

Diagnostika a manažment pacienta s myasténiou gravis - odporúčania pre prax

Martinka I¹, Turčanová Koprušáková M², Cibulčík F¹, Kurča E², Gurčík L³, Hajaš G⁴, Zacharová E⁵, Špalek P¹

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická Klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

²Neurologická klinika UNM a JLK UK, Univerzitná nemocnica Martin

³Neurologické oddelenie, Nemocnica Agel Levoča

⁴Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

⁵Neurologické oddelenie, Nemocnica Penta Hospitals, Rimavská Sobota

Abstrakt

Myasténia gravis (MG) je autoimutné ochorenie spôsobené protilátkami poškodzujúcimi postsynaptickú časť nervovo-svalovej platničky, čo vedie k patologickej unaviteľnosti a svalovej slabosti kolísavej intenzity.

Generalizovaná MG (gMG) spôsobuje značné narušenie kvality života jednak v dôsledku samotného postihnutia neuromuskulárnej transmisie a jednak kvôli rozvoju nežiadúcich účinkov (NÚ) liečby, ktoré môžu byť veľmi obťažujúce, niekedy až život ohrozujúce.

Dlhodobu sa v liečbe MG používala kombinácia inhibítorov acetylcholinesterázy a imunosupresív – buď zo skupiny kortikosteroidov a/alebo nesteroidných imunosupresív. V prípade fulminantného priebehu novo diagnostikovanej gMG, ťažších akútnych exacerbácií, hroziacich alebo skutočných myastenických kríz bola indikovaná intervenčná imunoterapia – intravenózne imunoglobulín alebo plazmaferéza. Stále však zostávala skupina pacientov, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť uspokojivú kompenzáciu stavu z rôznych dôvodov: nereagovali dostatočne na adekvátnu liečbu v správnej dávke a trvaní (refraktérni pacienti) alebo musela byť liečba redukovaná a/alebo skrátená z dôvodu závažných NÚ, či nemohla byť ani od úvodu nasadená v plnej dávke kvôli komorbiditám a užívaným liekom.

V poslednej dekáde bolo do liečby gMG zavedených niekoľko liečiv na báze inhibítorov komplementu a antagonistov neonatálnych Fc receptorov (FcRn) s cieľom ovplyvniť tie procesy v imunitnom systéme, ktoré sú priamo zavzaté do patogenézy MG, čo viedlo k zlepšeniu prognózy pacientov s nedostatočnou reakciou na konvenčnú imunoterapiu a/alebo s jej závažnými NÚ. Tiež boli v roku 2016 publikované výsledky rozsiahlej randomizovanej štúdie hodnotiacej efektivitu tymektómie (TE) u gMG, čo zmenilo pomerne zásadne pohľad na indikáciu TE u gMG.

Cieľom tejto práce je prezentovať praktické odporúčania pre diagnostiku a liečbu MG v Slovenskej republike (SR) na základe aktuálnych poznatkov o MG a odporúčaní na jej diagnostiku a liečbu a našich dlhoročných skúseností s diagnostikou, liečbou a dispenzarizáciou pacientov s týmto ochorením s prihliadnutím na logistické a ekonomické možnosti našej krajiny.

Diagnosis and Management of Patients with Myasthenia Gravis – Practical Recommendations

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder caused by antibodies targeting the postsynaptic component of the neuromuscular junction, leading to pathological fatigability and fluctuating muscle weakness. Generalized MG (gMG) significantly impairs quality of life, both as a consequence of neuromuscular transmission failure itself and due to treatment-related adverse events (AEs), which may be highly burdensome and in some cases even life-threatening.

For many years, MG treatment has relied on a combination of acetylcholinesterase inhibitors and immunosuppressive therapy, including corticosteroids and/or non-steroidal immunosuppressants. In cases of fulminant onset of newly diagnosed gMG, severe acute exacerbations, or impending or manifest myasthenic crisis, interventional immunotherapy—intravenous immunoglobulin or plasma exchange—has been indicated. Nevertheless, a subgroup of patients has remained in whom satisfactory disease control could not be achieved for various reasons: insufficient response to adequate therapy administered at appropriate doses and duration (refractory patients), the need for dose reduction and/or treatment discontinuation due to significant AEs, or the inability to initiate full-dose therapy because of comorbidities or concomitant medications.

Over the past decade, several complement inhibitors and neonatal Fc receptor (FcRn) antagonists have been introduced into the treatment of gMG, targeting immune mechanisms directly involved in MG pathogenesis. These advances have improved the prognosis of patients with inadequate response to conventional immunotherapy and/or with severe treatment-related AEs. In addition, in 2016 the results of a large randomized trial evaluating the efficacy of thymectomy (TE) in gMG were published, substantially changing the perspective on TE indications in gMG.

The aim of this paper is to present practical recommendations for the diagnosis and management of MG in the Slovak Republic, based on current knowledge and international recommendations for MG diagnosis and treatment, as well as on our long-term experience with

the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with this condition, while taking into account the logistical and economic constraints of our country.

Úvod

Myasténia gravis (MG) je závažné autoimunitné ochorenie spôsobené poškodením neuromuskulárnej funkcie (NMJ)¹. Je sprostredkované protilátkami proti rôznym štruktúram postsynaptickej časti NMJ, najmä proti acetylcholínovým receptorom (AChR) a svalovo špecifickej kináze (muscle specific kinase – MuSK)². V dôsledku ich patologického pôsobenia dochádza k narušeniu neuromuskulárnej transmisie vo vôľou ovládaných svaloch², čo sa prejavuje patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou kolísavej intenzity¹.

MG je ochorenie spôsobujúce značné narušenie kvality života pacienta jednak v dôsledku samotného postihnutia neuromuskulárnej transmisie a tiež kvôli rozvoju nežiadúcich účinkov (NÚ) liečby³, ktoré môžu byť veľmi obťažujúce, niekedy až život ohrozujúce⁴.

V poslednej dekáde bolo do liečby generalizovanej MG (gMG) zavedených niekoľko liečiv na báze inhibítorov komplementu a antagonistov neonatálnych Fc receptorov (FcRn) s cieľom ovplyvniť tie miesta a procesy v imunitnom systéme, ktoré sú priamo zavzaté do patogenézy MG, čo viedlo k zlepšeniu prognózy pacientov s nedostatočnou reakciou na konvenčnú imunoterapiu a/alebo s jej závažnými NÚ⁵.

Ako odozva na nové stratégie liečby MG vzniklo v posledných rokoch viacero odporúčaní v rôznych krajinách (Nemecko, Japonsko, škandinávské krajiny, Belgicko)⁶⁻⁹, ktoré sa navzájom dosť líšia. To vedie k určitej neistote pri voľbe správnej liečebnej stratégie.

Cieľom tejto práce je prezentovať praktické odporúčania pre diagnostiku a liečbu MG v Slovenskej republike (SR) na základe aktuálnych poznatkov o MG a našich dlhoročných skúseností s diagnostikou, liečbou a dispenzarizáciou pacientov s týmto ochorením s prihliadnutím na logistické a ekonomické možnosti našej krajiny.

Diagnostika MG

1. Anamnéza a klinický obraz

Kľúčovú úlohu v diagnostike MG stále zohráva odber detailnej anamnézy a klinické vyšetrenie¹. U typických pípádov sme už na základe podrobného rozhovoru a neurologického vyšetrenia pacienta schopní vysloviť vysoké podozrenie na MG¹.

Charakteristickým prejavom MG je patologická svalová slabosť združená s abnormálnou unaviteľnosťou pri fyzickej záťaži, existuje však značná interindividuálna variabilita v distribúcii, intenzite a vývoji myastenickej symptomatológie^{1,10}. V iniciálnom štádiu ochorenia môže byť postihnutý ktorýkoľvek sval, ale určité svalové skupiny bývajú postihnuté predilekčne^{1,10}:

- Postihnutie vonkajších okohybných svalov a/alebo m. levator palpebrae superioris: Býva najčastejším iniciálnym príznakom MG^{1,10}. Pacienti sa subjektívne sťažujú na rozmazané videnie alebo diplopiu kolísavej intenzity a na ptózu, ktorá je obvykle asymetrická^{1,10}. Príznaky sa zhoršujú oslnením, osvitom, prolongovanou vizuálnou záťažou^{1,10}. Pri slabosti m. levator palpebrae zisťujeme unilaterálnu alebo bilaterálnu väčšinou asymetrickú ptózu mihalnice, ktorej intenzita často kolíše počas vyšetrenia^{1,10}. Pri slabosti vonkajších okohybných svalov objektívne zisťujeme poruchu okulomotoriky, ktorá môže imitovať akúkoľvek nukleárnu, infranukleárnu alebo supranukleárnu poruchu okulomotoriky^{1,10}. K diagnostike MG môžu napomôcť aj provokačné testy: **Simpsonov test** (zhoršovanie ptózy pri dlhšom pozeraní nahor), **Coganov príznak** (krátke zvýraznenie ptózy po návrate pohľadu z dola nahor) a **Gorelickov príznak** (v prípade bilaterálnej asymetrickej ptózy zhoršenie ptózy na pôvodne menej postihnutom oku po pasívnej elevácii viac poklesnutej mihalnice)^{1,10}. Naopak po priložení vrečka s ľadom dochádza k prechodnému zlepšeniu poklesu mihalníc ("**ice pack test**")^{1,10}.
- Slabosť bulbárneho svalstva: Prejavuje sa poruchami artikulácie (dyzartria), fonácie (dysfónia, rinolália), slabosťou mäkkého podnebia (pri pití regurgitácia tekutín do nosovej dutiny), slabosťou jazyka (dyzartria, ťažkosti s posúvaním potravy v ústnej dutine) a poruchami prehĺtania^{1,10}. Pri plazení jazyka sa môže objaviť v dôsledku slabosti svalov jazyka jeho spontánne vťahovanie do dutiny ústnej^{1,10}. Porucha reči sa môže manifestovať niekedy až pri dlhšom rozhovore alebo čítaní dlhšieho textu (**Seemanova skúška**)^{1,10}.
- Slabosť mimického svalstva: Prejavuje sa ospalým a smutným výrazom tváre, neschopnosťou našpúlť pery, neschopnosťou vyslovovať perové hlásky a neschopnosťou písať, dovrieť očné štrbiny^{1,10}.

- Slabosť žuvacieho svalstva: Prejavuje sa poruchami hryzenia a žuvania potravy^{1,10}. Typickým prejavom môže byť aj pokles sánky, niekedy spojený s vypadávaním potravy z ústnej dutiny počas jedenia a potrebou pridržať si sánku rukou^{1,10}.
- Slabosť extenzorov a flexorov šije: Nápadnejšia je slabosť extenzorov šije prejavujúca sa prepadávaním hlavy do anteflexie, pacienti si často pridržiavajú hlavu rukou^{1,10}. Slabosť flexorov šije sa môže prejaviť neschopnosťou dvíhať hlavu pri vertikalizácii z ľahu^{1,10}.
- Postihnutie končatinového svalstva: Najčastejšie sa objavuje slabosť v proximálnej distribúcii, častejšie bývajú postihnuté horné v porovnaní s dolnými končatinami^{1,10}. Slabosť horných končatín sa prejavuje neschopnosťou udvihnúť ruky k hlave, udržať ich v polohe nad hlavou alebo ich opakovane dvíhať nad hlavu^{1,10}. Pri slabosti dolných končatín si pacienti pomáhajú rukami pri vstávaní z drepu, nízkeho sedu alebo pri chôdzi do schodov^{1,10}. Slabosť svalov panvového pletenca možno demaskovať pri **Trendelenburgovej skúške**^{1,10}. Po zdvihnutí jednej končatiny a semiflexii stojnej končatiny v kolene dochádza k zošikmeniu panvy smerom k elevovanej končatine^{1,10}. U zdravých jedincov sa panva zošikmuje smerom k stojnej končatine^{1,10}. Táto skúška je nešpecifická, pozitívna býva aj pri iných chorobných stavoch postihujúcich panvový pletenec (napr. myopatie) a bedrové kĺby^{1,10}. Zriedkavejšie sa objavuje aj slabosť distálnych skupín horných či dolných končatín^{1,10}.
- Slabosť dýchacích svalov (diafragma, interkostálne svaly a ďalšie akcesórne dýchacie svaly): Prejavuje sa ponámahovou dušnosťou rôznej intenzity, v ťažších prípadoch sa dušnosť objavuje pri bežnej reči^{1,10}. Pri ďalšej progresii slabosti dýchacích svalov sa objavuje dušnosť v pokoji a neschopnosť tolerovať horizontálnu polohu (ortopnoe) - pacient zaujíma polohu v ľahu na boku alebo až v sede^{1,10}.

