

## MiyasteniaGravide Tedavi Algoritmaları

Hazırlayanlar: Dr. A. Esra Gürsoy, Dr. Vildan Yayla, Dr. MünifeNeyal, Dr. Feza Deymeer

Otoimmün Miyastenia Gravis (MG), nöromusküler bileşkede otoantikörlerin postsinaptik membranında yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olarak nöromusküler iletimde bozulmaya ve bunun sonucunda kaslarda yorulmakla artan güçsüzlüğe yol açan bir hastalıktır(1). MG okülobulber kasları ve ekstremitte kaslarını tutar. MG'den sorumlu başlıca otoantikörler asetilkolin reseptör (AChR) ve kasa spesifik tirozinkinaz (MuSK) antikörleridir. MG, timik patoloji varlığına, hastalıktan sorumlu antikörlere, hastalığın başlangıç yaşına, hastanın yaşına ve etkilenen kaslara göre alt gruplara ayrılır. Bu alt grupların tanınması tedavi stratejilerinin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir (2,3,4,5,6,7).MG başlangıç yaşı 50 yaş öncesi ise erken başlangıçlı MG, 50 yaş ve sonrası ise geç başlangıçlı MG olarak adlandırılır. Etkilenen kaslara göre oküler ve jeneralize olarak sınıflandırılır. Saptanan otoantikörlere göre AChR MG, MuSKMG ve seronegatif MG alt gruplarına ayrılır. Timoma saptanan hastalar farklı bir alt grup olarak ele alınırlar(1,2,3). Hastalık süreci içindeki dalgalanmalar ve yaşamı tehdit edebilen miyastenik kriz, MG tedavisinin zorluklarını beraberinde getirir de iyi bir tedavi hastaların normal yaşam kalitesini korumasını mümkün kılar. MG tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri (AKEİ), kortikosteroidler, diğer immunsupresif ilaçlar, plazmaferez, intravenözimmunglobulin ve timektomi yer alır. MG'de farklı alt gruplara göre tedavi stratejileri bu başlık altındaki algoritmalarda ana hatları ile verilmiştir.

### Asetilkolinesteraz inhibitörleri

AKEİ, sinaptik aralıkta asetilkolinin yıkılmasını engelleyerek asetilkolinin sağlam reseptörlerle birleşme olasılığını arttıran semptomatik tedavi seçeneğidir.

#### Piridostigminbromid (Mestinon)

Günlük tedavide en sık kullanılan formdur ve ülkemizde 60 mg'lık oral draje (dr) halindedir. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte etki en fazla haline ulaşır, etkinlik 3-4 saat veya daha uzun sürer. Doz ihtiyaca göre ayarlanmalı, en düşük etkin doz kullanılmalı, belirtilere göre arttırılıp, remisyonda kesilmelidir.Önerilen başlangıç dozu hafif semptomlarda 2 dr/gün, ağır semptomlarda 3-4 dr/gündür. Günde 6-8 dr'nin üzerinde ihtiyaç varsa hastanede yatırılarak takip edilmelidir (3).Doz azaltılırken haftada 60 mg azaltılmalı, en düşük etkin doza inilmeli ya da kesilmelidir.

Obstruktif solunum yolu hastalıkları, bradi-disritmiler, renal fonksiyon bozuklukları, prostat hipertrofisi ve akut miyokard infarktüsünde dikkatli olunmalıdır. Piridostigmin yan etkileri arasında diyare, karın ağrısı ve kramplar, bulantı, salivasyon artışı, urgency tarzında üriner semptomlar ve terleme artışı yer alır.

MuSKMG'de hastaların bir kısmının AKEİ'lere iyi yanıt vermediği ve düşük tedavi dozlarında dahi yan etkilerin ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

### İmmunsupresif tedaviler

MG tedavisinde kortikosteroidler ve diğer immunsupresifler en önemli tedavi basamağını oluştururlar.

#### Kortikosteroidler

Az sayıda randomize kontrollü çalışma verilerine ve uzman görüşlerine dayanarak prednisolon, MG tedavisinde ilk basamak tedavide yer almaktadır. Kortikosteroidler uygun dozda kullanıldıklarında hastaların %70-80'inde haftalar-aylar içinde (4-8 hafta) semptomatik düzelme sağlarlar (5,7).

