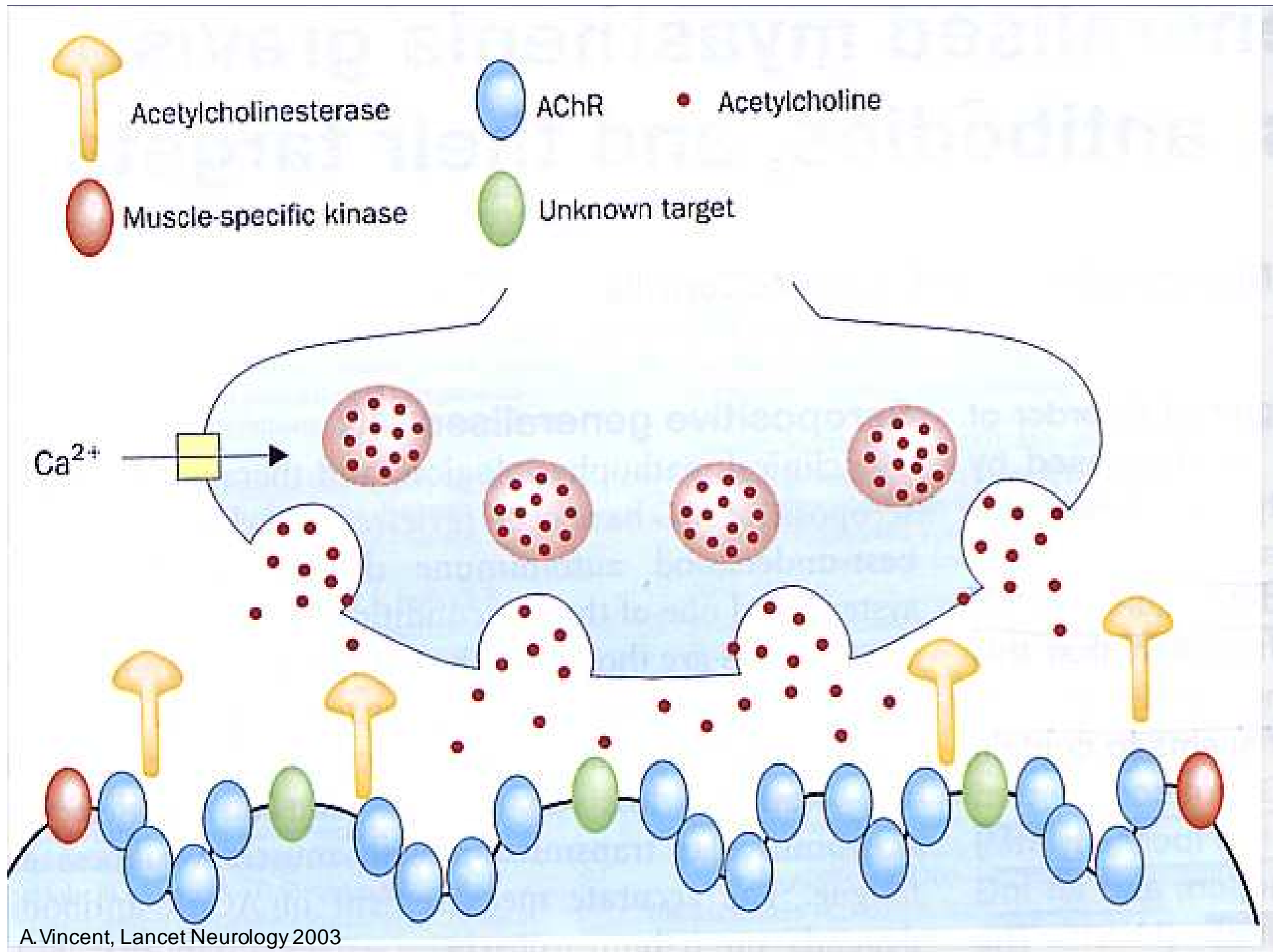


Myasthenia gravis kezelése

dr. Rózsa Csilla

Jahn Ferenc Kh. Neurológiai Osztály



Kolineszteráz-gátlók-EFNS Guidelines 2006

- - MG valamennyi formájában ez a „first-line” gyógyszer (class IV, good practice point = GPP)
- - hosszú-távú kezelés enyhe-,
- - ocularis MG-ban
- - standard dózis max. 5x60mg naponta

Kolinesteráz gátlók (AChEI)

