

Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB – Ružinov

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie spôsobené autoprotiilátkami proti antigénom na postsynaptickej platničke nervovo-svalového spojenia, čo vedie k zlyhaniu nervovo-svalového prenosu a ku klinicky manifestným prejavom MG, ktoré môžu pacientov vitálne ohrozovať bulbárnou a/alebo respiračnou insuficienciou. Intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) má rýchly nástup intenzívneho imunosupresívneho účinku a výborný bezpečnostný profil s minimom nežiaducich prejavov.

IVIg ako intervenčná imunoterapia je liečbou 1. línie u myastenikov v krízových život ohrozujúcich situáciách:

- rozvinutá myastenická kríza s UPV,
- hroziaca myastenická kríza,
- akútna fulminantná primomanifestácia myasténie gravis,
- akútne exacerbácie myasténie gravis s generalizovanou symptomatológiou.

IVIg sa v týchto indikáciách aplikuje v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní. Súčasne je vždy indikovaná základná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprín). IVIG je účinnejší ako plazmaferéza, pôsobí patogeneticky priamo na produkciu autoprotiilátok a jeho účinok trvá 4 – 6 týždňov. Plazmaferéza eliminuje autoprotiilátky, ale nemá žiadny vplyv na autoimunitné mechanizmy, na produkciu autoprotiilátok a trvanie jej účinku oproti IVIG je kratšie. IVIG má dobrý bezpečnostný profil, môže byť aplikovaný aj v tehotenstve. IVIG je kontraindikovaný len u renálnej insuficiencie. Plazmaferéza má riziká u detí a starších jedincov, vysoko riziková je u myastenikov so zápalovými komplikáciami a absolútne je kontraindikovaná v myastenickej kríze so sepsou.

IVIg ako udržiavacia chronicko-intermitentná dlhodobá liečba myasténie gravis (druholíniová liečba) je ordinovaný v zriedkavých indikáciách:

- MG s rezistentou symptomatológiou na kortikoterapiu a imunosupresívnu liečbu,
- MG s kontraindikáciami k imunosupresívnej liečbe, najmä proti glukokortikosteroidom.

Udržiavacia liečba IVIG-om sa ordinuje v jednorazovej dávke 0,4-1 g/kg/deň v 1 – 3 mesačných intervaloch podľa klinickej závažnosti MG.

Kľúčové slová: myasténia gravis, intravenózný imunoglobulín, intervenčná imunoterapia, myastenická kríza, bulbárna a respiračná insuficiencia, udržiavacia liečba IVIG

Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder caused by autoantibodies against antigens at postsynaptic motor end-plate of neuromuscular junction causing failure of neuromuscular transmission. MG presents clinically by muscle weakness and fatigability, and respiratory and bulbar insufficiency may threaten patient's life. Intravenous immunoglobulin (IVIg) has a rapid and intensive immunosuppressive effect and good safety profil with minimum side effects.

Therefore IVIG as intervention immunotherapy is a first-line treatment in patients with myasthenic crises and acute severe generalised MG with bulbar and/or respiratory insufficiency. IVIG in these indication has to be applied at a dosage of 0,4 g/day/kg body weight on 5 consecutive days. To secure long-term improvement, IVIG is combined with standard immunosuppressive drugs (usually prednisone and azathioprine) in higher doses. Comparing to plasma exchange IVIG is more convenient because of its direct influence on autoantibodies production, lower risk of severe side-effects and IVIG can be safely used during pregnancy. Plasma exchange has high risk of side-effects in myasthenics with inflammatory complications and in myasthenic crisis with sepsis plasma-exchange is absolutely contraindicated. IVIG can also be used also as chronic-intermittent maintenance therapy in single patients with therapy (corticosteroids, azathioprin) resistant myasthenic symptoms. Chronic-intermittent IVIG maintenance treatment may also be used in rare MG patients with contraindications against other immunosuppressive agents.