2. *Vyšetrenie titra autoprotilátok*

Podozrenie na MG možno definitívne potvrdiť na základe **vyšetrenia protilátok proti AChR a MuSK**¹¹. V prípade jasného klinického obrazu, manifestnej myastenickej symptomatiky a rýchlej progresie ochorenia nečakáme s nasadením liečby na výsledok vyšetrenia. Negatívny titer týchto protilátok diagnózu MG nevylučuje. Na území SR nie je dostupné vyšetrenie nízkoafinitných protilátok proti AChR, anti-LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) protilátok a protilátok proti agrínu. U niektorých pacientov je iniciálne vyšetrenie titra protilátok proti

AChR negatívne, s odstupom času je však titer pozitívny. Preto odporúčame v prípade iniciálnej negativity zopakovať vyšetrenie minimálne ešte jeden raz s odstupom minimálne pol roka¹¹. Výška titra nekoreluje so závažnosťou klinickej symptomatiky¹¹. Vyšetrenie titrov protilátok sa nehodí ani na monitoring účinnosti liečby¹¹. V prípade okulárnej MG je vysoký titer protilátok proti AChR indikátorom vysokého rizika generalizácie¹¹. Zriedkavo zisťujeme dvojité pozitívity protilátok proti AChR a MuSK¹².

Anti-titínové protilátky bývajú zväčša zistené súčasne s pozitivitou protilátok proti AChR¹¹. Obvykle sa vyskytujú pri MG asociovanej s tymómom (MGAT) alebo pri “late-onset” AChR séropozitívnej MG asociovanej s atrofiou týmusu¹¹. Avšak u časti pacientov so séronegatívnou MG (SNMG) sa tiež zisťujú pozitívne titre anti-titínových protilátok¹¹. Nejedná sa o patogenetické protilátky, ale o pomocný biomarker, ktorý zvyšuje pri nejasnej klinickej prezentácii pravdepodobnosť, že sa jedná o MG¹¹. ***Preto odporúčame rutinné vyšetrenie titra protilátok proti titínu už v úvode diagnostiky MG u všetkých pacientov.***

3. Farmakologický reparačný test

S odstupom asi 20-30 minút po podaní jednej ampuly neostigminu intravenózne sledujeme zlepšenie klinickej symptomatiky, zároveň pacient referuje aj svoje subjektívne pocity^{1,10,13}. Prípadne možno vplyv neostigminu na neuromuskulárnu transmisiu demonštrovať aj elektrofyziologickými vyšetreniami (repetitívna stimulácia, “single fiber” elektromyografia –)¹³. Tento test môžeme použiť ako doplnkový na podporu diagnózy pri prvom vyšetrení^{1,10,13}. Je to pomocný test, ktorého pozitivita zvyšuje pravdepodobnosť, že sa u pacienta jedná o prejavy MG^{1,10,13}. Jeho negativita nevylučuje diagnózu MG^{1,10,13}. Najmä pri dlhšie trvajúcej symptomatike nemusí jednorazové podanie neostigminu viesť k jednoznačnému zlepšeniu neuromuskulárnej transmisie¹³. Senzitivitu testu možno zvýšiť tak, že podáme najprv pyridostigmin per os a potom v období najväčšej účinnosti pyridostigminu (1-1,5 hodiny po podaní) podávame neostigmin intravenózne¹³. Pri nejasnom výsledku možno skúsiť indikovať pacientovi pyridostigmin per os v dávke 3-4x denne na minimálne dva týždne. Ak sa dostaví efekt na symptomatiku, podporuje to diagnózu MG^{1,10}.

4. Elektrofyziologické vyšetrenia

Predovšetkým v prípade negatívneho titra protilátok proti AChR a MuSK sú užitočným nástrojom v diagnostike MG.

- ***Repetitívna stimulácia:*** Pri nízkofrekvenčnej repetitívnej stimulácii (2-5 Hz) zisťujeme dekrement amplitúdy a arey CMAP (zložený motorický akčný potenciál - compound motor action potential) o viac ako 10% typicky v 4. a 5. odpovedi¹⁴. U MG typicky dochádza ku krátkemu prechodnému zvýšeniu amplitúdy CMAP bezprostredne po krátkej 30-60 sekundovej maximálnej aktivácii svalu (post-tetanická facilitácia), ktoré je však nasledované dlho trvajúcim výrazným poklesom amplitúdy CMAP z dôvodu vyčerpania svalu (post-facilitačná exhauscia)¹⁴. Pri MG môže naopak dôjsť k zvýšeniu amplitúdy a arey CMAP po podaní neostigminu^{13,14}. Negatívny nález pri repetitívnej stimulácii však diagnózu MG nevylučuje¹⁴. Senzitivita vyšetrenia sa znižuje distálnym smerom, zároveň ani pri proximálnej stimulácii nemusíme vyšetriť klinicky postihnutý sval¹⁴. Tiež pri okulárnej MG je senzitivita repetitívnej stimulácie nízka, pohybuje sa na úrovni okolo 30%¹⁴. Pri vyšetrení môžeme získať aj falošne pozitívny výsledok¹⁴. Najmä pri stimulácii n. facialis alebo proximálnej stimulácii (n. axilaris, n. accesorius) so snímaním vo veľkých svaloch (m. deltoideus, m. trapezius) môže byť vyšetrenie zaťažené pohybovými artefaktmi, ktoré môžu byť mylne hodnotené ako patologický dekrement amplitúdy CMAP¹⁴. Na našom pracovisku najčastejšie využívame stimuláciu n. radialis so snímaním z m. anconeus. Tento rudimentárny sval patrí charakterom medzi proximálne svaly, teda pri generalizovanej myastenickej symptomatike je senzitivita vyšetrenia uspokojivá (60-70%)¹⁵. Zároveň je to malý sval a riziko vzniku artefaktov ovplyvňujúcich výsledok je minimálne¹⁵. Pozitívny nález pri repetitívnej stimulácii však môžeme nájsť aj u Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu (LEMS), prípadne ďalších ochorení (amyotrofická laterálna skleróza, kongenitálne myastenické syndrómy, ...) ¹⁴.

- ***Elektromyografia jednotlivého vlákna (single fiber electromyography – SFEMG)***

Ďalšou elektrofyziologickou metodikou s úspechom využívanou v diagnostike MG najmä pri nejednoznačnom klinickom obraze a negatívnom titri protilátok proti AChR a MuSK je SFEMG.

V súčasnosti sa vyšetrenie obvykle realizuje ako stimulačná SFEMG pomocou „jitter capable” koncentrických stimulačných EMG ihliel („concentric needle SFEMG; CNE-SFEMG)^{14,16}. Po zavedení koncentrickej ihly do bruška svalu je cieľom zachytiť úzke, strmé „single-fiber-like“ potenciály príslušné jednotlivým svalovým vláknam^{14,16}. Pri stimulovanom SFEMG sa rytmicky stimuluje nerv frekvenciou približne 5–10 Hz intenzitou tesne nad prahom tak, aby sa aktivovala len malá časť motorických jednotiek, čo zabezpečí stabilnejšie podmienky a presnejšie merania^{14,16}. Pre hodnotenie sa získava minimálne 20 meraní („fiber pairs“) ^{14,16}. Stimulovaná technika prináša nižšiu variabilitu signálu a vyššiu reprodukovateľnosť^{14,16}. Na našom pracovisku obvykle meriame jitter v m. orbicularis oculi, ďalšie bežne používané svaly sú m. extensor digitorum communis a m. frontalis^{14,16}.

Cieľom je vyšetrit’ tzv. „jitter”, ktorý je definovaný ako variabilita latencie medzi stimulom a odpoveďou vlákna^{14,16}. Vyjadruje sa ako „mean consecutive difference“ (MCD) v mikrosekundách (μ s)^{14,16}. Za normálnych okolností nerv posiela do svalu elektrické impulzy vždy v rovnakom rytme a sval sval by mal odpovedať vždy takmer v rovnakej chvíli po každom impulze^{14,16}. Rozdiely medzi jednotlivými odozvami sú veľmi malé, jitter je nízky^{14,16}. V prípade narušenia neuromuskulárnej transmisie odpovede prichádzajú raz skôr, raz neskôr, jitter je vysoký^{14,16}. Jednotlivé elektrofyziológické laboratóriá majú vlastné normy pre predĺžený jitter, ale hodnoty nad 30 μ s sú považované za patologické^{14,16}. Pri vyšetrení sa sleduje viacero parametrov: predĺžený jitter jednotlivých vlákien, predĺžený priemerný jitter, percento patologických odpovedí^{14,16}. Sleduje sa aj výskyt tzv. blokov – po niektorých stimuloch v tomto prípade nedochádza k odpovedi vo svale^{14,16}.

Vyšetrenie má vysokú senzitivitu, ale nie špecifickosť^{14,16,17}. Ľahko predĺžený jitter sa vyskytuje aj u mnohých iných chorobných stavov (motorické neuropatie - axonálne aj demyelinizačné, ochorenia motorického neurónu, lokálne traumy nervov, botulizmus, liekmi indukované poruchy nervovo-svalového prenosu, primárne myopatie s reinervačnými zmenami,...)¹⁷. Vo všeobecnosti však platí, že výrazne predĺžený jitter (jednotlivých vlákien aj priemerný), vysoké percento patologických nálezov a najmä nález blokovania sú pomerne patognomické pre MG^{14,16,17}. Zároveň však platí, že negatívny nález pri SFEMG nevylučuje v prípade výrazného klinického podozrenia diagnózu MG^{14,16,17}.

5. **Zobrazovacie vyšetrenia**

Nemajú síce prínos pri stanovení diagnózy MG, ale v diagnostickom procese zohrávajú dôležitú úlohu.

• **Zobrazovacie vyšetrenia mediastína**

Každý pacient so stanovenou diagnózou MG by mal mať aspoň raz vyšetrené mediastinum, keďže asi 10% všetkých prípadov MG môže byť asociovaných s tymómom (MGAT)^{18,19,20}. Navyše je znalosť topografie mediastína nevyhnutná pred plánovanou tymektómiou aj v prípade non-tymomatóznej myasténie gravis²¹. Za zlatý štandard považujeme vyšetrenie mediastína počítačovou tomografiou (computed tomography – CT) s kontrastnou látkou²². Ekvivalentom je magnetická rezonancia (magnetic resonance imaging – MRI) mediastína²³, najmä v prípade kontraindikácií CT vyšetrenia (alergia na jód, hypertyreóza, adolescentný vek). V niektorých krajinách sa vykonáva prakticky už len MRI mediastína.

Kontrolné CT mediastína odporúčame u pacientov s MGAT v približne ročných intervaloch na vylúčenie recidívy tymómu²³. Zároveň aj u pacientov po tymektómii pre hyperpláziu a u pacientov, u ktorých tymektómia indikovaná nebola odporúčame doplniť kontrolné CT mediastína s cieľom vylúčiť tymóm v prípade objavenia sa novej symptomatiky) alebo v prípade exacerbácia MG po dlhom období remisie^{24,25}.

• **MRI mozgu a/alebo orbít**

Tieto vyšetrenia majú význam v rámci diferenciálnej diagnostiky. V prípade bulbárnej a okulárnej symptomatiky je v úvode vhodné zrealizovať MRI mozgu na vylúčenie kmeňovej lézie (nádor, demyelinizácia, ischemia,...) a v prípade okulárnej symptomatiky aj MRI orbít na posúdenie retrookulárneho priestoru (nádor, orbitocelulitída,...) a extraokulárnych okohybných svalov (endokrinná orbitopatia, fokálna myozitída,...).

Liečba MG

Aktuálne je trend nielen v liečbe MG voliť prísne individualizovaný prístup, ktorý zohľadňuje vek pacienta, pridružené choroby a užívané lieky, jeho spoluprácu, dopad choroby a liečby na kvalitu jeho života, vrátane rozvoja NÚ liečby²⁶.