- ***Pyridostigmin*** (Mestinon tbl. 60mg)
- A többi AChEI rövidebb felezési idejű
- (Neostigmin - Stigmosan)
- Ambenonium chlorid (Mytelase 10mg)
- Mellékhatás spektrumukban nincs különbség
- Nincs bizonyíték arra, hogy a kombinációs kezelés eredményesebb lenne, mint egyetlen szer adagolása

Pyridostigmin - Mestinon

- Plazma csúcskoncentráció 1-2 órával a bevétel után
- Felezési idő 60-90 perc
- Nem kötődik jelentős mértékben Szérumalbuminokhoz – gyógyszer interakciók ritkán
- Vesén keresztül ürül

Parenteralis pyridostigmin

- Mestinon inj.
- Kalymin inj. (pyridostigmin bromid 1mg/1ml)
- ½-1 ampulla egyszerre
- Ritkán alkalmazzuk

Mestanon – muscarinerg mellékhatások

- hányinger, hányás, hasmenés, hasi görcsök, fokozott peristaltica;
- fokozott nyáleválasztás;
- fokozott bronchussecretio; (asthma!)
- diaphoresis
- miosis

Mestinon – nikotinerger mellékhatások

- Izomgörcsök
- „Izomköteg-rángás”
- Izomremegés
- Izomgyengeség (cholinerg toxicitás esetén!)
- A bromid komponens miatt néha bőrkiütés
- Bradycardia (?)

Mestinon – mellékhatások kivédése

- Muscarinerg mellékhatások Atropinnal antagonizálhatók
- Reasec (diphenoxylatium chloratum + atropinum sulfuricum!)
- Loperamid (Imodium, Enterobene)

Mestinon adagolás

- **Napi négyszeri elosztás javasolt**
- 4x30mg kezdő adag (éber időszakban elosztva)
- Fokozatos emelés
- Max. dózis: 5 x 60 mg (EFNS)
- Magasabb adagok mellett több mellékhatás!
- Cholinerg-toxicitás veszélye megnő!
- AChR-ok „down-regulálódnak”!

A magas AchEI igény azt jelzi,
hogy *immunmoduláló* kezelés
szükséges!

Immunmoduláló kezelés („immune-directed” treatment)

- Pathogen EA termelődésének és/vagy EA okozta károsodás csökkentése
- Remisszió indukálása és fenntartása

Immunmoduláló kezelés

- Gyors, rövid hatású:
- - PE, IVIG
- Lassú, tartós hatású:
- - thymectomia
- - kortikoszteroidok
- - kombinált IM kezelés szteroid + azathioprin
- - azathioprin monoterápia
- - egyéb: cyclosporin, mycophenolat-mofetil, tacrolimus, rituximab, methotrexat, cyclophosphamid

MG IM kezelése:PE, IVIG

- Gyors, de átmeneti hatású th.
- Myastheniás krízis
- Myastheniás praekrízis
- Abszolút szteroid kontraindikáció esetén az IM hatás kialakulásáig
- Műtéti előkészítésként, ha a beteg állapota instabil

PE – evidenciák (Arch. Neurol. 2006 Aug)

- Nincs meggyőző randomizált-kontrollált
- Nem-randomizált vizsgálatok, esettanulmányok, „expert opinion” → PE hatékony krízisben (Class IV, B-típusú ajánlás)
- **NIH konszenzus 1986, AAN 1996 és EFNS 2006 ajánlás**
- - rövid-távú kezelésre alkalmas

PE – evidenciák II.

- **DE:**
- hosszú távú kezelésre **ALKALMATLAN**
- nem volt jobb IS kezeléssel kombinálva, mint az IS kezelés önmagában (Class II evidencia)
- ***Cochrane:***
„Repeated PE is, thus, not recommended as a treatment to obtain a continuous and lasting immunosuppression in MG (B-szintű ajánlás)

PE kezelés (Arch. Neurol. Jul-Aug 2006)

- PE 5 leggyakoribb indikációja közül 3 neurológiai betegség (Canadian Apheresis Group utolsó áttekintése)
- MG
- GBS
- CIDP



PE

- - humorális immunmechanizmus esetén
- - extracorporalis „vértisztítás” – a plazmából a nagymolekulasúlyú anyagok eltávolítása (keringő EA, IK, cytokinek stb.)
- - centrifugálással, vagy permeabilis filterekkel (immunadszorpciós technikák)
- - centrifugálásnál perifériás véna rendszerint (citrát)
- - minden solubilis elemet eltávolít, kevés sejtes elem, elsősorban Thr veszteség
- - 1-1,5 plazma-volumen cseréje alkalmanként
- - 3-5 alkalom
- - plazma pótlása albumin, sóoldat, plazma expander, (FFP)

PE mellékhatás -szövődmény

- - biztonságos, szövődmények ritkán
- Lehetséges szövődmények:
- - **CV kanül** (infekció, szepszis, thrombosis, pneumothorax)
- - **antikoagulálás** (citrát – hypocalcaemia, acidosis; hypocalcaemia: paresthesiák, izomgörcsök, szívritmuszavar, incidencia: 1,5%-9%)
- - **plazmapótszer** (allergia, ismételt kezelések albuminnal véralvadási faktor-, immunglobulin- hiány)

PE – fontos!

