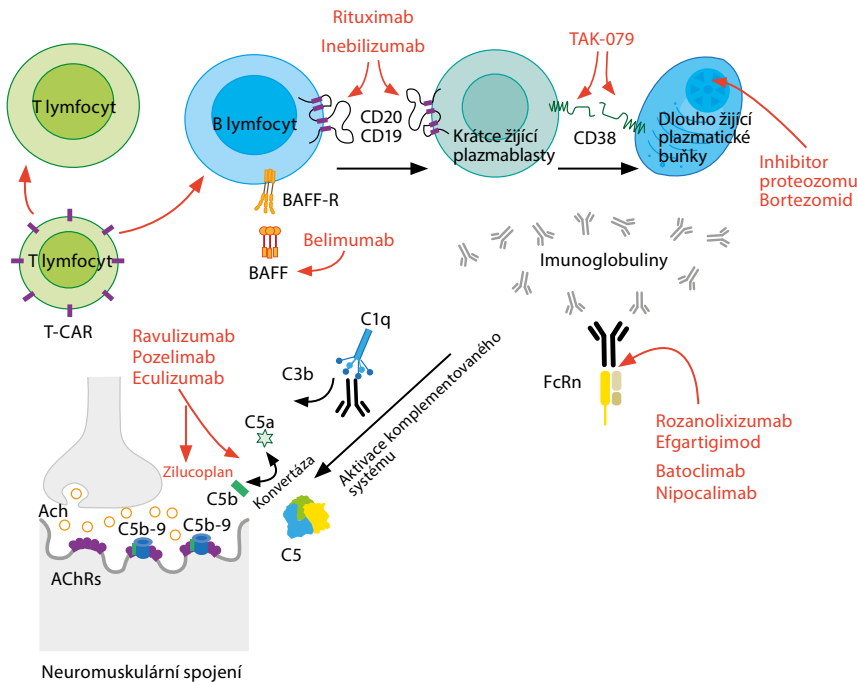


Obr. 1. Mechanismus účinku vybrané biologické léčby (upraveno podle Alabbad, Sawсан et al., 2022). Jednotlivé mechanismy popsané zleva doprava a od horního řádku:

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 diferenciací 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 imunopresí. 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 imunopresivní 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 imunopresii (glukokortikoidy

a druhé imunopresivum (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 imunopresiv 3–6 měsíců apod.

Zdále ne ve všech studiích se ale jednalo o refrakterní MG pacienti (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 nazofaringitida.

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