- **Liečba gMG**

Základom liečby gMG zostáva kombinácia symptomatickej liečby inhibítormi acetylcholinesterázy²⁷ a perorálnej imunosupresívnej liečby (kortikoidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva)^{28,29}. Na monitoring účinnosti liečby používame rozhovor, neurologické vyšetrenie a rôzne škály a dotazníky³⁰. Môže sa jednať o dotazníky zamerané na aktivity bežného života (Myasthenia Gravis- Activities of Daily Life)³¹ (Obr. 1), objektívne škály hodnotiace klinickú myastenickú symptomatiku (Quantitative Myasthenia Gravis – QMG)³⁰, ich kombináciu (Myasthenia Gravis Composite - MGC)³⁰ alebo dotazníky zamerané na kvalitu života pacientov (Myasthenia Gravis – Quality of Life 15-item; MG-QOL 15r)³⁰. Najčastejšie v praxi používame MG-ADL, prípadne v kombinácii s QMG, ktorá je však časovo náročná a vyžaduje aj prístrojové vybavenie (napr. handgrip manometer). V prípade dotazníkov a škál musíme samozrejme aj prihliadnuť na vek, celkový stav pacienta a komorbidity – predovšetkým dušnosť a slabosť dolných končatín sú často spôsobené multifaktoriálne vo vyššom veku.

Konvenčná liečba gMG

Inhibítory acetylcholinesterázy (IACHe): Blokujú enzým acetylcholinesterázu v synaptickej štrbine, čím zvyšujú koncentráciu acetylcholínu a zlepšujú prenos nervového vzruchu na sval²⁷. Predĺžením pôsobenia acetylcholínu na postsynaptickej membráne kompenzujú znížený počet funkčných AChR, čo vedie k redukcii svalovej únavy a slabosti²⁷. Najčastejšie sa používa pyridostigmin, ktorý má dlhší účinok a lepšiu toleranciu než neostigmin²⁷. Dávkovanie je individualizované podľa klinickej odpovede, užíva sa v pravidelných intervaloch, obvykle 3–5× denne (180–300 mg denne)²⁷. Maximálna dávka sa uvádza až 600 mg denne, dávky nad 450–480 mg denne už často neprinášajú ďalší klinický benefit a zvyšujú riziko cholinergných nežiaducich účinkov²⁷. V prípade závažnej symptomatiky možno použiť aj intravenózne podávaný neostigmin s rýchlejšim a intenzívnejším účinkom v porovnaní s perorálnymi IACHe²⁷.

IACHÉ majú rýchly nástup účinku rádovo v minútach a zmierňujú intenzitu myastenickej symptomatiky²⁷. Nie sú však kauzálnou liečbou, iba dočasne potláčajú symptómy MG²⁷. Preto pri gMG je v podstate vždy nutné pacientov liečiť aj imunosupresívami²⁷. Keď je pacient v remisii alebo má minimálnu symptomatiku (MG-ADL 0 alebo 1), liečba IACHÉ nie je nutná. Ak pacient vyžaduje liečbu IACHÉ, ochorenie nepovažujeme za kompenzované²⁷. V niektorých prípadoch je však nutné odlišiť psychologickú závislosť – pacient v skutočnosti liečbu IACHÉ už nevyžaduje, ale bojí sa ich vysadiť z obáv pred recidívou ťažkostí²⁷.

Obvyklými NÚ sú buď prejavy neuromuskulárnej hyperexcitability (svalové kŕče, fascikulácie) alebo cholinergné prejavy (zvýšené slinenie, potenie, hlienenie, kŕče v bruchu, nadúvanie, hnačkovité stolice, urgentné močenie)²⁷. Výskyt NÚ zvyčajne vyžaduje zníženie dávky IACHÉ²⁷. V prípade silných kŕčov možno ordinovať symptomatickú liečbu (karbamazepín, gabapentín, pregabalín)²⁷.

Kortikosteroidy (KS): KS sú stále základom liečby generalizovanej MG^{28,32,33}. U pacientov s gMG nie je vhodná liečba pulznými dávkami metylprednizolónu ani liečba dexametozónom pre jeho silné mineralokortikoidné účinky^{32,33}. Preferujeme chronickú perorálnu liečbu. Dlhodobo máme skúsenosti s liečbou ***prednizónom***, s týmto liekom, jeho presným dávkovaním a titráciou máme skúsenosti vyše 40 rokov³³. Alternatívne je možné použiť aj prednizolón^{32,33}.

Tendenciou v dávkovaní KS je prísne individualizovaný prístup³⁴. Zohľadňujeme vek, prítomnosť závažných komorbidít vplývajúcich na liečbu KS (nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus, závažná osteoporóza, tromboembolická choroba v anamnéze, recentná vredová choroba gastroduodena, obezita, závažné psychické ochorenia, glaukóm s uzavretým uhlom,...), konkomitantnú liečbu (antikoagulanciá, KS indikované v rôznych formách pre iné choroby – respiračné, systémové, kožné, ...), intenzitu myastenickej symptomatiky, rýchlosť progresie MG³⁴. Pri výraznej aktívnej myastenickej symptomatike, rýchlej progresii ochorenia a najmä u pacientov mladšieho veku bez komorbidít/s menej závažnými komorbiditami je vhodná agresívnejšia stratégia s vysokým dávkovaním KS v úvode (obvykle 1 mg/kg, v najťažších prípadoch až 1,5 mg/kg)³³. Pri agresívnej úvodnej liečbe je potrebné rátať s možnosťou iniciálneho zhoršenia myastenickej symptomatiky v prvom týždni liečby^{28,32,33}. U pacientov vysokého veku, so závažnejšími komorbiditami, polyparagmáziou a/alebo pacientov s menej výraznou myastenickou symptomatikou, pomalšou progresiou mG je vhodnejší konzervatívny

postup^{28,34}. V tomto prípade začíname s nižšími dávkami KS, ktoré postupne titrujeme za prísneho monitoringu pacienta (klinický obraz, NÚ) do najnižšej účinnej dávky, na ktorej prechodne zotrávame za účelom dosiahnutia stabilizácie^{28,34}. Rozhodnutie, ktorý postup zvoliť si vyžaduje skúsenosti s liečbou gMG, preto je vhodné nastaviť pacienta na liečbu v špecializovanom centre alebo minimálne zvolený postup s centrom konzultovať³⁴.

Po dosiahnutí zlepšenia (verifikujeme na základe rozhovoru, klinického vyšetrenia, poklesu bodov v sledovaných škálach) môžeme pristúpiť k opatrnému znižovaniu dávok, ktoré by malo byť opäť individualizované a malo by zohľadňovať intenzitu príznakov v úvode, titer autoprotilátok, prítomnosť tymómu, rýchlosť progresie gMG v úvode^{28,32-34,35}. Je potrebné sa vyvarovať programovanému znižovaniu dávok^{28,32-34,35}. Pacienta pri znižovaní dávok KS často monitorujeme a v prípade zhoršenia myastenickej symptomatiky pristupujeme k úprave dávky KS^{28,32-34}. Pri gMG je liečba KS dlhodobá, v horizonte mesiacov až rokov^{28,32-34}. Niektorí pacienti sú však kortikodependentí²⁸. Pri pokuse o znižovanie dávok KS pod určitú hranicu (zvyčajne 10-20 mg denne) dochádza u nich k prejavom MG, preto vyžadujú v podstate trvalú kortikoterapiu²⁸. Títo pacienti sú mimoriadne náchylní na rozvoj závažných chronických NÚ kortikoterapie²⁸.

Prednizón podávame jednorazovo v rannej dávke v snahe o kopírovanie cirkadiálneho rytmu produkcie KS v organizme³³. Na prevenciu osteoporózy odporúčame užívať súčasne kalcium+vitamín D a inhibítory protónovej pumpy na prevenciu poškodenia žalúdočnej sliznice^{32,33}. V prípade hypokalémie odporúčame substitúciu kália. Monitorujeme pravidelne glykémie, hladinu kália, výskyt opuchov končatín, známky trombózy, krvný tlak³³. Pri dlhodobej kortikoterapii je potrebné pravidelné denzitometrické vyšetrenie³³, aktuálne je schválené bezplatné vyšetrenie raz za dva roky.

Nesteroidné imunosupresíva (NSI): NSI sú ďalšou významnou terapeutickou možnosťou v liečbe gMG. U väčšiny pacientov s gMG ihneď od začiatku liečby indikujeme kombinovanú imunosupresívnu liečbu (KS+NSI)^{1,32,35}. Výhodou tejto kombinácie je, že umožňuje rýchlejšiu redukciu dávok KS (a tým skrátenie liečby KS), prípadne aj použiť nižšie dávky KS v úvode^{1,32,35}. Samotné NSI indikujeme v prípade kontraindikácie KS alebo rozvoja závažných NÚ pri liečbe KS³⁵. Monoterapia NSI je indikovaná aj v prípade pacientov s miernou myastenickou symptomatikou s dobrou reakciou na IACHÉ, u ktorých chceme imunosupresiou predísť ďalšej

progresii ochorenia^{1,32,35}. NSI majú veľmi dobrý imunosupresívny účinok^{29,35}. Všeobecne majú NSI menej nežiaducich účinkov ako KS, sú lepšie tolerované^{29,35}. Frekvencia a závažnosť NÚ sa líšia od použitého preparátu^{29,35}. Najväčšou nevýhodou je pomalý nástup účinku v horizonte aj niekoľko mesiacov, predovšetkým u azatioprínu^{29,35}.

Vo väčšine krajín je liečbou prvej voľby spomedzi NSI **azatioprín**^{29,35}. V úvode liečby je indikovaný v dávke 2-4 mg/kg, udržiavacia dávka sa pohybuje na úrovni 1-2 mg/kg^{29,35}. Dávku titrujeme pomaly za kontroly výskytu NÚ (viď nižšie)^{29,35}. Pred začatím liečby možno vyšetriť aktivitu enzýmu tiopurín S-metyltransferáza (TPMT), čo je kľúčový enzým pri odbúravaní azatioprínu²⁹. Pri nízkych aktivitách podávame redukované dávky azatioprínu, pri takmer nulových hodnotách ho nenasadzujeme vôbec^{29,35}. Po dosiahnutí dobrej kontroly ochorenia môžeme pomaly a opatrne pristúpiť k pozvoľnej redukcii dávok, obvykle však najprv vysadíme IACHÉ a KS^{29,35}. Liečba azatioprínom obvykle trvá niekoľko rokov^{29,35}.

Veľmi malá časť pacientov netoleruje azatioprín od úvodu liečby, majú intenzívne dyspeptické obtiaže³⁵. Ďalšími relatívne častými NÚ sú myelosupresia (prejavujúca sa ako makrocytová anémia, leukopénia, trombocytopénia či pancytopenia), hepatopatia a elevácia pankreatických amyláz^{29,35}. U pacienta monitorujeme v pravidelných intervaloch hodnoty krvného obrazu, hepatálnych markerov (transaminázy, bilirubín) a amyláz^{29,35}. Pri rozvoji NÚ sa vždy rozhodujeme na základe ich intenzity a zároveň klinického stavu pacienta^{29,35}. Ak je myasténia uspokojivo kompenzovaná, môžeme pristúpiť k zníženiu dávky aj pri menej závažnej hepatopatii a leukopénii/anémii/trombocytopénii^{29,35}. Ak je pacient symptomatický, neznižujeme dávky, ak presahujú hodnoty leukocytov $3,0 \times 10^9/l$, hodnoty trombocytov $50 \times 10^9/l$ a hodnoty hepatálnych markerov a amyláz sú mierne zvýšené (GMT do 2,5-3,0 ukat/l; bilirubín do 25 $\mu\text{mol/l}$; AMS do 2,5-3,0 ukat/l)^{29,35}. Pri elevácii hepatálnych testov môžeme pridať hepatoprotektíva, pri anémii pyridoxín^{29,35}. V prípade závažnejšieho poklesu, resp. zvýšenia vyššie uvedených parametrov pristupujeme k redukcii dávky za častého monitoringu laboratórnych parametrov^{29,35}. Ak sa u pacienta zistí ťažká hepatopatia, útlm kostnej drene alebo ťažké dyspeptické peľavy, azatioprín vysadzujeme ihneď^{29,35}.

