-079) <i>Takeda Pharmaceutical</i>	IV, SC	Nezjištěno	AChR+, MuSK+	Fáze II NCT04159805
T lymfocyty	Descartes-08 (BCMA CART) <i>Cartesian Therapeutics</i>	IV	Nezjištěno	Všichni s gMG	Fáze II NCT04146051
	MuSK-CAART <i>Caballeta Bio</i>	IV	Nezjištěno	MuSK+	Fáze II NCT05451212
IL- 6	Satralizumab <i>Hoffmann-La Roche</i>	SC	0, 2, 4 týdny, à 4 týdny	AChR +, MuSK +, LRP4 +	Fáze III NCT04963270
	Tocilizumab <i>Hoffmann-La Roche sponsored Tang-Du Hospital</i>	IV	0, 1, 5, 9, 13, à 4 týdny	AChR +	Fáze III NCT05067348

IV – intravenózně, SC – subkutánně; IL-6 – interleukin 6; FcRn – neonatální Fc receptor. Pro větší přehlednost v tabulce použito zkrácení protilátek na: AChR+ (pozitivní protilátky pro acetylcholinovému receptoru); AChR- (negativní protilátky proti AChR, ale i proti MuSK!); LRP4+ (pozitivní protilátky proti LRP4); MuSK+ (pozitivní protilátky proti MuSK)

do otevřené části studie zredukovat imunosupresivní léčbu (Murai et al., 2019). Dávkování se zahajuje podáním 900 mg čtyři týdny po sobě, a poté se pokračuje 1 200 mg à 2 týdny.

Ravulizumab je humanizovaná protilátka proti C5 komplementu, která se liší od ekulizumabu úpravou Fc oblasti. Touto změnou se prodlužuje nejen jeho možnost recyklace, ale také dochází k větší afinitě k C5, tím pádem je rychleji a déle redukován C5 protein (McKeage, 2019). Schvalovací proces příslušných autorit se již dokončuje. Dávkování je dle tří váhových kategorií. U váhy ≥ 40 až 60 kg je nasycovací dávka 2 400 mg 0. a 14. den, poté se podává 3 000 mg po 8 týdnech. Pacienti mezi ≥ 60 až < 100 kg mají nasycovací dávku 2 700 mg a chronickou 3 300 mg. Pacienti vážící

≥ 100 kg dostanou vstupně 3 000 mg, a chronicky 3 600 mg.

Také **zilucoplan** má dokončenou fázi III studie RAISE a finišuje schvalování. Je to syntetický peptid, který brání štěpení C5 proteinu a blokuje C5b. Aplikován je v denní subkutánní dávce 0,3 m/kg/den. Také u něj nebyl hlášen žádný závažný nežádoucí účinek (Ndegwa et Mierzwinski-Urban, 2022; Howard et al., 2023).

Čtvrtým léčivem snižujícím aktivitu C5 složky komplementu je kombinace **cemdisiranu a pozelimabu**. Pozelimab je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu. Cemdisiran je N-acetylglaktosamin konjugovaný s RNAi (i = interference), což doslova znamená rušení ribonukleové kyseliny. Dochází k regulaci transkripce a vnitrobuněčné exprese genu ve

smyslu ztráty funkce nebo snížení aktivity genu. Jeho působením tedy dochází k útlumu produkce komplementu hepatocyty (Devalaraja-Narashimha et al., 2022).

Alexion zkoumá ještě subkutánní formu inhibitoru C5 složky komplementu (gefurulimab, fáze III) a dále inhibitor faktoru D v orální formě (vemcorpan, fáze II). Také probíhají studie s ekulizumabem a ravulizumabem u dětí starších 7 let.

Blokátory neonatálních Fc receptorů

Cílem je zablokování Fc receptoru, a tím snížení koncentrace imunoglobulinů IgG včetně autoprotilátek. Imunoglobuliny IgG jsou vazbou na neonatální Fc receptor chráněny proti degradaci. Bez vazby na neonatální Fc

INZERCE

Tab. 2. QMGs – kvantifikované myastenické skóre (upraveno dle Horáková M., Voháňka S., 2017)