Oküler MG'de her gün veya günde bir düşük bir dozda başlanıp gerektiğinde yükseltilir. Sıklıkla 20-40 mg/gün (0,50-0,75mg/kg/gün) doz yeterli olur. Jeneralize MG'de ise

1mg/kg/gün(genellikle 60 mg/gün) maksimum doz olarak önerilir. Prednisolon başlandıktan 1 hafta-10 gün sonra geçici olarak artabilen kas zaafı ortaya çıkabilir. Bu nedenle düşük dozlarda başlanıp birkaç gün ara ile doz yükseltilmesi hastaneye yatırılmayan hastalarda tercih edilir. Hastanede yatan ağır hastalarda yoğun bakım şartları karşılanabiliyorsa tedavi yüksek dozda (1 mg/kg/gün) başlanabilir.

Prednisolon tedavisi ile belirgin iyileşme sağlanınca etkin en düşük doza düşürülmelidir. Bu doz sıklıkla gūnaşırı 10-20mg'dır. Yüksek dozlarda daha hızlı, düşük dozlarda daha yavaş bir hızda düşürülmesi planlanır (Örn: 50 mg/gūnaşırı dozundan itibaren birbuçuk ayda 5mg'dan hızlı azaltılmaması tercih edilir). Prednisolon tümüyle kesilmesi ile hastalık alevlenebileceğinden ilaç kesilmesi kararı hastayla tartışılmalıdır. Yaşlı hastalarda alevlenmelerin yüksek morbidite/mortalite oranları gözönünde bulundurularak düşük dozda tedavi devamı sıklıkla tercih edilir. MuSK MG ve timomalı MG'deprednisolon tedavisini kesmekten kaçınılmalıdır.

MuSKMG, kortikosteroidlere AChR MG gibi iyi yanıt verir. Ancak, MuSKMG'de kortikosteroid gereksiniminin yüksek dozda olabileceği ve bazı hastaların uzun sürede yanıt verebilecekleri akılda tutulmalıdır.

Kortikosteroid yan etkileri arasında hipertansiyon, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, katarakt ve osteoporoz yer almaktadır, uzun tedavi süreçlerinde bu yan etkiler açısından çok dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli kullanımda olası yan etkiler nedeniyle kortikosteroid dozunu düşürebilmek amacıyla diğer immüsupresif ilaçlarla kombine kullanılması tercih edilir.

#### *Diğ̈er immüsupresif tedaviler*

##### *Azatioprin (AZA)*

Pürin antagonisti olan geniş spektrumlu immüsupresif bir ilaçtır. DNA replikasyonunuinhibe ederek, immün yanıtı oluşturan hücrelerin proliferasyonunu azaltarak etkisini gösterir. Birçok hastada AZA'nın prednisolon tedavisine eklenmesi fonksiyonel düzelmeyi artırır ve prednisolon monoterapisine bağı yan etkileri azaltır (8). Önerilen doz 2-2,5 mg/kg'dır. Etkinliğin ortaya çıkması aylar (6-12 ay) alabilir. Yan etkileri arasında karaciğ̈er ve lökosit üzerine toksik etkileri yer alır(7,8).Allopürinol ile birlikte kullanımında kemik iliğı supresyonu açısından çok dikkatli olunmalı ve AZA dozu düşürülmelidir. On yıl altında kullanım ile artmış malignite riski kanıtlanmamış ancak fotosensitiviteye bağı kutanöz hiperkeratoz ve cilt kanserlerinde insidans artışı bildirilmiştir (9).

##### *Mikofenolat Mofetil*

Mikofenolat mofetil, inozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin güçlü bir inhibitörüdür. Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurur. İki kontrollü çalışmada mikofenolat mofetilin prednisona karşı üstünlüğü saptanmamış olmasına rağmen gözlemsel çalışmalarda 1500-2000 mg/gün dozunda bu ilacın klinik düzelmeye ve steroid doz düşürücü etkileri bildirilmiştir(10,11,12). Yan etkileri arasında kronik diyare, hemolitik anemi ve ödem sayılabilir. Fırsatçı infeksiyonlar da bildirilmiştir. Teratojen olması nedeniyle fertil dönemdeki kadınlarda etkin doğum kontrolü sağlanarak kullanılmalıdır.