Keywords: myasthenia gravis, intravenous immunoglobulin, intervention IVIG immunotherapy, myasthenic crisis, severe bulbar and respiratory insufficiency, maintenance IVIG therapy

Neurológia 2018; 13 (2): 53-57

ÚVOD

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie spôsobené autoprotiilátkami proti antigénym štruktúram na postsynaptickej platničke nervovo-svalového spojenia, čo vedie k zlyhaniu nervovo-svalového prenosu. Podľa cieľových antigénnych štruktúr, typu autoprotiilátok, patológie týmusu, intra- a extratý-

musovej imunopatogenézy, veku pri vzniku MG, klinických kritérií, terapeutickú reakciu na imunoterapiu a tymektómiu sa MG delí na 6 podtypov (**tabuľka 1**). Klinicky sa MG manifestuje svalovou slabosťou a abnormálnou patologickou unaviteľnosťou, ktoré môžu postihovať všetky priečne pružované svaly. Neliečená MG a nesprávne liečená MG progreduje a môže vyústiť do

myastenickej krízy s vysokou letalitou. Pre priaznivú prognózu pacientov so všetkými formami MG je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy a ordinácia adekvátnej imunoterapie.

Intravenóznou imunoglobulín (IVIg) je v súčasnosti vo vyspelých krajinách bežne používanou imunomodulačnou – imunosupresívnu liečbou pri autoimunitných neurologických ochoreniach. Ohľadne štandardných indikácií k liečbe IVIG-om platí všeobecný konsensus podľa kritérií, ktoré boli vypracované na národných úrovniach vo Veľkej Británii, USA, Austrálii, Nemecku a svetovými, európskymi a americkými neurologickými alebo neuromuskulárnymi spoločnosťami – World Peripheral Nerve Society, European Federation of Neurological Societies (od r. 2015 European Academy of Neurology), Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of The American Academy of Neurology a American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine⁽¹⁻¹⁰⁾. Aj neuromuskulárne sekcie v SR a ČR publikovali v posledných rokoch niekoľko prác zameraných na odborné poznatky o IVIG, jeho indikáciách u autoimunitných neurologických ochoreniach s odporúčaniami pre klinickú prax⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Štandardné indikácie pre terapiu IVIG-om ako liečbu prvej voľby predstavujú dve skupiny autoimunitných neuromuskulárných ochorení:

1. IVIG je liečbou prvej voľby ako intervenčná imunoterapia v krízových život ohrozujúcich stavoch pri akútnych autoimunitných neurologických ochoreniach

- myasténia gravis: rozvinutá myastenická kríza s UPV, hroziaca myastenická kríza s respiračnou a bulbárnou insuficienciou, akútna fulminantná generalizovaná myasténia gravis a hyperakútne exacerbácie myasténie gravis s bulbárnym a respiračným zlyhávaním,
- akútna polyradikuloneuritída GBS a jej varianty,
- CIDP s akútnym vznikom („GBS like“).

2. IVIG je liečbou prvej voľby ako dlhodobá intermitentná imunoterapia pri:

- multifokálnej motorickej neuropatii,
- chronickej inflamatórnej demyelinizačnej polyneuropatii.

Cieľom článku je poukázať na zásadný prínos IVIG v liečbe najťažších foriem myasténie gravis s bulbárnou a respiračnou insuficienciou, ktorý významne zlepšil prognózu pacientov aj v najťažších stavoch – v myastenických krízach.

MYASTÉNIA GRAVIS – ZÁKLADNÉ CHARAKTERISTIKY

Myasténia gravis sa podľa najnovších poznatkov delí na 6 odlišných foriem podľa cieľových antigénnych štruktúr, typu autoprotilátok, patológie týmusu, intra- a extratýmusovej imunopatogenézy, veku pri vzniku MG, klinických kritérií, terapeutickú reakcie na imunoterapiu a tymecktómiu^(7,8,9,16). Klasifikácia 6 podtypov myasténie gravis s ich základnými charakteristikami je uvedená v **tabuľke 1**.