- „ The transient effects of PE and the possibility of a rebound phenomenon would call for the combination of short-term active plasma exchange with long-term immunosuppression.”
- (Arch.Neurol. July 2006)

IVIg myasthenia gravisban

- IVIG th a Massachusetts Gen. Hosp. anyagában (Transfusion 2006 May)
- „IVIg has been approved by the FDA for use in 6 conditions...however, most usage is for off-label indications, and for some of these comprehensive guidelines have been published”.
- (CIDP, MMN, **MG**, GBS, hypogammaglobulinaemia, ITP, renal transplant rejection stb.)

IVIg myasthenia gravisban

- Cochrane 2006 ápr. – „short-term benefit”
- - 5 randomizált kontrollált vizsgálat
- 1.) 87 beteg IVIG = PE
- 2.) 12 beteg IVIG = PE
- 3.) 15 beteg IVIG = PE
- 4.) IVIG = methylprednisolone (early termin.)
- 5.) 173 beteg IVIG 1g/kg = 2g/kg

IVIg MG-ban EFNS Guidelines 2006

- Indikáció azonos a PE-vel (Class I evidencia, A-szintű ajánlás)
- Hatékonyság egyforma
- Ivlg mellékhatás kevesebb
- „Ivlg may be the preferred option”

MG IM kezelése – thymectomy

- Randomizált kontrollált tanulmány nincs! (folyamatban)
- „evidence-based” áttekintő tanulmány - 28 korábban közölt cikk alapján
- (AAN álláspont Neurology 2000: „Although recommended as an option to increase the probability of MG remission or improvement, the Quality Standards Subcommittee of the AAN concluded that the benefit of thymectomy in nonthymomatous autoimmune MG has not been established conclusively”)

Thymectomy – EFNS Guidelines 2006

- Generalizált AChR EA poz. betegek (B-szintű ajánlás)
- Műtét után 2 x a valószínűsége a gyógyszermentes remisszióknak, 1.6x a tünetmentességnek, 1.7 x a javulásnak
- Elektív műtét!
- Csak ocularisban nem javultak
- Enyhe esetben nem javultak
- MusK poz. NEM

Thymectomy

- 45-50 évnél korábbi kezdet
- AChR EA-pozitív (MusK+ nem!!!)
- generalizált MG
- vagy
- **Thymoma** (bármely életkorban)

Thymoma - MG

- A thymoma műtéti eltávolítása onkológiai szempontból fontos, a MG lefolyását érdeemben nem befolyásolja

A magas AchEI igény azt jelzi,
hogy tartós *immunmoduláló*
kezelés szükséges!

Kortikoszteroidok – EFNS Guidelines 2006

- -70-80%-ban remisszió érhető el (class IV)
- - mh-at figyelembe venni!
- - oralis prednisolon az elsőként választandó, ha IM gyógyszeres kezelés szükséges (GPP)
- - prednizolon kezelés után 4-10 nappal átmeneti rosszabbodás, ami akár KRÍZIST is provokálhat

Kortikoszteroidok – EFNS Guidelines 2006

- - alacsony dózissal (10-25mg) kezdeni
- - másnaponta adagolni (kevesebb MH)
- 10mg-onként emelni 60-80mg-ig
- - súlyos esetekben átmenetileg adhatjuk naponta, magasabb dózisban PE, IVIG-gel kiegészítve!
- - remisszió után fokozatosan csökkenteni az adagot a minimális, még hatékony szintre (GPP)

Ocularis MG kezelése

- Ha a **Mestinon** nem elég hatásos
- Másnaponta **szteroid**, 4-16 mg-mal kezdve, hetente emelve 4 mg-mal, a szükséges hatás eléréséig
- Remisszió után a pyridostigmint csökkentjük, majd hagyjuk el
- 3 hónap tünetmentesség után a szteroidot lassan csökkentjük a legalacsonyabb hatékony dózisra
- Megpróbálhatjuk elhagyni, de ritkán sikerül
- Azathioprin társítható