##### *Metotreksat*

Metotreksat dihidrofolat reduktazın selektif inhibitörüdür. MG tedavisinde seçenekler arasında yer alan metotreksat, az sayıda hasta ile sürdürülen kontrollü bir klinik çalışmada AZAile karşılaştırılmış vesteroid dozunun düşürülmesi açısından benzer etkinlik bildirilmiştir (13). Yan etkileri arasında hepatotoksisite, ülseratif stomatit, lökopeni, anemi, infeksiyonlar, bulantı, kusma, akut pnömonit ve nadiren pulmoner fibrozis ve böbrek yetmezliğı yer alır (13).

### Siklosporin

T lenfositlerde proinflamatuvar sitokinlerin ve İnterlökin-2'nin transkripsiyonunu selektifinhibe eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Plasebo kontrollü bir çalışmada siklosporin ile kas gücünde anlamlı düzelme saptanmıştır (14). Etkinlik yaklaşık 4-6 haftada, AZA'ya göre daha erken ortaya çıkar. Doza bağlı yan etkileri nedeniyle MG tedavisinde kullanımı sınırlıdır. Başta nefrotoksisite olmak üzere, fırsatçı infeksiyonlar, kemik iliği supresyonu, jinjiva hiperplazisi, hiperkalemi ve hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

### Takrolimus

Siklosporin benzeri bir kalsinörin inhibitörüdür. Tedaviye dirençli MG'de 3-5 mg/gün dozunda kullanımında klinik yararlanım bildirilmiştir (15,16). Siklosporine benzer yan etkileri özellikle nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Siklosporine kıyasla 0,1mg/kg/gün veya daha düşük dozlarda nefrotoksisite riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (5).

### Siklofosfamid

DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen nitrojen mustard türevi alkilleyici bir immüsupresiftir. Standart tedaviye yanıt alınamayan dirençli hastalarda tedavi seçenekleri arasında yer alır (5).

### Ritüksimab

Ritüksimab spesifik olarak B lenfositlerdeki CD20 transmembran antijenine bağlanan kimerik monoklonal antikordur. Olgu bildirimleri, olgu serileri ve metaanalizler de ritüksimabın diğer immüsupresiflere dirençli MG'de etkin ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (17). Özellikle MuSKMG'de başlangıçta kullanılan immün tedavilere yeterli yanıt yoksa Ritüksimab iyi bir tedavi seçeneği olarak ele alınmalıdır.

### Ekulizumab

Terminal kompleman kompleksi oluşumunu bloke eden monoklonal antikordur. Faz II çalışmada plaseboya karşı etkinliği gösterilmesine rağmen Faz III çalışma sonuçlarına göre jeneralize AChRMG'de MG skor değişikliği açısından plaseboya kıyasla anlamlı fark saptanmamıştır (18,19). Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### *İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) / Plazmaferez (PLEX)*

Solunum yetmezliği ve disfaji gibi hayatı tehdit eden durumlarda, şiddetli bulber disfonksiyonu olan hastalarda cerrahi öncesi hazırlıkta, tedaviye hızlı yanıt gerektiren durumlarda, diğer tedavi seçeneklerinin yetersizliği durumunda kısa süreli olarak kullanılması önerilir. İVİG ve PLEX arasındaki tercih ulaşılabilirlik durumuna ve hastaların komorbid durumlarına göre yapılmalıdır. PLEX MuSKMG'de İVİG'den daha etkili olabilir. İVİG ile tedavinin devamı ancak diğer immüsupresif tedavilere dirençli hastalarda veya diğer immüsupresiflerin kullanımında kontrendikasyon varsa söz konusu olmalıdır (4).