Diplopie při laterálním pohledu (sec)	≥ 60	10–59	1–9	Spontánní
Ptóza při pohledu vzhůru (sec)	≥ 60	10–59	1–9	Spontánní
Mimické svaly	Normální uzavěr víčka	Úplná slabost proti odporu	Úplná slabost bez odporu	Lagofthalmus
Polykání vody	Normální	Minimální zakuckávání	Regurgitace tekutin nosem	Nemožnost polykání
Artikulace při počítání od 1 do 50 (začátek dysartrie)	Normální artikulace přes 50	Dysartrie mezi 30–39	Dysartrie mezi 10–29	Dysartrie do 9
Abdukce pravé paže (sec)	≥ 240	90–239	10–89	0–9
Abdukce levé paže (sec)	≥ 240	90–239	10–89	0–9
Vitální kapacita (%)	≥ 80	65–79	50–64	< 50
Sevření pravé ruky (kV)				
Muži	≥ 35	15–34	5–14	0–4
Ženy	≥ 30	10–29	5–9	0–4
Sevření levé ruky (kV)				
Muži	≥ 35	15–34	5–14	0–4
Ženy	≥ 25	10–24	5–9	0–4
Elevace hlavy vleže 45 stupňů (sec)	≥ 120	30–119	1–29	0
Šikmý bérec vpravo 45 stupňů (sec)	≥ 100	30–99	1–29	0
Šikmý bérec vpravo 45 stupňů (sec)	≥ 100	30–99	1–29	0
Body	0	1	2	3

Tab. 3. Škála denních aktivit – MG-ADL (upraveno dle Horáková M., Voháňka S., 2017)

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	Námažová 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
Dvojitě vidění	Žádné	Ano, ale ne denně	Denně, ale ne trvale	Trvale
Pokles víčka	Žádné	Ano, ale ne denně	Denně, ale ne trvale	Trvale
Body	0	1	2	3

receptor jsou v průběhu recyklace IgG zvýšeny transportovány do endoteliálních buněk, přes časné endozomy přesunuty do lysozomů a degradovány (Alhaidar et al., 2022). Efgartigimod je IgG1 Fc fragment, přirozený ligand, který má zvýšenou afinitu k neonatálnímu Fc receptoru, další inhibitory jsou monoklonální protilátky. Batoclimab a rozanolixizumab jsou podávány subkutánně, efgartigimod lze aplikovat oběma způsoby, nipocalimab intravenózně. Liší se v schematech dávkování, podávají se opakovaně. Neobjevily se zatím žádné závažné nežádoucí účinky. Nejčastěji se jednalo o bolesti hlavy a záněty horních cest dýchacích nebo bolesti hlavy. FcRn váže stejně i albumin, který se podílí na regulaci transportu cholesterolu. U žádného z léčiv zatím k významným změnám koncentrací albuminu a cholesterolu nedošlo

až na batoclimab, kde ve studii pro endokrinní orbitopatie byly významně zvýšeny koncentrace cholesterolu, pravděpodobně u vyšších dávek léku (Ward et al., 2022).

Efgartigimod je Fc fragment a již je schválen pro AChR Ab pozitivní pacienty s gMG. Ve studii ADAPT byl prokázán efekt léčiva a pokles ADL o ≥ 2 body u 75 % léčených efgartigimodem oproti jen 25 % léčených placebem (Ndegwa et al. Mierzewski-Urban, 2022). Lze očekávat rychlý nástup účinku, a to již v prvních dvou týdnech. Doporučené dávkování je 10 mg/kg/den, jen u pacientů s váhou > 120 kg se již podává jednotně 1 200 mg. Studii absolvovali také séronegativní pacienti s podobnými výsledky jako u AChR Ab pozitivních, bohužel soubor pacientů nebyl dostatečně velký pro možné statistické

zhodnocení. Navíc izolovaně u MG-ADL, kde se jedná o subjektivní hodnocení, došlo k výraznějšímu placebo efektu. Pokles ADL ≥ 2 byl u placebo skupiny 63,3 % a u efgartigimodem léčených pacientů 68,4 % (Howard et al., 2021). Na vyhodnocení tohoto překvapivého výsledku se zatím čeká až po zveřejnění "open label" části studie, ale lze předpokládat větší očekávání seronegativních pacientů od nové možnosti léčby.

Studie s **Rozanolixizumabem** MycarinG fáze III je také již ukončena. Byl prokázán efekt u obou podávaných dávek 7 i 10 mg/kg/den, a to u AChR i MuSK Ab+ pacientů. Lék byl dobře tolerován (Bril et al., 2021; Bril et al., 2023). Také se dokončuje proces schvalování. Dávkování pravděpodobně bude 7 mg/kg/den, aplikuje se subkutánně pumpou.