K 31.12.2017 bolo v slovenskom registri myasténie gravis evidovaných 2301 pacientov. Od založenia slovenského centra pre myasténiu gravis v r. 1977 zaznamenávame kontinuálny vzostup incidencie a prevalencie MG na Slovensku, čo je dôsledkom spolupôsobenia niekoľkých faktorov:

1. Centralizácia manažmentu MG vedúca k rýchlej diagnostike MG a k včasnej ordinácii adekvátnej imunoterapie.
2. Dôsledná dispenzarizácia pacientov s MG, ktorá umožňuje kvalitné prežívanie myastenických pacientov.
3. Zavedenie rutinného vyšetrovania autoprotilátok proti AChR a proti MuSK.
4. Skvalitňovanie prístrojovej elektrofyziologickej diagnostiky.
5. Kvalitná spolupráca Centra pre neuromuskulárne ochorenia s regionálnymi neurologickými pracoviskami a ambulantnými neurológmi.

Významné zlepšenie diagnostiky MG nastalo najmä u starších ľudí. Na Slovensku bola k 31.12.2014 z celkového počtu 1950 myastenikov tzv. very late-onset myasthenia gravis so vznikom vo veku nad 70 rokov diagnostikovaná až u 18,1 % pacientov⁽¹⁷⁾. Aktuálna prevalencia MG v SR 247,5 na milión populácie je najvyššia v Európe⁽¹⁸⁾. V odbornej literatúre bola publikovaná len jediná práca s vyššou prevalenciou MG v kanadskej provincii Ontario v r. 2016⁽¹⁹⁾.

Všetky formy, podtypy MG majú určité spoločné charakteristiky:

- kolísavá, nebolestivá, svalová slabosť postihujúca v rôznej intenzite a kombinácii okohybné, bulbárne, mimické, končatinové, šijové a respiračné svaly,
- patologická svalová unaviteľnosť pri bežnej fyzickej záťaži,
- nediagnostikované, neliečené, ale aj nesprávne liečené MG rôznou rýchlosťou progredujú a generalizujú sa,

Tabuľka 1. Klasifikácia myasténie gravis. Podľa cieľových antigénnych štruktúr, typu autoprotilátok, patológie týmusu, intra- a extratýmusovej imunopatogenézy, veku pri vzniku MG, klinických kritérií, terapeutickú reakcie na imunoterapiu a tymecktómiu sa MG delí na 6 podtypov^(7,20,22)

	Early-onset MG (EOMG)	Late-onset MG (LOMG)	MGAT	Anti-MuSK MG	Okulárna MG	Séronegatívna MG: AChR a MuSK negat.
Výskyt	20 %	50 – 55 %	10 – 15 %	5 %	10 %	4 %
Priebeh a manifestácia	generalizovaná často rýchla progresia	generalizovaná často rýchla progresia	generalizovaná variabilná progresia	generalizovaná rýchla progresia	Okulárna neprogreduje	Generalizovaná pomalá progresia
Vek pri vzniku	< 45 r.	> 45 r.	každý vek najč. 40 – 60 r.	každý vek najč. mladí pacienti	každý vek	každý vek
Muži:ženy	1:3	2:1	1:1	1:3	1:2	1:1
Autoprotilátky	Anti-AChR	Anti-AChR	Anti-AChR	Anti-MuSK	Anti-AChR (50 – 70 %)	Anti-LRP4 Anti-Argin
Patológia týmu	hyperplázia	atrofia	tymóm	normálny nález	variabilná	variabilná
Reakcia na imunoterapiu	+++	+++	++	++	+++	++
Reakcia na tymecktómiu	+++	žiadna	++	žiadna	variabilná	variabilná

Early-onset MG – MG so skorým vznikom < 45 r.; Late-onset MG – MG s neskorým vznikom > 45 r.; MGAT – MG asociovaná s tymómom; MuSK – muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); AChR – acetylcholínový receptor; LRP4 – Lipoprotein receptor-related protein 4

- pacienti sú často vitálne ohrození bulbárnou insuficienciou a respiračným zlyhávaním,
- pred érou imunopresívnej liečby a intervenčnej imunoterapie (plazmaferéza, IVIG) letalita pri MG dosahovala > 50 % a prežívajúci pacienti mali ťažké reziduálne príznaky.