### *Timektomi*

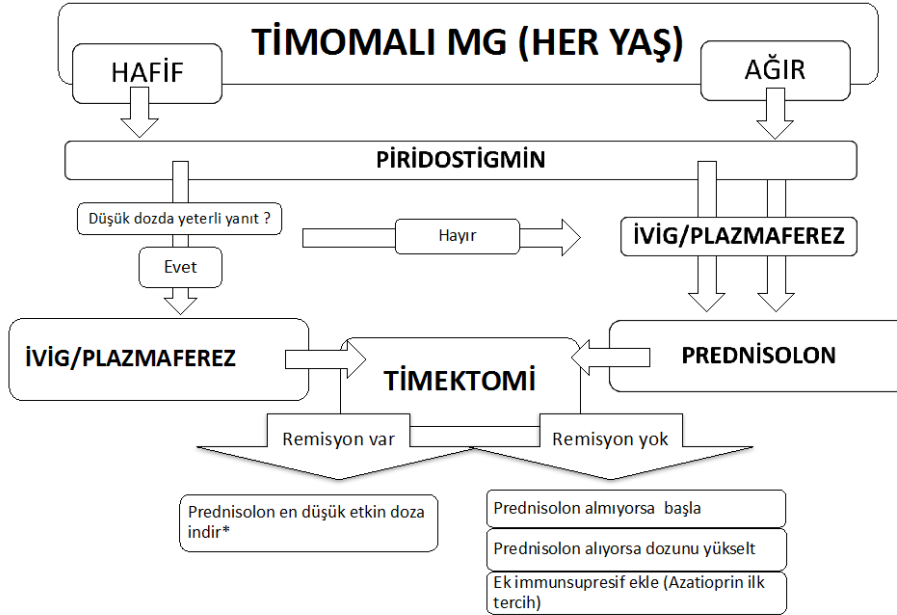
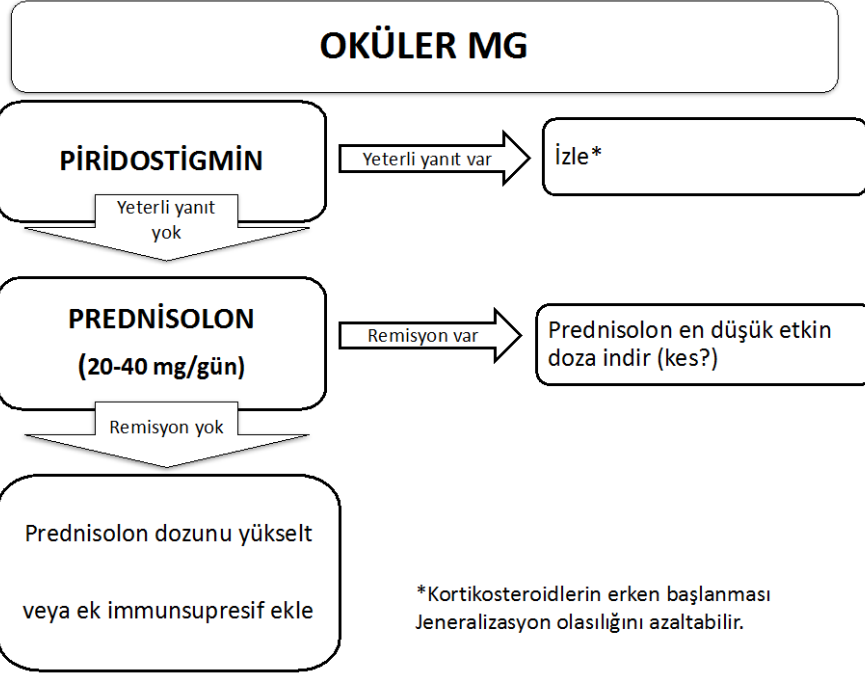
MG'de timoma %10-15 oranında saptanır ve bu oran yaşla birlikte artış gösterir. Timoma saptanan tüm MG hastalarına timektomi yapılmalıdır. Timomali hastalarda cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi gerekliliği tümörün histolojik sınıflamasına ve cerrahi eksizyon yeterliliğine göre belirlenmelidir.