Placebem kontrolované myastenické studie s **nipocalimabem** a **batoclimabem** fáze III ještě probíhají. Existují data, která by mohla potvrzovat bezpečnost nipocalimabu v těhotenství (Menon, Barnett et Bril, 2020). Probíhá také studie s efgartigimodem a nipocalimabem u dětí ve věku 2–18 let. Studie s Orilanolimabem (Alexion) byla sponzorem předčasně ukončena.

Léčba cílená na B lymfocyty

Depleci B buněk způsobují monoklonální protilátky vážící se na molekuly CD 20 a CD 19. Jediným v praxi používaným zástupcem cílícím na CD 20 molekulu je stále jen **rituximab (RTX)**. Jedná se o humanizovanou chimérickou monoklonální protilátku, jejíž efekt dle provedených metaanalýz není jednoznačný, ale u některých pacientů k zlepšení klinického stavu jednoznačně dochází. MM dosáhlo i u AChR Ab+ 30 % pacientů, u MuSK Ab+ to bylo 72 % (Nowak et al., 2022; Tandan et al., 2017). Terapie je v této chvíli indikována u MuSK Ab+, když není efekt iniciální imunoterapie a u AChR Ab pozitivních refrakterních pacientů po selhání ostatní terapie (Týblová, 2023; Narayanaswami et al., 2021).

Další léčiva cílí na molekulu CD 20 sice existují (ublituximab), některé jsou dokonce běžně používané, jako např. ocrelizumab a ofatumumab, ale zatím neprobíhají žádné další studie. Studie s protilátkou proti CD19 molekule **Inemibilizumabem**, fáze III, stále probíhá.

Nepřímo B lymfocyty ovlivňuje i IL-6, který má vliv na jejich diferenciaci. **Tocilizumab** a **satralizumab** jsou monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-6. Již jsou v neurologii používány u neuromyelitis optica. K nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy a kloubů, výrazka apod.

Další terapie snižující aktivitu nebo počet B lymfocytů bude zmíněna jen v krátkosti. Buď je teprve ve fázi II (Mezagitamab – TAK-079) nebo dokonce u fáze II nedošlo ke statisticky

významnému zlepšení MG skóre oproti placebo (belimumab, iscalizumab) (Hewett et al., 2018). Některé léky vypadají stran účinku slibně, ale výzkum se pozastavil (bortezomid, telitacicept) (Schneider-Gold et al., 2017; Mantegazza et Antozzi, 2018).

Mezagitamab a **daratumumab** jsou monoklonální protilátky cílené proti CD38 molekule na plazmatických buňkách, proti CD40 působí **iscalizumab**.

Belimumab a **telitacicept** řadíme mezi monoklonální protilátky proti strukturám patřícím do „rodiny“ TNF cytokinů („tumor necrosis factor“). Belimumab je protilátka proti BAFF (B-cell activating factor), telitacicept je inhibitor BlyS (BLymphocytes stimulator), což je jen jiný název pro BAFF. Tyto molekuly jako kostimulátory hrají úlohu v buněčném vývoji a přežití lymfocytů.

Bortezomid je inhibitor proteozomu, který poškozuje plazmatické B buňky narušením jejich homostázy hromaděním proteinu, což vede k apoptóze. Lék je používán k terapii mnohočetného myelomu. Použití léku je bohužel provázáno komplikacemi včetně neurotoxicity (polyneuropatie).

Bruton's tyrosine kináza (**tolebrutinib**) je důležitý faktor pro aktivaci a přežití B lymfocytů (Sánchez-Tejerina et al., 2022). Fáze III studie s tolebrutinibem byla ukončena předčasně. Souběžně prováděné studie u roztroušené sklerózy probíhají dále (clinicaltrials.gov).

Léčba cílená na T lymfocyty

Další novou výzvou jsou geneticky upravené T lymfocyty pacienta (Chen et al., 2019). Přidává se RNA chimerický antigenní receptor (CAR) nebo chimerický autoproti-látkový (autoantibody) receptor (CAAR) cílící proti určité molekule na povrchu buňky určené k destrukci. Chimerické antigenní receptory obvykle kombinují vazebné místo pro antigen z monoklonální protilátky s efektorovou funkcí T lymfocytů. Cílem

je eliminace buňky s příslušným antigenem. Např. v hematologii se používají CD19 specifické CAR-modifikované T lymfocyty, které se váží na B lymfocyty u hematologických onkologických onemocnění (Lysák, 2015). Lze očekávat cytokinovou reakci jako nežádoucí účinek. V současné době u pacientů s MG probíhají tři studie. CD 19 CAR-T fáze I u pacientů s refrakterní formou MG, MuSK-CAART pro MuSK Ab+ (Oh, O'Connor et Payne, 2020) a fáze II studie Descartes-08 (BCMA CART (B-cell maturation antigen)) (clinicaltrials.gov).