Včasnú určenie diagnózy MG a včasná ordinácia adekvátnej liečby majú rozhodujúci vplyv na prognózu pacientov s MG. Neskoré určenie diagnózy myasténie gravis má pre pacientov s MG závažné následky⁽²⁰⁻²²⁾:

1. oddiali liečbu – ordináciu adekvátnej imunoterapie
2. s dĺžkou trvania neliečenej MG
 - sa zväčšuje rozsah ireverzibilných zmien na postsynaptickej platničke,
 - signifikantne sa redukuje prirodzená schopnosť regenerácie acetylcholíkových receptorov;
3. Dlhotrvať nediagnostikované a neliečené MG majú
 - významne horšiu prognózu,
 - výrazne vyšší výskyt myastenických kríz,
 - vyššiu letalitu.

Liečba myasténie gravis – základné formy symptomatickej liečby a imunoterapie MG sú uvedené v **tabuľke 2**.

Kortikoterapia znamenala rozhodujúci prelom v liečbe MG v 70. a 80. rokoch 20. storočia^(9,16,20,21,20,23). Kortikoterapia je empirická, neselektívna liečba, ale zasahuje do mnohých častí imunitného systému. Protizápalové a imunopresívne účinky kortikosteroidov sú sprostredkované cez intracelulárne steroidové receptory. Nevýhodou dlhodobej kortikoterapie, najmä vo vyšších dávkach, je riziko vzniku nežiaducich účinkov.

Kombinovaná imunopresia prednizónom a azatioprínom predstavuje základnú a veľmi účinnú liečbu myasténie gravis^(5,7-9,16,21,22,24,25). Pri komplementárnom efekte prednizónu a azatioprínu sa dosahujú lepšie výsledky ako pri samotnej liečbe prednizónom alebo azatioprínom. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického účinku a azatioprin je veľmi výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržovacu imunopresívnu liečbu. V zriedkavých prípadoch má azatioprin nežiaduce účinky, môže spôsobovať eleváciu hepa-

tálnych enzýmov, leukopéniu alebo trombocytopeniu^(7,9,20,21,22). V týchto prípadoch je za azatioprin alternatívou cyklosporín alebo cyklofosfamid. Imunosupresívny účinok mykofenolát mofetilu je nevýrazný a spochybňovaný^(9,26).

Intravenózne imunoglobulín a myasténia gravis

Mechanizmus účinkov IVIG je pleiotropný, veľmi široký a komplexný^(1,2,3,10). Táto vlastnosť IVIG-u vysvetľuje, prečo je účinný pri autoimunitných ochoreniach s veľmi rozdielnym uplatňovaním celulárnych a humorálnych mechanizmov v ich patogenéze. Napríklad, myasténia gravis je prototypom autoimunitného protilátkami sprostredkovaného ochorenia, pokiaľ polymyozitída je prototypom T-bunkami sprostredkovaného autoimunitného ochorenia. Heterogénne pleiotropné účinky IVIG-u na imunitný systém sa uplatňujú na rôznych úrovniach imunitného systému (podrobnejšie sú uvedené v **tabuľke 3**):

- účinok na populáciu B-lymfocytov a produkciu autoprotilátok,
- účinok na komplementový systém,
- účinok na T-lymfocyty,
- účinok na bungovú migráciu a adhéziu.

Hlavnými prednosťami IVIG-u v liečbe krízových stavov pri MG sú rýchly nástup intenzívneho imunopresívneho efektu a priaznivý bezpečnostný profil. Výskyt nežiaducich vedľajších účinkov je zriedkavý, závažnejšie nežiaduce účinky sa vyskytujú len výnimočne. Prehľad nežiaducich účinkov počas aplikácie a po podaní IVIG je uvedený v **tabuľke 4**.

Indikácie pre IVIG v liečbe MG sa delia do dvoch skupín:

1. IVIG ako intervenčná imunoterapia je liečbou 1. voľby v krízových život ohrozujúcich situáciách:

- rozvinutá myastenická kríza s UPV,
- hroziaca myastenická kríza,
- akútna fulminantná primomanifestácia MG,
- akútna exacerbácia MG s bulbárnou a/alebo respiračnou insuficienciou.