Timomasız, jeneralize AChRMG hastalarının kör olarak değerlendirildiği MG'de randomize timektomi çalışması sonuçları 3 yıllık süre içinde timektomi yapılanlarda sadece tıbbi tedavi alanlara göre ortalama kantitatif MG skorlarının daha iyi olduğunu, semptom

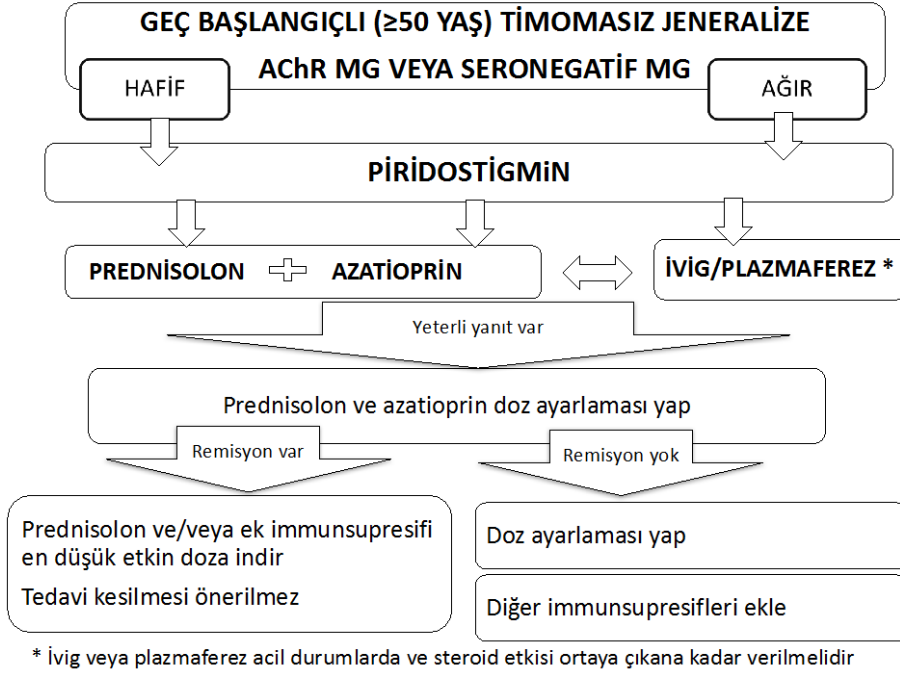
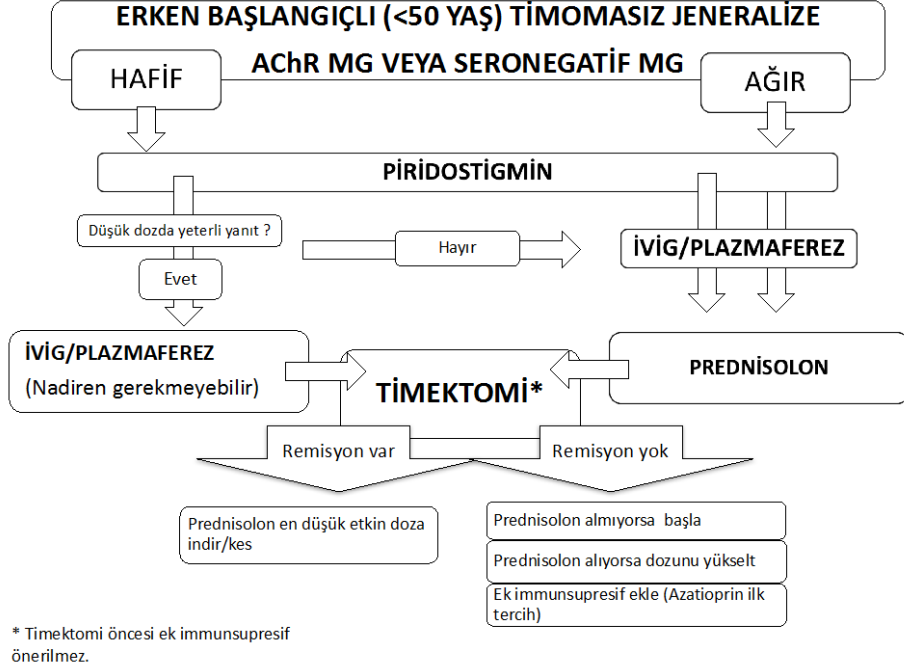
kontrolü için ihtiyaç duyulan prednison dozunun daha düşük olduğunu, AZA kullanan hasta sayısının ve hastaneye yatışın daha az olduğunu göstermiştir (20).Timektomi jeneralize AChR MG ve seronegatif MG’de önerilmektedir. Genellikle 55 yaş üzeri hastalarda timektomi yapılması tercih edilmez. MuSKMG’de timektomi günümüz verilerine göre önerilmez. Farklı timektomi tekniklerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmalar birbirlerine üstünlük göstermeseler de son yıllarda video-asiste torasik cerrahi(VATS)/robotik-asiste torasik cerrahi (RATS) yöntemlerinin morbidite ve mortalite açısından sağladıkları avantajlar nedeniyle daha sık tercih edilmekte olduğu bilinmektedir (21,22). Oküler MG’de timektomi önerilmez, ancak bu konu tartışmalıdır. Timoma olmayan hastalarda timektomi elektif şartlarda, hastanın klinik stabilizasyonu sağlanarak yapılmalıdır.