Další léky

Ještě existují zmínky o zvažovaných studiích s cladribinem (nukleosidový analog deoxyadenosinu), CIC-1 (chloridový kanál) inhibitorem, tofacinitibem (anti-Janus tyrosine kináza), blinatumomabem (anti-CD19) a secukinabem (anti-IL17) (clinicaltrials.gov; Menon et al., 2020).

Závěr

Výzkum nových léků u generalizované formy MG se posunul v posledních letech výrazně dopředu a je podpořen výsledky placebo kontrolovaných studií. Zatím se jejich bezpečnostní profil a rychle nastupující efekt zdá velmi slibný. Je otázkou, zda výhledově dojde k radikální změně strategie léčby u generalizované formy MG, včetně eliminace chronického podávání kortikoidů, jak tomu bylo např. u roztroušené sklerózy. Bohužel bude hodně záviset na ceně léku.

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: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

LITERATURA

- Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022;11(6):1957. doi:10.3390/jcm11061597.
- Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, Kaminski HJ. Monoclonal Antibody-Based Therapies for Myasthenia Gravis. *Bio-Drugs*. 2020;34(5):557-566. doi:10.1007/s40259-020-00443-w.
- Beecher G, Putko BN, Wagner AN, Siddiqi ZA. Therapies

- Directed Against B-Cells and Downstream Effectors in Generalized Autoimmune Myasthenia Gravis: Current Status. *Drugs*. 2019;79(4):353-364. doi:10.1007/s40265-019-1065-0.
- Bril V, Družďák A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-

394. doi:10.1016/S1474-4422(23)00077-7.

- Chen Y, Sun J, Liu H, et al. Immunotherapy Deriving from CAR-T Cell Treatment in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2019;2019:5727516. doi:10.1155/2019/5727516.
- Devalaraja-Narashimha K, Huang C, Cao M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pozelimab alone or in combination with cemdisiran in non-human primates. *PLoS*

- One. 2022;17(6):e0269749. doi:10.1371/journal.pone.0269749.
7. Harris L, Allman PH, Sheffield R, Cutter G. 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.
8. Hewett K, Sanders DB, Grove RA, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2018;90(16):e1425-e1434. doi:10.1212/WNL.0000000000005323.
9. 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(15 Supplement).
10. Howard JF, Bresch S, Genge A, et al. Safety and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Neurology.* 2023;22(5):395-406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7).
11. 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.
12. Jaretzki 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. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):16-23. doi:10.1212/wnl.55.1.16.
13. Lysák D. Imunoterapie pomocí CAR T-lymfocytů. *Onkologie.* 2015;9(1):13-18.
14. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: Clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11. doi:10.1177/1756285617749134.
15. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(3):347-352. doi:10.1007/s40265-019-01068-2.
16. Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11. doi:10.3389/fneur.2020.00538.
17. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. *Drugs.* 2022;82(8):865-887. doi:10.1007/s40265-022-01726-y.
18. Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study. *J Neurol Sci.* 2019;407:116419. doi:10.1016/j.jns.2019.08.004.
19. 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.0000000000011124.
20. Ndegwa S, Mierzwiński-Urban M. Emerging Drugs for Generalized Myasthenia Gravis. *Can J Heal Technol.* 2022;2(2):114-122. doi:10.51731/cjht.2022.270.
21. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2022;98(4):e376-e389. doi:10.1212/WNL.0000000000013121.
22. Oh S, O'Connor K, Payne A. MuSK Chimeric Autoantibody Receptor (CAAR) T Cells for Antigen-specific Cellular Immunotherapy of Myasthenia Gravis (2769). *Neurology.* 2020;94(15 Supplement).
23. 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.
24. 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. doi:10.1177/1756285617721093.
25. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/>.
26. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle and Nerve.* 2017;56(2):185-196. doi:10.1002/mus.25597.
27. Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. 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.
28. Týblová M. Current and future therapeutic options for the treatment of the generalized form of myasthenia gravis. *Ces a Slov Neurol a Neurochir.* 2023;86(2):100-106. doi:10.48095/cc-csnn2023100.
29. U.S. National Library of Medicine [online]. Dostupné z: [https:// classic.clinicaltrials.gov/](https://classic.clinicaltrials.gov/).
30. Ward ES, Gelinas 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(June):1-13. doi:10.3389/fimmu.2022.892534.