V týchto život ohrozujúcich stavoch sa IVIG podáva v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní. Súčasne je vždy indikovaná kombinovaná imunopresívna liečba (prednizón a azatioprin) a liečba inhibítorom cholinesterázy^(5-7,9,14,16,20-22). Terapeutický

Tabuľka 2. MG – symptomatická liečba a základné formy imunoterapie

SYMPTOMATICKÁ LIEČBA — inhibítory acetylcholinesterázy
Mestinon drg per os
Syntostigmin amp. i.v.
PATOGENETICKÁ LIEČBA — IMUNOTERAPIA
Kortikoterapia
Imunosupresívne preparáty
Tymektómia
Plazmaferéza
Intravenózne imunoglobulín

Tabuľka 3. Hlavné mechanizmy účinkov IVIG-u pri autoimunitných neurologických ochoreniach

Blokáda a modulácia Fc receptorov na makrofágoch
Neutralizácia antiidiotypových protilátok
Inhibícia tvorby autoprotilátok
Modulácia cytokinínov
Redukcia komplementom sprostredkovaného tkanivového poškodenia
Modulácia T-celulárnych funkcií

Tabuľka 4. Nežiaduce účinky liečby intravenóznym imunoglobulínom

1. Bezprostredné príznaky v priebehu aplikácie IVIG
Bolesti hlavy, myalgie, horúčka, triaška, nevoľa, zvracanie. Objavujú sa asi u 1 % pacientov, bývajú najmä u pacientov s koexistujúcimi infekciami. Vzácne sa môže vyskytnúť anafylaktická reakcia.
2. Nežiaduce príznaky ako dôsledok zvýšenia sérového IgG
renálne: sú vzácne – reverzibilné renálne poškodenie; riziko akútneho renálneho zlyhania pri zmiešanej kryoglobulinémii
hematologické: sú veľmi vzácne – akútna hemolýza, neutropenia, trombózy
neurologické: výnimočný výskyt – syndróm aseptického meningitídy
3. Transmisia infekčných agens
hepatitída C – veľmi vzácny výskyt
prionózy: teoretické riziko — nie je dokumentovaný žiadny prípad

účinok IVIG-u trvá cca 4 – 6 týždňov. Počas tejto doby by sa mal efektívne manifestovať terapeutický účinok kombinovanej imunosupresívnej liečby, ktorá je základnou dlhodobou terapiou MG. Pri ťažkých protrahovaných myastenických krízach s UPV je nutné podanie druhej kúry IVIG-om po 5 – 7 dňovom odstupe od ukončenia prvej kúry. U dvoch pacientok, z ktorých jedna mala mimoriadne závažnú MuSK pozitívnu myasténiu, pre protrahovanú myastenickú krízu s potrebou UPV bola nutná aplikácia až troch 5-dňových kúr IVIG-om v štandardnej dávke 0,4 g/kg/deň s 6-dňovými intervalmi medzi jednotlivými kúrami. U všetkých pacientov sme docielili výrazné zlepšenie klinického stavu.

2. IVIG ako chronicko-intermitentná udržiavacia liečba myasténie (druholíniová liečba):

- MG so závažnými kontraindikáciami na kortikoterapiu a/alebo imunosupresívnu liečbu (vzácná indikácia).
- MG so závažnými komplikáciami kortikoterapie a/alebo imunosupresívnej liečby (zriedkavá indikácia).

V týchto indikáciách sa udržiavacia dávka IVIG ordinuje v jednorazovej dávke 0,4 – 1 g/kg/deň v 1 – 3-mesačných intervaloch podľa klinickej závažnosti MG.

Myastenické krízy

V posledných rokoch sa výskyt myastenických kríz znížil vďaka včasnej diagnostike MG a súčasným možnostiam imunoterapie. Neskoré určenie správnej diagnózy a nedostatočná imunosupresívna liečba sú najčastejšími príčinami, ktoré vedú ku vzniku myastenickej krízy. Rýchle vysadzovanie imunosupresívnych prípravkov býva tiež príčinou vzniku myastenickej krízy. Na vzniku myastenických kríz sa môžu spolupodieľať febrilné ochorenia, najčastejšie respiračné infekty, puerpérium a farmaká s inhibičným vplyvom na nervovo-svalový prenos – kurariformné myorelaxanciá, celkové anestetiká, i.v. aplikácia magnézia^(20,21,27-29). Pri vzniku myastenickej krízy je rozhodujúci stupeň postihnutia (slabosti) diafragmy a ostatných respiračných svalov. Spolupodieľa sa aj mechanické obmedzovanie ventilácie v dôsledku slabosti orofaryngeálneho svalstva, v dôsledku stridoru pri slabosti hlasiviek a z nedostatočného klírens bronchiálnej sekrécie.