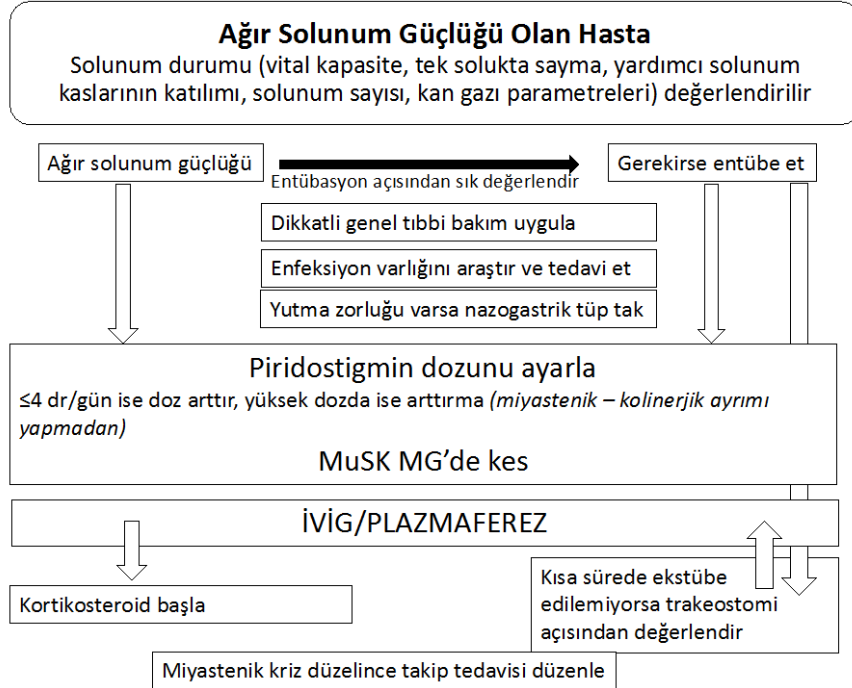
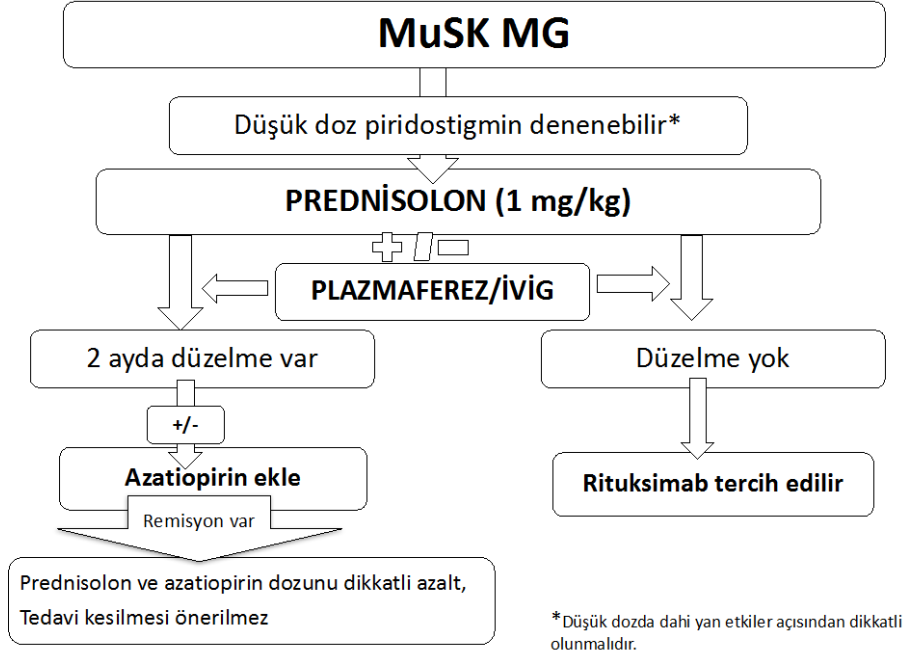
#### MG ve Gebelik