Čo sa týka NSI druhej línie, v rôznych geografických oblastiach sú preferované rôzne preparáty: v európskych krajinách cyklosporín A, v USA mykofenolát mofetil, v Japonsku takrolimus²⁹. U našich pacientov ako liek druhej voľby preferujeme ako liek druhej voľby

cyklosporín A v dávke 100-400 mg denne v závislosti od klinického stavu a hmotnosti pacienta^{29,35}. Najobávanejšou komplikáciou je nekontrolovateľná hypertenzia a nefropatia^{29,35}. Preto kontrolujeme renálne parametre, tiež aj krvný obraz a hepatálne parametre^{29, 35}.

V minulosti sme používali aj cyklofosfamid³⁵. Teraz ho používame sporadicky kvôli riziku závažných nežiaducich účinkov (útlm kostnej drene, hemoragické cystitídy) a riziko rozvoja hematologických malignít pri jeho dlhodobejšom užívaní³⁵.

Tymektómia (TE)

TE je tradičnou liečbou gMG, ktorá bola zavedená systematicky už v roku 1936 americkým chirurgom Alfredom Blalockom³⁶. Dlhé dekády predstavovala základ liečby MG spolu s terapiou IChE. Neskôr v ére imunospresie a po lepšom porozumení patofyziológie jednotlivých subtypov gMG sa jej význam znížil, naďalej však zostáva jedným z pilierov liečby niektorých subtypov gMG¹. Asi od 80. rokov minulého storočia po rok 2016 bola indikovaná u „early onset“ gMG (do 45 rokov veku) buď AChR séropozitívnej alebo dvojito séronegatívnej (pred objavením anti-MuSK protilátok u čisto AChR séronegatívnej) a u tymomatóznej MG¹. Po rozsiahlej randomizovanej štúdii amerických autorov z roku 2016 sa zmenili indikácie pre TE³⁷. Absolútnou indikáciou ostáva tymóm, TE je indikovaná bez ohľadu na vek a závažnosť MG, pokiaľ nie je kontraindikovaná samotná operácia (vysoký vek, polymorbidita, nesúhlas pacienta)^{37,38}. Výrazne sa však zmenila veková hranica pre indikáciu tymektómie u non-tymomatóznej gMG³⁷. Podľa výsledkov už spomenutej štúdie z TE profitujú pacienti do 65 rokov veku s anti-AChR séropozitívnou a dvojito séronegatívnou gMG³⁷. My odporúčame ako hranicu pre vykonanie tymektómie 60 rokov veku. TE by mala byť indikovaná, keď je MG dobre kontrolovaná a pacient užíva nižšie dávky kortikoidov pod 20 mg denne. Výnimkou sú rozsiahle expanzívne sa správajúce tymómy komprimujúce okolité orgány, predovšetkým cievne štruktúry (aorta, horná dutá žila)³⁷. TE umožňuje skrátiť dobu liečby imunosupresívami a udržať dlhšie dobrú kontrolu ochorenia³⁷. Aktuálne sú preferované miniinvazívne prístupy³⁷, TE zo sternotómie je indikovaná ojedinele pri rozsiahlych tymómoch³⁷. TE nie je indikovaná u „late-onset“ MG asociovanej s atrofiou týmusu a u anti-MuSK pozitívnej MG³⁷.

Liečba ťažkých akútnych exacerbácií, novo diagnostikovanej fulminantne prebiehajúcej gMG, hroziacich a skutočných myastenických kríz

Neoddeliteľnou súčasťou liečby je intenzívna starostlivosť a zaistenie základných životných funkcií³⁹⁻⁴¹. U pacientov monitorujeme dysfágiu, v prípade závažných ťažkostí s prehĺtaním tuhej aj tekutej stravy a tabletiiek zavádzame z preventívnych dôvodov nazogastrickú sondu za účelom predchádzania asfyxie, resp. aspirácie³⁹⁻⁴¹. Monitorujeme aj respiračné funkcie, najvhodnejším sledovaným parametrom je úsilná vitálna kapacita (forced vital capacity – FVC), ktorú meriame 3-4x denne³⁹⁻⁴¹. Dôležitá je jednak absolútna hodnota, jednak aj rýchlosť poklesu sledovaného parametra³⁹⁻⁴¹. Ak dochádza k poklesu pod hodnoty 1000 ml, je vhodné zvážiť ventilačnú podporu, hodnoty pod 700-800 ml sú jednoznačnou indikáciou na prechodnú umelú ventiláciu pľúc (UVP)³⁹⁻⁴¹. Je dôležité si uvedomiť, že monitorovanie saturácie krvi kyslíkom nie je vhodným parametrom na posúdenie respiračnej nedostatočnosti u gMG³⁹⁻⁴¹. Napriek jednoznačne neefektívnej ventilácii s poklesom FVC na hodnoty často aj na úroveň 500-600 ml nedochádza obvykle u pacientov k poklesu saturácie O₂ pod 90% a rozvoju poruchy vedomia³⁹⁻⁴¹. Dôležitá je aj kvalitná hygiena ústnej dutiny a starostlivosť o dýchacie cesty³⁹⁻⁴¹.

Základom farmakologickej liečby týchto stavov je úprava imunosupresívnej liečby (obvykle zvýšenie dávok KS a NSI) v kombinácii s intervenčnou imunoterapiou³⁹⁻⁴¹. V našich podmienkach sú dostupné intravenózne imunoglobulín a plazmaferéza. Dôležitá je aj úprava dávkovania IChE. Pri exacerbáciách väčšinou zvyšujeme prechodne dávku pyridostigminu, niekedy pristupujeme aj k použitiu neostigminu intravenózne⁹⁻⁴¹. U intubovaných pacientov je niekedy pri výraznom zahlienení nutné dočasne IChE vysadiť³⁹⁻⁴¹.

Intravenózne imunoglobulín (IVIg)

IVIg je koncentrát imunoglobulínov vyzbieraných od 1000 až 100 000 zdravých darcov, v liečbe gMG využívame jeho mnohopočetné imunomodulačné účinky^{42,43}. U gMG sa využíva v liečbe vyššie uvedených akútnych stavov. Jeho účinnosť potvrdili v tejto indikácii aj viaceré klinické štúdie^{44,45}. Naproti tomu nie je dostatok dôkazov o účinnosti chronickej liečby IVIGom u vysoko aktívnej MG⁴⁶, ani sa pri chronickej liečbe nepotvrdil jeho KS šetriaci účinok⁴⁷. V chronickej liečbe odporúčame IVIg zvážiť u vysoko aktívnej dvojito séronegatívnej MG a v prípadoch, keď nie je dostupná biologická liečba alebo ju pacient odmieta z rôznych dôvodov (napr. nutnosť očkovania pred podávaním inhibítorov komplementu)⁴³.

Pri intervenčnej liečbe začíname plnou dávkou, obvyklé dávkovanie sú 2 g/kg rozdelené do dvoch až päť dní^{42,43,48}. Liečba je obvykle jednorazová^{42,43,48}. Druhú plnú dávku IVIg možno zvážiť pri proťahovaných myastenických krízach s nedostatočnou odpoveďou na prvú dávku^{42,43,48}. Nástup účinku je rýchly s maximom do týždňa po ukončení liečby, pretrvávajú však prechodne cca. 4-6 týždňov^{42,43,48}. V prípade, že je indikovaná chronická udržiavacia liečba IVIg u nedostatočne kompenzovanej dvojito séronegatívnej MG, tak je odporúčaná dávka 1g/kg jednorazovo v 3-4 týždňových intervaloch v závislosti od závažnosti klinického stavu^{42,43,48}.

Liečba IVIg je pomerne bezpečná, napriek tomu sa môžu vyskytnúť v súvislosti s touto liečbou rôzne NÚ⁴³. Častejšie sa vyskytujúce NÚ sú obvykle v priamej súvislosti s infúziou, vyskytujú sa v priebehu podania alebo krátko po ňom^{48,49}. Bývajú ľahkej až strednej intenzity^{48,49}. Patria medzi ne bolesť hlavy, horúčka, zimnica, návaly horúčavy, nauzea a zvracanie, artalgie a myalgie, únava a malátnosť^{48,49}. Únava a malátnosť obvykle ustupujú samé do niekoľkých hodín a dní^{48,49}. V prípade ostatných vyššie uvedených NÚ možno v prípade, že sú vyššej intenzity a majú dopad na kvalitu života pacienta, pristúpiť jednak k symptomatickej liečbe, jednak k viacerým preventívnym opatreniam, ktoré sa dajú aj kombinovať^{48,49}. Je možné použiť premedikáciu, spomaliť rýchlosť podávania infúzie, vymeniť preparát pri ďalšom podaní^{48,49}. Medzi závažnejšie, ale zároveň oveľa zriedkavejšie NÚ patria aseptická meningitída, hemolytická anémia, anafylaktické a anafylaktoidné reakcie, tromboembolické príhody, kožné reakcie, akútne pľúcne a renálne poškodenie^{43,48,49}. Odporúčame pred prvým podaním IVIg vyšetriť hladinu IgA, ak nehrozí riziko z premeškania^{43,48,49}. Tiež odporúčame dostatočnú hydrataciu pacienta a prevenciu tromboembolickej choroby nízkomolekulovými heparínmi pri podaní plnej dávky a vysokých udržiavacích dávok IVIg^{43,48,49}.

Plazmaferéza (PLF)

PLF predstavuje efektívnu metódu rýchlej imunomodulácie, pri ktorej sa mechanicky odstraňujú cirkulujúce patogénne autoprotílátky, imunokomplexy a komplementové faktory z plazmy pacienta⁵⁰. Pri výkone sa odčerpáva ľudská plazma (zvyčajný objem je 2-3 litre) a nahrádza sa albumínom⁵⁰. Jej nespornou výhodou je rýchla účinnosť s nástupom niekoľko dní po opakovaných procedúrach a výrazný imunosupresívny efekt⁵⁰. Nevýhodou je pomerne krátke trvanie imunosupresívneho účinku, ktoré je ešte kratšie ako v prípade IVIg⁵⁰. Obvykle indikujeme 3-5 procedúr s čo najkratšími rozstupmi (väčšinou 2 dni)⁵⁰. Medzi jednotlivými

procedúrami v deň nového výkonu kontrolujeme krvný obraz, koagulačné parametre vrátane fibrinogénu, ionogram (Na, K, Ca, Cl), albumín a celkové bielkoviny⁵⁰. Najčastejšou kontraindikáciou konkrétneho výkonu sú hypokalémia, hypokalcémia, pokles celkových bielkovín pod 48 g/l a pokles fibrinogénu pod 1,7 g/l. PLF je v takomto prípade možné odložiť, postupne dochádza k reštitúcii sledovaných parametrov⁵⁰. V prípade nebezpečenstva z omeškania je možné ihneď substituovať kálium, kalcium, albumín a fibrinogén⁵⁰.

PLF je v prípade akútneho zhoršenia MG, resp. myastenických kríz porovnateľne účinná ako IVIg⁵⁰. Je však oveľa menej dostupná s vysokými nárokmi na prístrojové vybavenie, príslušenstvo a kvalifikovaný personál⁵⁰. Tiež je kontraindikovaná aj pri stavoch, kedy je možné IVIg podať (akútne zápaly, kardiopulmonálna instabilita,...)⁵⁰. Častejšie sa vyskytujú aj problémy so žilovým prístupom s nutnosťou zavedenia centrálného venózneho katétra⁵⁰.

Liečba vysoko aktívnej, resp.refraktérnej gMG

Pri vyššie spomenutých liečebných postupoch sa dosahuje uspokojivá kontrola ochorenia u asi 90% všetkých pacientov. Zostáva však problematická skupina pacientov, u ktorých sa nepodari dosiahnuť uspokojivé zlepšenie myastenickej symptomatiky a/alebo majú opakované exacerbácie/krízy s nutnosťou použitia intervenčnej imunoterapie⁵¹. Do tejto skupiny patria pacienti, ktorí majú refraktérnu MG. Napriek plne indikovanej kombinovanej imunosupresívnej liečbe v dostatočne dlhom časovom období pretrvávajú u nich významná myastenická symptomatika, môže dochádzať aj k exacerbáciám ochorenia⁵¹. Ďalšiu skupinu tvoria pacienti, u ktorých rozvoj NÚ alebo komorbidít alebo užívaná iná liečba neumožňujú nasadenie kombinovanej perorálnej imunosupresívnej liečby v dostatočne účinnej dávke⁵¹. U týchto pacientov potom pretrvávajú myastenická symptomatika⁵¹. Poslednú skupinu tvoria už vyššie spomínaní kortikodependentní pacienti⁵¹. V praxi sa jedná o pacientov, u ktorých pretrvávajú myastenická symptomatika (MG-ADL minimálne 5-6 bodov) napriek liečbe minimálne dvomi imunosupresívami alebo pri nutnosti opakovaného použitia intervenčnej imunoterapie (IVIg, PLF) bez ohľadu na počet skúšaných imunosupresív⁵¹. Títo pacienti sú indikovaní na eskaláciu liečby (Obr. 2)⁵¹. V súčasnosti je dostupných viacero preparátov, ktoré cielene ovplyvňujú tie procesy v imunitnom systéme, ktoré sú priamo zapojené do patofyziológie jednotlivých subtypov MG⁵. Tieto liečivá sú efektívne v liečbe MG, s dobrým bezpečnostným profilom a väčšinou aj rýchlym nástupom účinku⁵ (s výnimkou rituximabu). Aktuálne sú dostupné v liečbe gMG na

Slovensku anti-CD20 protilátka rituximab⁵² a liečivá zo skupiny inhibítorov komplementu⁵³ a FcRn antagonistov⁵⁴. Všetky lieky sú indikované v SR ako „add-on“ terapia ku konvenčnej imunoterapii⁵⁵.