Ocularis MG kezelése – Cochrane 2006

- - nincs randomizált-kontrollált vizsgálati adat, hogy csökkenthető az ocularis→generalizált progresszió rizikója
- Néhány „reasonably good quality observational” vizsgálat alapján
- - kortikoszteroidok, és az AZA hatékonyan csökkentik a progresszió rizikóját

AZATHIOPRINE – EFNS Guidelines 2006

- 6-merkaptopurin → DNS és RNS szintézis gátló
- T-sejt inhibitor
- hatás kialakulása 4-12 hónap, maximális hatás: 6-24 hónap
- Jól tolerálható

AZA – „evidence based”

- Kettős-vak, randomizált vizsgálat igazolta, hogy az AZA hatékony „szteroid-spóroló” MG-ban
- Jobb volt az eredmény a szteroid – AZA kombinációs csoportban (Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B., Neurology 1998)
- Class I evidencia
- IM hatása van önmagában alkalmazva is (Class III)

MG kombinált immunmoduláló kezelés

J. Newsom-Davis

- Az eredeti vizsgálat adagolási sémája:
- Másnaponta 10mg prednisolone per os, 10 mg-onként emelve másnaponta 1,5mg/tskg, vagy 100mg/nap adagig
- Azathioprine 50mg, 25mg/nap adaggal emelve 2,5mg/tskg-ig
- A **remisszió elérése** után AchEI-t lehetőség szerint elhagyták,
- Prednisolont kéthetente, majd havonta 5 mg-mal csökkentették

AZA – EFNS Guidelines 2006

„In patients where long-term immunosuppression is necessary, we recommend starting azathioprine together with steroids to allow tapering the steroids to the lowest dose possible, whilst maintaining azathioprine”

A szintű ajánlás

MG kombinált IM kezelés

- Kit kezeljük?
- Hogyan kezeljük?
- Meddig kezeljük?
- Hogyan ellenőrizzük a beteget?
- Milyen mellékhatásokra számítsunk?

A kombinált IM kezelés beállításának indikációi

- AchEI-ra nem kielégítően reagáló, generalizált beteg
- Magas AchEI igény
- Gyors tüneti progresszió
- Idős beteg
- Myastheniás *krízist* követően
- „IS medication should be considered in all patients with progressive MG symptoms” (EFNS)

MG kombinált IM kezelés

- Kit kezeljük?
- Hogyan kezeljük?
- Meddig kezeljük?
- Hogyan ellenőrizzük a beteget?
- Milyen mellékhatásokra számítsunk?

Kombinált IM kezelés MG-ban – saját protokoll

- Szteroid – 8-16 mg-mal kezdve, lassan, másnaponta 8 mg-mal emelkedő adagban 1- max. 1,5 mg/tskg-ig
- Azathioprin 2,0- 2,5 (max 3) mg/tskg adagban, szoros laborkontroll – vérkép, májfunkció
- Krízis esetén teljes dózis (1-1.5 mg/kg) azonnal

MG kombinált IM kezelés

- Kit kezeljük?
- Hogyan kezeljük?
- Meddig kezeljük?
- Hogyan ellenőrizzük a beteget?
- Milyen mellékhatásokra számítsunk?

IM kezelés időtartama

- Newsom-Davis: 5 év után PR esetén csökkenteni, fokozatosan elhagyni
- Francia munkacsoport (T.Sharshar):
- 12-18 hónapig 3mg/tskg → 5 évig
2mg/tskg → 1mg/tskg további 5 évig

MG kombinált IM kezelés

- Kit kezeljük?
- Hogyan kezeljük?
- Meddig kezeljük?
- Hogyan ellenőrizzük a beteget?
- Milyen mellékhatásokra számítsunk?

MG kombinált IM kezelés

- Kötelező laborvizsgálatok:
- hetente vérkép- májfunkció kontroll 8 héten keresztül
- havonta vérkép- májfunkció 1 éven keresztül
- később 3 havonta vérkép- májfunkció kontroll

MG kombinált IM kezelés

- Kit kezeljük?
- Hogyan kezeljük?
- Meddig kezeljük?
- Hogyan ellenőrizzük a beteget?
- Milyen mellékhatásokra számítsunk?