MG reproduktif çağda kadınları sıklıkla etkilemektedir. MG’li hastalarda gebelik remisyon sağlandıktan sonra planlanmalıdır. Gebelik öncesi miyastenik semptomları iyi kontrol altında olan hastaların çoğunda gebeliğin stabil seyretmesi beklenir. Gebelikte MG semptomlarında kötüleşme ilk trimesterde ya da doğum sonrası olabilir(23).Gebelik sırasında piridostigmin kullanılır. İntravenöz AKEİ, uterin kontraksiyonlara neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Prednison gebelikte tercih edilen immüsupresiftir. Mikofenolat mofetil ve metotreksat teratojen oldukları için gebelikte kesin olarak kullanılmamalıdır. İVİG ve PLEX gerekli durumlarda kullanılabilir. Eklampsi durumunda magnezyum sülfat nöromüsküler bloke edici etkisi nedeniyle MG’li gebelerde kullanılmamalıdır. Miyastenik anneden doğan her bebek neonatal MG açısından değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.



\* Düşük doz prednisolon ihtiyacı sıklıkla devam eder.





Kaynaklar:

1. Evoli A. Myastheniagravis: new developments in research and treatment. *Curr Opin Neurol* 2017;30(5):464-470.
2. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2017;376(13):e25.
3. Deymeer F. Myasthenia Gravis'te Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(22):38-43.
4. 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 myastheniagravis: Executive summary. *Neurology* 2016 Jul 26;87(4):419-425.
5. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myastheniagravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):428-435.
6. Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, Tsuda E, Minami N, Nagane Y, Uzawa A, Kawauchi N, Masuda M, Konno S, Suzuki H, Murai H, Aoki M, Utsugisawa K. Response to treatment of myastheniagravis according to clinical subtype. *BMC Neurol* 2016;16(1):225.
7. Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21(5):687-693
8. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myastheniagravis. *Myasthenia Gravis Study Group*. *Neurology* 1998; 50(6): 1778-1783.
9. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309:1871-1874.
10. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myastheniagravis. *Neurology* 2008; 57(6):394-399.
11. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myastheniagravis. *Neurology* 2008; 71:400-406.
12. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myastheniagravis: an open label pilot study. 2001; *Neurology* 56:97-99.
13. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri MA. Single-blind trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myastheniagravis. 2011; *BMC Neurol* 11:97.
14. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myastheniagravis. *Ann NY Acad Sci* 1993 ; 681:539-551.
15. Evoli A, DiSchino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myastheniagravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002;25:111-114.
16. Minami N, Fujiki N, Doi S, Shima K, Niino M, Kikuchi S, Sasaki H. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myastheniagravis. *J Neurol Sci* 2011; 300:59-62.
17. Stieglbauer K, Pichler R, Topkian R. 10-year outcomes after rituximab for myastheniagravis: Efficacy, safety, costs of in-hospital care, and impact on childbearing potential. *J Neurol Sci* 2017; (15)375:241-244.
18. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myastheniagravis. *Muscle Nerve* 2013; 48: 76-84
19. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholinereceptor antibody-positive refractory generalised myastheniagravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16(12):976-986.



20. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):511-522.
21. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, et al. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian J Surg* 2018 ;41(1):77-85.
22. Orsini B, Santelmo N, Pages PB, et al. Comparative study for surgical management of thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:418-422.
23. Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. *Continuum* 2014 ;20(1 Neurology of Pregnancy):115-127.