Rituximab: je chimérická monoklonová protilátka namierená proti povrchovému antigénu CD20 na B-lymfocytoch, čím vedie k ich deplécii a následnej redukcii produkcie autoprotílátok⁵². Klinický efekt sa prejavuje postupne v priebehu týždňov až mesiacov, pričom dlhotrvajúca B-bunková deplécia umožňuje dlhšie intervaly medzi podaniami⁵². Najčastejšie sa podáva 2x1000 mg intravenózne s odstupom 14 dní medzi jednotlivými dávkami⁵². Opakovaná dávka sa podáva s odstupom minimálne 6 mesiacov. Rituximab má priaznivý bezpečnostný profil, avšak vyžaduje monitorovanie možných komplikácií, najmä infekcií, hypogamaglobulinémie, leuko- a lymfopénie a reaktivácie latentných vírusov⁵². Pred zahájením liečby sa odporúča vyšetrenie imunitného profilu (IgG, IgM), skrining hepatitídy B a vyšetrenie hladín leukocytov vrátane lymfocytov⁵².

Účinnosť rituximabu bola potvrdená u anti-MuSK⁵⁶ aj u anti-AChR séropozitívnej MG⁵⁷. Rituximab je liekom voľby u vysoko aktívnej anti-MuSK pozitívnej MG⁶⁻⁹. Podľa autorov nemeckých odporúčaní patrí medzi možnosti prvej línie aj v liečbe vysoko aktívnej anti-AChR séropozitívnej MG, i keď sú uprednostňované inhibítory komplementu alebo FcRn antagonisti (Obr. 2)⁶. Škandinávski autori dokonca odporúčajú rituximab ako hlavnú voľbu pri refraktérnej gMG⁸. V našich podmienkach nie je schvaľovaný poisťovňami na liečbu anti-AChR séropozitívnej MG, po schválení výnimky na podanie je možná liečba vysoko aktívnej anti-MuSK pozitívnej a dvojito séronegatívnej MG.

Inhibítory komplementu: V liečbe gMG sa využívajú preparáty blokujúce štiepenie C5 zložky komplementu, a tým terminálnu fázu aktivácie komplementu s tvorbou komplexu atakujúceho membrány (membrane attack complex – MAC)⁵³. V liečbe gMG sú schválené monoklonálne protilátky ekulizumab^{58,59} a ravulizumab^{60,61} a malý syntetický peptid zilucoplan⁶². Ekulizumab a ravulizumab sa viažu stericky na jedno rovnaké väzobné miesto na C5⁵⁸. Zilucoplan sa viaže na dva odlišné epitopy C5⁶². Tieto väzbové miesta prekrývajú oblasť, kde C5 štiepi C5 konvertáza, čím efektívne bráni tvorbe C5a a C5b⁶². Inhibítory komplementu patria medzi lieky prvej voľby u pacientov s vysoko aktívnou anti-AChR pozitívnou gMG (Obr. 2)⁵³. Keďže anti-MuSK séropozitívna MG je sprostredkovaná IgG4 protilátkami, ktorých patologický účinok nie je

sprostredkovaný komplementom, nie sú inhibítory komplementu účinné v liečbe tohto subtypu MG⁵³. V SR je kategorizovaný v liečbe anti-AChR séropozitívnej gMG len ekulizumab. Keďže inhibítory komplementu zvyšujú náchylnosť na infekciu okapsulovanými baktériami, pred prvým podaním je nutné očkovanie proti meningokokom (dve vakcíny - proti sérovým skupinám A,C,W,Y aj proti skupine B) a pneumokokom⁵³. V prípade rizika z premeškania je možné začať s liečbou za krytia antibiotikami a potom následne pacienta doočkovať⁵³. Ekulizumab a ravulizumab sa podávajú intravenózne⁶⁰. Výhodou zilucoplanu je subkutánne podávanie, musí sa však podávať denne, čo môže časom znížiť adhérenciu k liečbe⁶². Schéma podávania ekulizumabu je tiež náročná. Prvé štyri týždne sa podáva 900 mg raz do týždňa, v piatom týždni sa podáva 1200 mg a následne každé dva týždne udržiavacia dávka 1200 mg⁶⁰. Schéma podávania ravulizumabu je výhodnejšia, v udržiavacej fáze sa podáva každých osem týždňov, ale zatiaľ nie je kategorizovaný v liečbe gMG v SR, rovnako ako zilucoplan. Pri kontrolách je okrem klinického stavu nutné monitorovať výskyt závažných infekcií (neuroinfekcia, bronchopneumónia,...)⁵³.

Antagonisty Fc receptorov: Táto skupina liečiv funguje na báze blokády väzby neonatálneho Fc receptora a IgG⁵⁴. Tvorba tohto komplexu je nutná pre recykláciu IgG vychytených endotelovými bunkami a ich návrat späť do cirkulácie. Tým dochádza k zabráneniu rozkladu IgG v lyzozómoch endotelových buniek a predĺženiu polčasu prežívania všetkých podtried IgG⁵⁴. V liečbe gMG sú schválené modifikovaný Fc fragment ľudskej IgG1 protilátky^{63,64} a monoklonálne protilátky rozanolixizumab^{65,66} a nipocalimab⁶⁷ (Obr. 2). Keďže antagonisty FcRn skracujú polčas prežívania všetkých podtried IgG, sú účinné aj v liečbe anti-MuSK pozitívnej a dvojito séronegatívnej gMG. Napriek tomu je jediným preparátom schváleným v liečbe anti-MuSK pozitívnej MG rozanolixizumab (Obr. 2)^{65,66} a pre liečbu séronegatívnej MG nemá schválenie ani jeden preparát⁵⁴. Antagonisty FcRn sa podávajú cyklicky. Za pozitívnu odpoveď na liečbu považujeme zlepšenie v MG-ADL skóre o dva a viac bodov – pacient je hodnotený ako respondér. V prípade efgartigimodu sa liečivo podáva raz týždenne počas štyroch týždňov intravenózne v dávke 10 mg/kg^{63,64}, v prípade rozanolixizumabu jedenkrát týždenne počas šesť týždňov subkutánnou pumpou v dávke 280 až 840 mg v závislosti od hmotnosti^{65,66}. Nipocalimab sa podáva v úvodnej dávke 30 mg/kg, následne ako udržiavacia liečba každé dva týždne v dávke 15 mg/kg⁶⁷. V SR je kategorizovaný v liečbe gMG zatiaľ jedine efgartigimod. Pred prvým podaním vyšetrujeme hladinu IgG v sére⁶⁴. Ak je znížená pod dolnú hranicu normy, pacient nie je

vhodný na liečbu⁶⁴. Rovnako ak má sklony k recidivujúcim infektom na kombinovanej perorálnej imunosupresívnej liečbe⁶⁴. Pred prvým podaním nie je potrebné absolvovať žiadne očkovanie⁶⁴. V úvode preferujeme paušálne schému s dvomi cyklami, medzi ktorými je interval štyri týždne⁶⁴. Dôvodom je, že u časti pacientov v štúdiu ADAPT došlo k terapeutickej odpovedi až po druhom cykle⁶⁸. Po absolvovaní dvoch cyklov prehodnocujeme stav pacienta⁶⁴. Ak pacient nie je respondérom, liečbu prerušíme⁶⁴. Ak je respondérom, môžeme čakať, dokiaľ sa pacient nezhorší o viac ako dva body v MG-ADL skóre⁶⁴. Po zhoršení môžeme cyklus opakovať⁶⁴. Ak je ale interval zhoršenia krátky (napr. 3-4 týždne), je vhodnejšie pravidelne indikovať u pacienta cykly bez čakania na zhoršenie myastenickej symptomatiky. U pacientov monitorujeme výskyt infekcií, ktoré sú najčastejšou komplikáciou podania FcRn antagonistov⁶⁴. Predovšetkým u nipocalimabu sú pomerne častou komplikáciou aj periférne edémy a nepriaznivý vplyv na lipidový profil (zvýšenie hladiny celkového a LDL cholesterolu, zníženie hladiny HDL cholesterolu)⁶⁷.

Úplne aktuálne bol v septembri 2025 schválený regulačnými orgánmi v liečbe gMG ďalší preparát s pôsobením proti B-lymfocytom, a to konkrétne inebilizumab, ktorý je monoklonálnou protilátkou s anti-CD19 aktivitou⁶⁹. Skúsenosti s ním nemáme žiadne, nie je kategorizovaný v SR.

Liečba anti-MuSK séropozitívnej gMG

Anti-MuSK gMG má svoje špecifiká v porovnaní s anti-AChR séropozitívnou gMG, čo sa týka patofyziológie, klinického obrazu aj liečby^{70,71}. Anti-MuSK gMG spravidla horšie reaguje na IACHÉ, ktoré môžu symptómy niekedy aj zhoršiť⁷¹. Pacienti s anti-MuSK myasténiou často vyžadujú vyššie dávky KS, keďže symptómy sú často výraznejšie ako pri anti-AChR gMG. Zároveň je kombinovaná IS liečba dlhšia vzhľadom na častejšiu tendenciu k exacerbáciám pri jej redukcii a sklon ku kortikodependencii u pacientov s anti-MuSK gMG^{70,71}.

Nakoľko sa v patofyziológii anti-MuSK myasténie uplatňujú extratýmusové mechanizmy, nie je tymektómia indikovaná^{37, 70,71}.

Pri liečbe akútnych stavov sa stretávame s nižšou účinnosťou IVIg ako u anti-AChR pozitívnej gMG^{70,71}. Pacienti môžu viac profitovať z PLF, nakoľko touto liečebnou metódou dochádza k rýchlemu odstráneniu IgG4 protilátok z organizmu^{70,71}.

V liečbe aktívnej/refraktérnej anti-MuSK pozitívnej gMG sa odporúča ako liek prvej voľby rituximab^{6-9,55} (Obr. 2), ktorého účinnosť bola v tejto indikácii jasne preukázaná⁵⁶. Ďalšou voľbou môže byť FcRn antagonista rozanolixizumab^{6,55} (Obr. 2), ktorý má aj schválenie od Európskej liekovej agentúry (European Medicines Agency – EMA) v tejto indikácii ako jediný liek^{65,66}.

Liečba dvojito séronegatívnej gMG

V tomto prípade sa konvenčná liečba, liečba akútnych stavov ani indikácie na tymektómiu v zásade nelíšia od všeobecných odporúčaní pre liečbu gMG⁷².

Rozdiel je u aktívnych/refraktérnych foriem. Keďže žiaden z preparátov nie je regulačnými orgánmi schválený na liečbu dvojito/trojito séronegatívnej gMG⁵⁵, je možná len “off-label” liečba. Najčastejšie indikujeme chronickú udržiavaciu liečbu IVIg v 3-4 týždňových intervaloch alebo liečbu rituximabom.

○ Liečba okulárnej MG (OMG)

Ako OMG označujeme tú formu MG, ktorá začína postihnutím extraokulárnych okohybných svalov a ani po viacerých rokoch priebehu ochorenia nemá tendenciu ku generalizácii – progresii na ďalšie svalové skupiny^{73,74}. V dobe diagnostikovania ochorenia však nevieme, či je u konkrétneho pacienta okulárna symptomatika len prvým prejavom gMG a dôjde uňho k rýchlej generalizácii alebo či bude mať pacient len trvalé izolované postihnutie okohybných svalov.