Liečba myastenickej krízy vyžaduje úzku spoluprácu neurológa (riadi intervenčnú imunoterapiu a kombinovanú imunosupresívnu liečbu) a lekára intenzívnej medicíny.

Intervenčná imunoterapia

IVIg má výrazné výhody oproti plazmaferéze^(4,6,10,14,27-29). IVIG predstavuje patogenetickú liečbu, ktorá pôsobí na autoimunitný proces a produkciu autoprotilátok. Plazmaferéza predstavuje len symptomatickú liečbu, ktorá eliminuje autoprotilátky, ale nemá žiadny vplyv na autoimunitné mechanizmy a produkciu protilátok. Patogenetický účinok IVIG-u trvá 5 – 6 týždňov. Účinok plazmaferézy trvá len niekoľko dní, preto sa musí opakovať. IVIG má výborný bezpečnostný profil, kontraindikovaný je len pri renálnej insuficiencii, Plazmaferéza má vyššie riziko komplikácií u starších jedincov a u detí, preto je u nich IVIG jednoznačne preferovaný^(1-3,7,10,14). Plazmaferéza je vysoko riziková u myastenikov so zápalovými komplikáciami a absolútne kontraindikov-

ná je pri MG so sepsou^(29,30). Plazmaferéza odstraňuje aj lieky, vrátane širokospektrálnych antibiotík. IVIG môže byť aplikovaný u myastenických v tehotenstve, naopak plazmaferéza v tehotenstve je kontraindikovaná, lebo je zaťažená rizikami komplikácií pre matku a plod^(27,28).

Intenzivistická liečba

U pacientov, ktorí nemajú výraznú hyperkapniu, môže byť dostačujúca podporná ventilácia (BiPAP). Súčasne je indikovaná intenzívna imunoterapia (IVIG a kombinovaná imunosupresia) s cieľom predísť intubácii a nutnosti riadenej ventilácie^(29,30). U pacientov s výraznou hyperkapniou a nedostatočne účinnou podpornou ventiláciou je indikovaná mechanická ventilácia. Ak sa u pacientov očakáva krátkodobé trvanie mechanickej ventilácie, môže sa preferovať orotracheálna intubácia. Pri predpoklade dlhobojšieho trvania umelej pľúcnej ventilácie je indikovaná tracheostómia, ktorá zabezpečuje pre dýchacie cesty lepší komfort. Indikáciou pre intubáciu je pokles vitálnej kapacity < 15 ml/kg, ešte pred vznikom signifikantnej hypoxie a hyperkapnie^(22,29,30). Ak je prítomná aj výrazná bulbárna symptomatológia, intubácia a nazogastrická sonda zabraňujú vzniku aspiračnej pneumónie.

Mortalita pacientov s myastenickou krízou dosahovala v minulosti pred érou imunosupresívnej liečby až 60 – 70 %. V súčasnosti vďaka účinným formám imunoterapie mortalita klesla na 4 – 5 %, pričom je významne ovplyvňovaná komorbiditou a vyšším vekom pacientov^(10,22,30).

ZÁVER

IVIg je v súčasnosti vo vyspelých krajinách bežne používanou imunomodulačnou – imunosupresívnou liečbou pri viacerých autoimunitných neurologických ochoreniach. Ohľadne štandardných indikácií k liečbe IVIG-om platí všeobecný konsenzus podľa kritérií, ktoré boli vypracované na národných úrovniach vo Veľkej Británii, USA, Austrálii, Nemecku a svetovými, európskymi a americkými neurologickými alebo neuromuskulárnymi spoločnosťami. Aj v SR boli publikované práce o indikáciách IVIG-u pri autoimunitných neurologických ochoreniach s odporúčaniami pre klinickú prax.