Konvenčná liečba OMG sa líši od gMG. Hlavnými cieľmi je jednak odstrániť nepríjemnú symptomatiku narúšajúcu kvalitu života pacienta a tiež zabrániť generalizácii MG u vysoko rizikových pacientov^{73,74}. Rozhodujúcim faktorom pre voľbu liečby je intenzita okulárnej symptomatiky a faktory asociované s vysokým rizikom generalizácie (titer protilátok proti AChR, vek, pohlavie, prítomnosť tymómu,..)^{73,74}.

U pacientov s veľmi ľahkou intermitentnou symptomatikou (prchavá diplopia, ľahký pokles mihalnice neovplyvňujúci zorné pole) začíname s liečbou IChE. V prípade séronegatívnych foriem môžu zostať jedinou liečbou^{73,74}. V prípade vyššieho rizika generalizácie odporúčame pridať liek zo skupiny NSI^{73,74}. Rizikovými faktormi pre generalizáciu sú pozitívny titer protilátok proti AChR, vyšší vek and 50 rokov, mužské pohlavie, asociácia s iným autoimunitným ochorením, prítomnosť tymómu⁷³. V prípade nedostatočnej účinnosti samotných

IACHe alebo výraznej symptomatiky (diplopia pretrvávajúca väčšinu dňa, výrazný pokles mihalnice obmedzujúci videnie alebo uzatvárajúci očnú štrbinu) indikujeme KS^{73,74}. Obvykle stačia značne nižšie dávky ako v prípade gMG^{73,74}. Pri vošbe iniciálnej dávky opäť zohľadňujeme klinický obraz, vek, celkový stav, komorbidity a užívané lieky u pacienta. Ak je vysoké riziko generalizácie, možno zvoliť hneď od začiatku kombinovanú imunosupresívnu formu^{73,74}. V prípade kontraindikácií alebo rozvoja závažných NÚ kortikoterapie indikujeme kombináciu IACHe a NSI^{73,74}.

Tymektómia u okulárnej MG je mierne kontroverznou témou. Jednoznačnou indikáciou k tymektómii u OMG je len nález tymómu^{37,75}, časť autorov ju inak považuje za neindikovanú^{76,77}. Podľa niektorých literárnych zdrojov sa ako indikácia na tymektómiu u OMG uvádza aj vek pod 50 rokov a závažná okulárna symptomatika, rezistencia na imunoterapiu⁷⁸. Na našom pracovisku sme tymektómiu indikovali jednak u pacientov s OMG a potvrdeným tymómom ale aj u pacientov do 50 rokov s vysoko pozitívnym titrom anti-AChR protilátok a výraznou okulárnou symptomatikou.

V prípade refraktérnej formy OMG (ktorá je extrémne zriedkavá) je liekom voľby chronická udržiavacia lieba IVIg. Inhibítory komplementu ani FcRn antagonisty nie sú indikované v liečbe OMG, dokonca ani u pacientov s generalizovanou symptomatikou, u ktorých okulárna symptomatika tvorí viac ako polovicu bodov v MG-ADL skóre^{53,54}.

○ Liečba MG v detskom veku

Liečba MG v detskom veku vychádza z princípov liečby dospelých MG, s dôrazom na šetrnosť dlhodobej imunoterapie⁷⁹. Základom je symptomatická liečba pyridostigmínom a podľa klinického stavu pridanie KS, prípadne steroid-šetriaceho imunosupresíva (najmä azatioprín, menej často mykofenolát mofetil)⁷⁹. Pri ťažších formách, exacerbáciách a myasténnej kríze sa využíva IVIg alebo PLF⁷⁹. Tymektómia je zvažovaná u detí s generalizovanou, anti-AChR pozitívnou MG a tymickou hyperpláziou, predovšetkým vo vyššom detskom veku⁷⁹. U ťažkých alebo refraktérnych foriem je možné zvážiť aj biologickú liečbu (napr. rituximab) v špecializovaných centrách⁷⁹.

Existujú však určité špecifiká liečby MG v detskom veku⁷⁹:

- *Dávkovanie a tolerancia liekov*: deti majú iný farmakokinetický profil, dávky pyridostigminu a imunosupresív sa prispôsobujú hmotnosti a rastu, častejšie sú gastrointestinálne a vegetatívne NÚ po IACHÉ
- *Dlhodobé nežiaduce účinky kortikoterapie*: u detí je väčší dôraz na minimalizáciu steroidov (riziko rastovej retardácie, osteoporózy, obezity, katarakty), preto sa včas pridáva steroid-šetriace imunosupresívum
- *Tymektómia*: v pediatrii sa zvažuje opatrnejšie (vek, riziko pre rast a vývoj, anestézia), typicky u generalizovanej anti-AChR pozitívnej MG vo vyššom detskom veku, zatiaľ čo u mladých dospelých je indikácia širšia
- *Biologická liečba*: použitie rituximabu či novších biologík je u detí limitované skúsenosťami a dátami, využíva sa najmä pri ťažkých, refraktérnych formách v špecializovaných centrách
- *Prognóza a schopnosť remisie*: u detí je vyššia šanca dlhodobej remisie, čo sa odráža v stratégii postupného, ale opatrného znižovania imunoterapie

- **MG a tehotenstvo**

MG je ochorenie, ktoré môže postihovať ženy v reprodukčnom veku, preto je jeho vzťah k tehotenstvu klinicky významnou témou^{80,81}. Súčasné dáta ukazujú, že MG graviditu zásadne nekontraindikuje, ale vyžaduje sa individualizované plánovanie a úzka spolupráca neurológa, gynekológa a neonatológa^{80,81}.

Priebeh MG počas gravidity je heterogénny. Exacerbácie sa vyskytujú u približne jednej tretiny pacientok^{81,82}, najčastejšie v prvom trimestri a v časnom puerpériu^{81,82}. U zhruba jednej tretiny zostáva priebeh stabilný a u ďalšej tretiny býva popisované zlepšenie symptómov^{81,82}. K rizikovým faktorom exacerbácie patrí krátke trvanie ochorenia pred koncepciou (<2 roky), nedostatočná kontrola symptómov a rýchle vysadenie imunosupresív^{81,82}. Pôrod sám o sebe nepredstavuje vysoké riziko akútneho zhoršenia, avšak obdobie po pôrode je typické vyššou frekvenciou relapsov, pravdepodobne v súvislosti s imunologickými zmenami u ženy po ukončení gravidity^{80,81}.

Pyridostigmin je liekom prvej voľby^{80,81}. Je považovaný za bezpečný vo všetkých štádiách gravidity^{80,81}. Dávkovanie môže byť potrebné upraviť v dôsledku zvýšeného renálneho klírensu^{80,81}. KS sú preferovanými imunosupresívnymi liekmi v gravidite^{80,81}. Môžu byť iniciované alebo udržiavané podľa potreby^{80,81}. Riziko orofaciálnych malformácií plodu pri nízkych a stredných dávkach je považované za minimálne^{80,81}. Azatioprin je tiež relatívne bezpečný; môže byť ponechaný pri nutnosti imunosupresie⁸³. U žiadnej našej pacientky, ktorá užívala počas tehotenstva azatioprin, nedošlo k prejavu teratogénneho potenciálu na plod⁸³. Druholíniové možnosti, použiteľné v selektovaných prípadoch s ohľadom na riziko nefrotoxicity a preeklampsie, sú cyklosporín a takrolimus⁸¹. Mykofenolát mofetil, metotrexát, cyklofosfamid sú jednoznačne teratogénne. Preto sa vyžaduje prechod na bezpečnú alternatívu s dostatočným časovým odstupom pred tehotenstvom^{80,81}. Liečba rituximabom sa odporúča ukončiť najmenej 6–12 mesiacov pred plánovaným počatím^{80,81}. IVIg a PLF sú bezpečné počas celej gravidity a zostávajú liečbou voľby pri akútnych exacerbáciách, vrátane myastenickej krízy⁸⁰⁻⁸². Je potrebné súčasne vyhľadávať a liečiť spúšťajúce faktory (infekcie, lieky ovplyvňujúce nervovosvalový prenos)^{80,81}. U pacientok s vysokým rizikom exacerbácie/myastenickej krízy v puerpériu (pacientky s nestabilnou MG počas tehotenstva, resp. vysoko aktívnou MG pred tehotenstvom) je možné zvážiť preventívne podanie plnej dávky IVIg po pôode z preventívnych dôvodov⁸⁰.

MG nepostihuje hladkú svalovinu, a teda ani kontraktilitu maternice^{80,81}. Väčšina žien s MG môže rodiť spontánne^{80,81}. Problém môže nastať v druhej pôrodnej dobe, kedy v dôsledku únavy priečne pruhovaného svalstva panvového dna a brušnej steny môže dôjsť k zastaveniu pôrodu^{80,81}. Preto je potrebné identifikovať tie pacientky, u ktorých je vhodnejšie zvoliť plánované pôrod cisárskym rezom – predovšetkým s nestabilnou MG počas tehotenstva^{80,81}. V prípade výskytu neočakávaných komplikácií možno v druhej pôrodnej dobe zvoliť jednu z metód asistovaného pôrodu (vákuumextrakcia, pôrodnice kliešte)^{80,81}. Magnézium je kontraindikované pre riziko blokády nervovosvalového prenosu a precipitácie myastenickej krízy^{80,81}. Pri potrebnom manažmente preeklampsie je preto nutné zvoliť alternatívne postupy^{80,81}. Epidurálna analgézia je možná a často preferovaná^{80,81}. Celková anestézia v prípade sekcie vyžaduje skúseného anestéziológa – depolarizujúce myorelaxanciá (sukcynylcholín) môžu mať predĺžený účinok, nedepolarizujúce sú účinnejšie a vyžadujú redukciiu dávky^{80,81}.

Zriedkavo sa môže objaviť u novorodenca neonatálna prechodná (tranzitórna) myasténia, spôsobená transplacentárnym prestupom protilátok anti-AChR do tela plodu^{80,81}. Vyskytuje sa v súčasnosti zriedkavo, najmä u matiek s nediagnostikovanou, resp. nedostatočne liečenou MG^{80,81}. Klinická manifestácia nastupuje typicky 24–48 hodín po pôrode (hypotonus, slabé sanie, respiračné ťažkosti)^{80,81}. U novorodencov s tranzitórnou neonatálnou myasténiou je liečba prevažne podporná zameraná na výživu, hydratáciu, monitoring a stabilizáciu vitálnych funkcií^{80,81}. Pri výraznej svalovej slabosti sa podáva neostigmín v dávke 0,04–0,1 mg/kg i.m. alebo s.c., spravidla 30 minút pred kŕmením v intervale každých 4–6 hodín^{80,81}. Po stabilizácii stavu je možné prejsť na enterálne podávanie (0,5–1 mg/kg p.o.)^{80,81}. Vyhýbame sa i.v. podaniu^{80,81}. Dávkovanie sa titruje podľa klinickej odpovede, s monitorovaním rizika bradykardie a iných muskarínových nežiaducich účinkov, pri ktorých je indikovaný atropín^{80,81}. Liečba je obvykle krátkodobá, s veľmi dobrou prognózou a ústupom ťažkostí v priebehu 2–4 týždňov^{80,81}.

Dojčenie je vo väčšine prípadov bezpečné. Pyridostigmín, prednizón/prednizolón, azatioprín aj IVIg sú kompatibilné s laktáciou^{80,81}. Je potrebné vyhnúť sa mykofenolátu, cyklofosfamidu a cyklosporínu^{80,81}.

- **MG a anestézia**

Vo všeobecnosti platí, že pacient s MG by mal byť operovaný predilekčne v období stabilizácie MG, ak nie je výkon indikovaný z vitálnej indikácie alebo hrozí riziko z premeškania. Preferujeme regionálne postupy pri anestézii (lokálna, spinálna anestézia, segmentálne blokády,...)⁸⁴⁻⁸⁶.

Premedikácia u pacientov s MG má byť skôr minimalistická a individualizovaná⁸⁴⁻⁸⁶. Rutinné podávanie sedatív (benzodiazepínov) sa neodporúča, najmä pri generalizovanej MG a bulbárnej a respiračnej slabosti vzhľadom na riziko respiračnej depresie⁸⁴⁻⁸⁶. Ak sú nutné (silná anxieta), podávajú sa v zníženej dávke a pri monitorovaní stavu pacienta⁸⁴⁻⁸⁶. Anticholinesterázová liečba (pyridostigmín) sa zvyčajne nevynecháva, podáva sa v štandardnej rannej dávke, prípadne s úpravou podľa plánu operácie⁸⁴⁻⁸⁶. Anticholinergiká (glycopyrrónium, atropín) nie sú rutinnou súčasťou premedikácie, používajú sa len pri jasnej

indikácii (napr. vagová bradykardia)⁸⁴⁻⁸⁶. V prípade, ak pacient stále užíva KS, nahradzujeme v perioperačnom období perorálne KS hydrokortizónom i.v. v dávke 100-200 mg i.v.⁸⁴⁻⁸⁶.

Problémom je predovšetkým celková anestézia. Pacienti s MG predstavujú anestéziologické riziko pre zvýšenú citlivosť na nedepolarizujúce myorelaxanciá a variabilnú odpoveď na depolarizujúci sukcinylcholín, ktorý môže mať predĺžený alebo oslabený účinok⁸⁴⁻⁸⁶. Pri potrebe svalovej relaxácie sa odporúča výrazná redukcia dávky nedepolarizujúcich relaxancií, použitie kvantitatívneho TOF (time of four) monitorovania a preferenčná reverzia sugammadexom⁸⁴⁻⁸⁶.

Pri TOF stimulácii sa hodnotí počet mechanických odpovedí (TOF count) a pomer amplitúdy štvrtého k prvému zásklbu – TOF ratio (TOFR)⁸⁷. Najčastejšie sa stimuluje n. ulnaris, n. facialis, n. tibialis⁸⁷. TOF count informuje o hĺbke neuromuskulárnej blokády: 4/4 znamená minimálnu blokádu, 1–2/4 strednú a 0/4 hlbokú blokádu. Počas ústupu blokády je kľúčový TOFR, pričom hodnota $\geq 0,9$ je považovaná za kritérium dostatočnej obnovy neuromuskulárnej funkcie a bezpečnej extubácie⁸⁷. Nižšie hodnoty poukazujú na reziduálnu svalovú slabosť a zvýšené riziko respiračných komplikácií⁸⁷.

Keďže každá operácia môže pôsobiť ako spúšťač myastenickej exacerbácie/krízy, je nutné dôsledne sledovať výskyt myastenických príznakov a v prípade ich výskytu upraviť perorálnu liečbu a/alebo indikovať intervenčnú imunoterapiu⁸⁴⁻⁸⁶. K rizikovým faktorom perioperačnej respiračnej insuficiencie patrí dlhé trvanie ochorenia, bulbárne príznaky a vysoké dávky pyridostigminu⁸⁴⁻⁸⁶. Pooperačné monitorovanie ventilácie je kľúčové, pričom je potrebné vyhnúť sa liekom zhoršujúcim nervovosvalový prenos⁸⁴⁻⁸⁶.

- **MG a vakcinácia**

Pacienti s myasténiou gravis (MG) patria medzi osoby, u ktorých môže infekcia významne zhoršiť priebeh ochorenia. Vakcinácia je preto vo všeobecnosti odporúčaná, pričom väčšina dostupných očkovacích látok je bezpečná⁸⁸.

Inaktivované (neživé) vakcíny sú bezpečné⁸⁸. Neexistujú dôkazy, že by zvyšovali riziko exacerbácie MG⁸⁸. Patria sem chrípková vakcína (inaktivovaná), pneumokoková, hepatitída A/B, tetanus, záškrt, pertussis, HPV, COVID-19 mRNA a adenovírusové vakcíny (sú neinfekčné). Živé atenuované vakcíny sa vo všeobecnosti neodporúčajú, najmä u pacientov liečených imunosupresiou (azatioprin, mykofenolát, cyklosporín, takrolimus, rituximab, vysokodávkované kortikoidy)⁸⁸. Patria sem MMR (morbili-mumps-rubeola) vakcína, varicella, žltá zimnica, intranazálna chrípková vakcína⁸⁸. U plne stabilného pacienta bez imunosupresív je možné zvážiť živé vakcíny individuálne⁸⁸. mRNA vakcíny (napr. proti COVID-19) sú odporúčané. Väčšina štúdií ukazuje dobrú toleranciu bez zvýšeného rizika exacerbácií. Mierne zhoršenie (najmä očných príznakov) sa môže vyskytnúť u <10% pacientov, je zväčša prechodné⁸⁸. Pred prvým podaním inhibítorov komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) je nutné očkovanie proti meningokokom (dve vakcíny - proti sérovým skupinám A,C,W,Y aj proti skupine B) a pneumokokom⁵³.

Väčšina pacientov s MG toleruje očkovanie bez zmien symptómov⁸⁸. Krátkodobé zhoršenie môže nastať pri horúčke – ide o reakciu na infekciu alebo zápal, nie imunologické „prebudenie“ MG⁸⁸. Exacerbácie spojené s očkovaním sú výrazne menej časté než exacerbácie spojené s infekciou, ktorej vakcinácia zabraňuje⁸⁸.

Očkovanie je vhodné v stabilnom období MG, nie počas myastenickej krízy či výraznej exacerbácie. Pri liečbe rituximabom sa snažíme očkovať medzi cyklami, cca 4–6 mesiacov po infúzii a aspoň dva (ideálne štyri) týždne pred ďalšou dávkou⁸⁸. Pri liečbe FcRn antagonistami môžeme podávať inaktivované vakcíny ideálne dva týždne po skončení cyklu a minimálne štyri týždne pred ďalším cyklom⁸⁸. Pri liečbe inhibítormi komplementu možno inaktivované vakcíny podať kedykoľvek počas liečby, nie je potrebný špeciálny odstup od infúzie - skôr sa držíme bežných imunizačných schém⁸⁸.

Odporúčané očkovania pre myastenikov sú proti chrípke každoročne (inaktivovaná forma), proti pneumokokom (konjugovaná + polysacharidová vakcína – podľa veku a komorbidít), proti COVID-19 podľa aktuálnych odporúčaní, proti tetanus/diftéria/pertussis (bežné preočkovania), proti hepatitíde B (najmä pri imunosupresívnej liečbe)⁸⁸.

- **Lieky zhoršujúce MG**

Viacero liekov môže zhoršiť myastenickú symptomatiku, závisí to však aj od dávky, frekvencie užívania a najmä od toho, či je MG stabilná alebo aktívna⁸⁹. V prípade minimálnej manifestácie, resp. MG nespôsobí jednorazové použitie týchto liekov zhoršenie MG⁸⁹. Pri liečbe je vždy dôležité zvážiť risk/benefit podania⁸⁹. Záchrana života je vždy dôležitejšia ako riziko zhoršenia MG. Medzi lieky, ktoré môžu zhoršiť MG patria najmä magnézium (predovšetkým v intravenózne forme), anticholinergiká, myorelaxanciá, anxiolytiká, antidepresíva staršej generácie (napr. tricyklické antidepresíva), antihistaminiká staršej generácie (napr. bisulepín), niektoré antibiotiká (najmä zo skupiny fluórochinolonov, aminoglykozidov a linkozamidov; uvádzajú sa aj makrolidy a tetracyklíny), botulotoxín, chinín⁸⁹. Opatrnosť sa odporúča aj pri nasadzovaní liekov na znižovanie cholesterolu, najmä zo skupiny statínov⁹⁰.

Niektoré liečivá majú potenciál dokonca MG indukovať. V minulosti sa tento potenciál prisudzoval D-penicilamínu⁹¹, ktorý sa však používa sporadicky. Oveľa väčším problémom sú tzv. „checkpoint inhibítory“. Imunitné checkpoint inhibítory (ICI) – najmä blokátory PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) a CTLA-4 (ipilimumab) – predstavujú zásadný pokrok v onkologickej liečbe⁹². Ich mechanizmom je uvoľnenie brzdiacich signálov imunitnej odpovede, čo zvyšuje protinádorovú aktivitu T-lymfocytov⁹². Tento účinok však môže viesť aj k rozvoju imunitne sprostredkovaných nežiaducich účinkov, vrátane postihnutia nervosvalového spojenia⁹². MG indukovaná ICI je síce zriedkavá, no charakteristická rýchlym nástupom a často závažnejším priebehom ako idiopatická MG a častou koincenciou s myozitídou alebo myokarditídou (tzv. „triple M“ syndróm)⁹². Symptómy sa typicky objavujú počas prvých týždňov liečby⁹². Ide o potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý si vyžaduje promptnú diagnostiku, okamžité vysadenie ICI a agresívnu imunosupresívnu liečbu (IVIg alebo PLF, KS)⁹². Včasné rozpoznanie je zásadné, keďže mortalita je vyššia než pri bežnej MG⁹².

Záver

Diagnostika a liečba MG si vyžaduje klinické skúsenosti, nakoľko sa jedná o pomerne vzácne ochorenie, navyše sa jednotlivé subtypy líšia patofyziológiou, patológiou týmusu, vekom manifestácie a čiastočne aj klinickým obrazom, priebehom a rezponzivitou na jednotlivé typy

imunoterapie. Preto by sa starostlivosť o týchto pacientov mala odohrávať v špecializovaných centrách. Keďže sa však jedná o ochorenie, ktoré môže rýchlo progredovať a byť život ohrozujúce, je potrebné, aby každý neurológ vedel rozpoznať toto ochorenie a v prípade nevyhnutnosti vedel zvládnuť liečbu MG.

Podobne ako u iných ochorení aj u MG je tendencia k personalizovanej liečbe, ktorá je prispôbena veku, potrebám pacienta a jeho zdravotnému stavu a užívaným liekom.

Stupeň	0	1	2	3	Skóre (0,1,2 alebo 3)
1. Reč	Normálne	Intermitentné zhoršenie artikulácie alebo nosová reč	Konštantné zhoršenie artikulácie, ale dá sa porozumieť	Ťažké porozumenie reči	
2. Žuvanie	Normálne	Únava pri hryzení tuhej stravy	Únava pri hryzení mäkkej stravy	Žalúdočná sonda	
3. Prehltnutie	Normálne	Zriedkavé epizódy zabehnutia	Časté zakuckávanie sa, nutnosť zmeny stravovacích návykov	Žalúdočná sonda	
4. Dýchanie	Normálne	Dýchavičnosť po námahe	Dýchavičnosť v pokojnom stave	Umelá pľúcna ventilácia	
5. Ťažkosti pri čistenie zubov alebo pri česaní vlasov	Žiadne	Zvýšená námaha, ale nemusí odpočívať	Potrebuje prestávky	Nie je schopný vykonávať jednu z týchto funkcií	
6. Ťažkosti pri vstávanie zo stoličky	Žiadne	Lahké, niekedy používa ruky	Stredne závažné, vždy používa ruky	Ťažké, potrebuje pomoc	
7. Dvojité videnie	Žiadne	Vyskytuje sa, ale nie denne	Denne, ale nie neustále	Neustále	
8. Pokles viečka	Žiadne	Vyskytuje sa, ale nie denne	Denne, ale nie neustále	Neustále	
Celkové MG-ADL skóre (položka 1 - 8) =					

Obr. 1: Škála hodnotiaca aktivity bežného života u pacienta s myasténiou gravis (Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living)

Generalizovaná myasténia gravis				
Liečba	Anti-AChR pozitívna MG		Anti-MuSK pozitívna MG	
	1. Voľba	2. Voľba	1. Voľba	2. Voľba
	Kortikosteroidy a/alebo Azatioprin Tymektómia	Kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus)	Kortikosteroidy a/alebo Azatioprin	Kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus)
	MG Mierna/stredne aktívna			
modifikujúca ochorenie	+/- Kortikosteroidy a/alebo Jeden preparát z liečiv indikovaných na ľahkú/stredne aktívnu MG			
	Vysoko			
	Inhibítory komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) FcRn- antagonisty (efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab) Anti-CD20 protilátky (rituximab) Anti-CD19 protilátky (inebilizumab) Tymektómia	i.v. imunoglobulín Plazmaferéza/Imunoadsorpcia	Anti-CD20 protilátky (rituximab)	FcRn-antagonisty (rozanolixizumab) i.v. imunoglobulín Plazmaferéza/Imunoadsorpcia
	aktívna MG			