Jednoznačne najvýznamnejší terapeutický prínos IVIG-u je spojený s dvomi štandardnými indikáciami. IVIG je liečbou prvej voľby ako intervenčná imunoterapia v krízových život ohrozujúcich stavoch u pacientov s akútnou polyradikuloneuritídou GBS a myasténiou gravis. IVIG u oboch ochorení signifikantne zlepšil prognózu pacientov nielen quo ad vitam, ale aj quo ad sanationem. V Centre pre NMO spolupracujúcom s KAIM UNB – Ružinov vďaka intervečnej liečbe intravenóznym imunoglobulínom, súčasnej základnej imunosupresívnej terapii a veľmi kvalitnej špecializovanej intenzivistej liečbe nezomrel od r. 2004 ani jeden pacient v myastenickej kríze v kauzálnej súvislosti s MG⁽²⁹⁾.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Clinical guidelines for immunoglobulin use (Second Edition Update). July 2011, Dept of Health, UK; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf
2. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia, Second Edition, July 2012.

3. Patwa H.S., Chaudry V., Katzberg H. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78; 1009. doi: 10.1212/WNL.0b0113e31824de293
4. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
5. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893-902.
6. Gajdos P, Chevret S, Toyka V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002277. doi: 10.1002/14651858.CD002277
7. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016; 263: 1473-1494.
8. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87: 419-425.
9. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015; 15: 199-206.
10. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 34-46.
11. Bednařík J, Voháňka S, Ehler E, Ambler Z, Piňha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106: 579-589.
12. Špalek P, Kurča E, Cibulčík F, Kučera P, Vyletelka J. Diagnostika a léčba multifokální motorické neuropatie – odporúčania pre prax. *Neurológia* 2010; 5: 168-172.
13. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myastenie gravis - kazuistika a odporúčania pre prax. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov - príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec a kol. Bonus Bratislava 2011: 67-71.
14. Špalek P. Indikácie k liečbe intravenóznym imunoglobulínom pri autoimunitných neurologických ochoreniach – odporúčania pre klinickú prax. *Neurológia* 2016; 11(3): 121-125.
15. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe CIDP. *Neurol praxi* 2018; 19: 271-275.
16. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-1026.
17. Špalek P, Fulova M, Martinka I, Spalekova M, Soskova M, Urmínska I. Very late onset myasthenia gravis in Slovakia: epidemiology and clinical characteristics. *Neuromusc Dis* 2015; 25 (Suppl 2): 208-209.
18. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Špalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. *Neuroepidemiology* 2018; 50: 153-159.
19. Breiner A, Widdifield J, Kazberg HD, Barnet C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 41-46.
20. Piňha J. a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu. 1. Vyd. Praha: Maxdorf 2010, 367 s.
21. Špalek P. Myasténia gravis (minimogrografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
22. Nicolle MW. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016; 22: 1978-2005.
23. Špalek P, Lisý L. Myasthenia gravis - liečba Prednizonom. *Čs Neurol Neurochir* 1982; 45/60: 418-424.
24. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B., the Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778-1883.
25. Špalek P, Lisý L. Long-term immunosuppressive therapy in 134 myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci* 1990; 98 (Suppl. 4): 415-416.
26. Hirano M. Two strikes against mycophenolate mofetil therapy for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 57-58.
27. Špalek P. Myasténia gravis a žena: tehotenstvo, pôrod, puerpérium a tranzitórna neonatálna myasténia. *Neurol praxi* 2014; 15: 296-299.
28. Martinka I, Špalek P. Ťažké exacerbácie myastenie gravis v tehotenstve a puerpériu – kazuistika. *Neurológia* 2017; 12: 20-22.
29. Špalek P, Yaghi A, Martinka I. Myastenické krízy v Centre pre neuromuskulárne ochorenia a KAİM UN Bratislava (2007-2016): základné princípy manažmentu a prognóza. *Neurol prax* 2017; 18 (supl. 2): 15-17.
30. Lizarraga AA, Lizarraga K.J., Benetar M.B. Getting rid of weakness in the ICU: an updated approach to the acute management of myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome. *Sem Neurol* 2016; 36: 615-624.