Obr. 2: Schéma liečby modifikujúcej ochorenie u generalizovanej myasténie gravis (voľne prevzaté od Wiendl H, Abicht A, Chan A et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:17562864231213240 – v porovnaní s pôvodnou tabuľkou je doplnený do tabuľky aj zilucoplan, rozanolixizumab, nipocalimab a inebilizumab, ktoré v období publikácie vyššie uvedeného článku neboli schválené v liečbe gMG regulačnými úradmi; v stĺpci 2. línia liečby vysoko aktívnej MG vypustené niektoré možnosti; v stĺpci 2. línia liečby mierne/stredne aktívnej MG vypustený metotrexát)

(CD – cluster of differentiation; FcRn – neonatálny Fc receptor; MG – myasténia gravis)

Literatúra

1. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N*. 2008;71/104(1):7-24
2. Tannemaat MR, Huijbers MG, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis-Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2024;200:283-305
3. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol*. 2022;269(6):3050-3063
4. Reyes-Leiva D, Carbayo Á, Vesperinas-Castro A et al. Persistent symptoms, exacerbations and drug side effects despite treatment in myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2025 ;32(1):e16463
5. Attarian S. New treatment strategies in Myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 ; 180(9):971-981
6. Wiendl H, Abicht A, Chan A et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 26;16:17562864231213240.
7. Murai H. The Japanese Clinical Guidelines 2022 for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: An Overview. *Brain Nerve*. 2024;76(1):7-12
8. Gilhus NE, Andersen H, Andersen L et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol*. 2024;31(5):e16229

9. De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta Neurol Belg.* 2024;124(4):1371-1383
10. Hehir MK 2nd, Li Y. Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022;28(6):1615-1642
11. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front Immunol.* 2020;11:212
12. Špalek P, Bobek R, Kečkeš Š, Martinka I. Dvojito séropozitívna myasténia gravis s autoprotilátkami proti AChR a proti MuSK – double trouble. *Neurológia.* 2023;18(1):46-50
13. Sciacca G, Reggio E, Mostile G et al. Clinical and CN-SFEMG evaluation of neostigmine test in myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2018;39(2):341-345
14. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature. *Muscle Nerve.* 2015;52(3):455-62
15. Coriolano Md, Amorim AA Jr, Lins OG. Repetitive stimulation test on the anconeus muscle for the diagnosis of myasthenia gravis: the mapping of its motor end-plate area. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2B):488-91
16. Cibulčík F, Špalek P, Martinka I. SFEMG a myasténia gravis - senzitivita, špecificita, interpretačné omyly. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(4): 471-484
17. Giannoccaro MP, Di Stasi V, Zanesini C, Donadio V, Avoni P, Liguori R. Sensitivity and specificity of single-fibre EMG in the diagnosis of ocular myasthenia varies accordingly to clinical presentation. *J Neurol.* 2020;267(3):739-745
18. Špalek P, Schborrer M, Krajč T. Diagnostika a liečba paraneoplastickej myasténie gravis asociovanej s tymómom. *Neurológia* 2010;5 (2):79-85

19. Martinka I, Fulová M, Schnorrer M, Cibulčík F, Špalek P. Myasténia gravis asociovaná s tymómom – súbor pacientov v Slovenskej republike (1978–2015). *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/ 112(5): 552–559
20. Blüthgen C, Patella M, Euler A et al. Computed tomography radiomics for the prediction of thymic epithelial tumor histology, TNM stage and myasthenia gravis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261401
21. Zhang H, Zhang P, Yu TL. Comparative study of computed tomography of normal and lymphoid follicular hyperplasia thymus in myasthenia gravis patients. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):512-518
22. de Kraker M, Kluin J, Renken N, Maat AP, Bogers AJ. CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4(3):267-71
23. Luo H, Xie S, Ma C et al. Correlation Between Thymus Radiology and Myasthenia Gravis in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2019;9:1173
24. Cheng B, Xue Y, Gu S, Yang H, Liu P, Qi G. Developing and validating a nomogram to predict myasthenia gravis exacerbation in patients with postoperative thymoma recurrence. *Gland Surg*. 2022;11(10):1712-1721
25. Renczésová B, Martinka I, Špalek P. AChR-séropozitívna myasténia gravis po tymektómii pre hyperpláziu týmusu s novozisteným atypickým tymómom – kazuistika. *Neurológia* 2024;19 (2):116-120
26. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122
27. 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
28. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(2):CD002828

29. Ma J, Chen D, Yi F et al. Optimal time for the addition of non-corticosteroid immunosuppressants in myasthenia gravis: a single-center retrospective study in China. *Front Neurol*. 2024;15:1474508
30. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):623-633
31. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve*. 2022;65(6):630-639
32. Vohánka S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurol prax*. 2010;11(2):95-99
33. Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach. *Neurol prax*. 2011; 12(6):368–372
34. Farrugia ME, Goodfellow JA. A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis-Opinions and a Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020;11:604
35. Špalek P. Imunosupresívna liečba myasténie gravis – update 2022. *Neurológia*. 2023;18(1):14-20
36. Kirschner PA. Alfred Blalock and thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1987;43(3):348-9
37. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-22
38. Krajč T, Špalek P, Lučenič M, Benej R, Haruštiak S. Tymómy a ich miniinvazívna chirurgická liečba. *Onkológia (Bratisl.)*. 2011; 6(6):339–343
39. Spillane J, Hirsch NP, Kullmann DM, Taylor C, Howard RS. Myasthenia gravis--treatment of acute severe exacerbations in the intensive care unit results in a favourable long-term prognosis. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):171-3
40. Claytor B, Cho SM, Li Y . Myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2023;68(1):8-19
41. Špalek P, Kurča E. Myastenická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu. *Neurológia*. 2024;19(1):5-10

42. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia*. 2018;13(2):53-58
43. Martinka I, Špalek P, Turčanová Koprušáková M et al. Intravenózný imunoglobulín (IVIg) v liečbe neuromuskulárnych ochorení: národné odporúčania – update 2025. *Neurológia*. 2025;20(2):57-62
44. Gajdos P, Tranchant C, Clair B et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1689-1693
45. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68(11):837-841
46. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26(4):549-552
47. Bril V, Szczudlik A, Vaitkus A et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Corticosteroid-Sparing Effects of Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2023;100(7):e671-e682
48. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG). *StatPearls* [Internet]. Last Update: July 3, 2023. Dostupné na internete: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/>
49. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1299
50. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(4):806-817
51. Feng X, Song Z, Wu M et al. Efficacy and Safety of Immunotherapies in Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:725700
52. Vesperinas-Castro A, Cortés-Vicente E. Rituximab treatment in myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2023;14:1275533

53. White LM, Clay FJ, Forbes AM et al. Complement inhibitors for myasthenia gravis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;7(7):CD016098
54. Bhandari V, Bril V. FcRN receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2023;14:1229112
55. Martinka I. Nový pohľad na liečbu generalizovanej myasténie gravis. *Neurol praxi*. 2025;26(1):474-478
56. Chayanopparat S, Banyatcharoen P, Jitprapaikulsan J, Uawithya E, Apiraksattayakul N, Viarasilpa V. Efficacy and safety of rituximab in anti-MuSK myasthenia Gravis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025;15(1):7219
57. 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
58. Jiao L, Li H, Guo S. Eculizumab treatment for myasthenia gravis subgroups: 2021 update. *J Neuroimmunol*. 2022;362:577767
59. Pane C, Di Stefano V, Cuomo N et al. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. *J Neurol*. 2024;271(9):6209-6219
60. Martinka I. Inhibítory komplementu ekulizumab a ravulizumab v liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG). *Neurol praxi*. 2024;25(5):362-366
61. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, Reddel SW, Howard JF Jr. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:2639-2655
62. Howard JF Jr, Bresch S, Farmakidis C et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241243186
63. Blair HA. Efgartigimod: A Review in Generalised Myasthenia Gravis. *Drugs*. 2024;84(11):1463-1474
64. Martinka I. Účinnosť a bezpečnostný profil efgartigimodu u pacientov s generalizovanou myasténiou gravis. *Neurológia*. 2023;18(1):21-26

65. Hitt EM. Rozanolixizumab: A New Therapy in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Ann Pharmacother*. 2024;58(11):1140-1148
66. Martinka I. Rozanolixizumab v liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) – účinnosť, bezpečnostný profil. *Neurológia*. 2024;19(1):57-61
67. Antozzi C, Fitzgibbon M. An evaluation of nipocalimab for the treatment of generalized myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*. 2025;25(10):1047-1058
68. Howard JF Jr, Bril 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(7):526-536
69. Nowak RJ, Benatar M, Ciafaloni E et al. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2025;392(23):2309-2320
70. Špalek P, Martinka I, Kečkeš Š. Naše skúsenosti s myasténiou gravis s autoprotilátkami proti MuSK. *Neurol Praxi*. 2021;22(2):121-127
71. Vakrahou AG, Karachaliou E, Chroni E et al. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. *Front Immunol*. 2023 26;14:1212757
72. Rodrigues PRDVP, Kay CSK, Ducci RD et al. Triple-seronegative myasthenia gravis: clinical and epidemiological characteristics. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(1):1-7
73. Martinka I, Cibulčík F, Bednařík J, Špalek P. Okulárna myasténia gravis v Slovenskej republike. *Cesk Slov Neurol N*. 2017;80/113(2):190–196
74. Shuey NH. Ocular myasthenia gravis: a review and practical guide for clinicians. *Clin Exp Optom*. 2022;105(2):205-213
75. Zhang J, Zhang Z, Zhang H et al. Thymectomy in ocular myasthenia gravis-prognosis and risk factors analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):309
76. Gilbert ME, De Sousa EA, Savino PJ. Ocular myasthenia gravis treatment: the case against prednisone therapy and thymectomy. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1790–1792

77. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40(12):1828–9
78. Liu Z, Feng H, Yeung SJ et al. Extended trans sternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):1993–1999
79. Ramdas S, Painho T, Vanegas MI, Famili DT, Lim MJ, Jungbluth H. Targeted Treatments for Myasthenia Gravis in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2024;26(6):719-740
80. Špalek P. Myasténia gravis a žena: tehotenstvo, pôrod, puerpérium a tranzitórna neonatálna myasténia. *Neurol praxi*. 2014;15(6):296-299
81. Roche P, Bouhour F. Myasthenia gravis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(3):215-219
82. Martinka I, Špalek P. Ťažké exacerbácie myasténie gravis v tehotenstve a puerpériu – kazuistika. *Neurológia*. 2017; 12(1):20-22
83. Urminská I, Špalek P, Oros M, Pisoňová K, Martinka I. Myasthenia gravis, pregnancy, puerperium, transient neonatal myasthenia and arthrogryposis multiplex congenita in Slovakia (1978-2012). *J Neurol*. 2013;260(S1):112-113
84. Collins S, Roberts H, Hewer I. Anesthesia and Perioperative Considerations for Patients With Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1537
85. Radkowski P, Oniszczyk H, Opolska J, Podlińska I, Pawluczuk M, Onichimowski D. A Review of Muscle Relaxants in Anesthesia in Patients with Neuromuscular Disorders Including Guillain-Barré Syndrome, Myasthenia Gravis, Duchenne Muscular Dystrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease, and Inflammatory Myopathies. *Med Sci Monit*. 2024;30:e945675
86. Balážová P, Viestová K, Martinka I, Zahradníková P, Kolníková M, Nedomová B. Anestéziologický manažment u detí s neuromuskulárnymi ochoreniami. *Cesk Slov Neurol N*. 2024;87/120(3):165–173

87. Chau I, Horn K, Dullenkopf A. Neuromuscular monitoring during modified rapid sequence induction: A comparison of TOF-Cuff® and TOF-Scan®. *Australas Emerg Care*. 2020;23(4):217-220
88. Sansone G, Bonifati DM. Vaccines and myasthenia gravis: a comprehensive review and retrospective study of SARS-CoV-2 vaccination in a large cohort of myasthenic patients. *J Neurol*. 2022;269(8):3965-3981
89. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. *J Clin Med*. 2021;10(7):1537
90. Yan L, Huang D, Shen J, Yang M, Wang S. Statin-associated myasthenia gravis: a real-world retrospective and pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf*. 2025:1-8
91. Varghese T, Ahmed R, Sankaran JD, Al-Khusaiby SM. D-Penicillamine induced myasthenia gravis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2002;7(4):293-5
92. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP et al. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1794