AZA mellékhatások

- Kb. 20%-ban
- Rozsa Cs, Lovas G, Fornadi L, Szabo G, Komoly S: Safety of long-term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis--analysis of adverse effects of 163 patients. Eur J Neurol. 2006 Sep;13(9):947-52.
- A kezelés kezdetén influenza-szerű tünetek (láz), GI mellékhatások előfordulnak (hányás)
- Májfunkció
- Myelosupressio
- Populáció 11% heterozigóta, 0.3% homozigóta
TPMT gén mutáció

MG kombinált IM kezelés – saját tapasztalataink

- 163 beteg tartós követése során a kezelést jól tolerálhatónak, biztonságosnak találtuk
- azathioprin helyett egyéb cytostaticum (cyclosporin, methotrexat) beállítása nagyon ritkán szükséges
- az azathioprin monoterápia 2 év után a betegek kb. 87%-ánál elérhető volt (?!)
- mellékhatások miatt AZA-t 10 esetben kellett elhagynunk

Kombinált IM kezelés mellékhatásai

- Cushingizálódás, hízás 45%
- Hajhullás 15%
- DM 11%
- GI 10%
- Hypertonia 9%
- Symptomás osteoporosis 6%
- Haematológiai toxicitás 15%
- Ízületi fájdalmak 9%
- Súlyos infekció 5%
- Májfunkció rosszabbodás 5%
- Allergia 1%

Azathioprin- IMURAN

- Nincs ismert teratogén hatása, sz.e. terhesség alatt is folytatható
- Nincs kumulatív dózis, hosszú távú kezelés mellett a mellékhatások aránya ↓
- 1 doboz 100x50mg ára 6182 Ft (havi adag max. két doboz)

MG IM kezelés – egyéb lehetőségek

- Methotrexat (csak egyéb szerekre nem reagáló, válogatott betegek GPP)

MG IM kezelés – egyéb lehetőségek

- **Cyclosporin** (2-5mg/kg/nap két részletben)
- T-sejt gátlás
- Hatékony MG-ban
- Sok a mellékhatása (nephrotoxicitas, hypertonia)
- Csak az AZA intoleráns vagy arra nem reagáló betegeknek (B-szintű ajánlás)

MG IM kezelés – egyéb lehetőségek

- Cyclophosphamide 1,5-5mg/kg/nap per os, vagy havonkénti pulzus kezelés iv)
- Alkiláló-szer B-sejteket szupprimálja
- Viszonylag magas a toxicitas rizikója:
- Myelosupressio, opportunista infekciók, hólyag tox., sterilitás, malignomák
- Csak AZA, ciclosporin, mycophenolate mofetil, methotrexat intolerancia esetén (B-szintű ajánlás)

MG IM kezelés – egyéb lehetőségek

- Mycophenolat mofetil (1,0-2,0 g/nap)
- Mycophenolátsav purin nukleotid szintézist gátolja, szelektív Lym proliferáció gátló
- AZA intolerancia, ineffektivitás esetén
- (B-szintű ajánlás)
- Vizsgálat folyamatban
- Ára: 2400-4800 Euro/év

MG IM kezelés – egyéb lehetőségek

- **Tacrolimus** (FK506) 3.0-5mg
- Makrolid molekula
- Aktivált T-sejtek proliferációját gátolja
- SR-ból történő Ryanodin R mediált Ca felszabadulásra is hat
- Jó a MH profilja
- Anti-RyR jelenléte esetén gyors javulás
- Egyéb kezelésre nem reagáló, elsősorban Anti-RyR poz. betegek (C-szintű ajánlás)
- Ára: 8000-10 000 Euro

MG IM kezelés – egyéb lehetőségek

- Refrakter MG-ban
- Monoklonális ellenanyagok
- Anti-CD20 – rituximab – B-sejt inhibitor
- Anti-CD4 – T-sejt inhibitor

- Ígéretes, de még kísérleti stádiumban lévő kezelések

MG kezelése – EFNS Guidelines 2006

- 1. AchE-gátló kezelés a „first-line” (GPP)
- 2. PE javasolt rövid-távú kezelésre, elsősorban súlyos esetekben a remisszió elérésére és műtéti előkészítésre (B-szintű ajánlás)
- 3. Ivlg és PE egyformán hatékonyak az exacerbációkban (A-szintű ajánlás)
- 4. Thymectomy NT esetekben opcionális, mivel a remisszió, ill. javulás esélyét növeli (B-szintű ajánlás)
- 5. Thymoma műtét onkológiai okkal (A-szintű ajánlás)
- 6. Oralis corticosteroidok az első választandók ha IM kell (GPP)
- 7. Hosszútávú IM kezeléshez AZA + szteroid kombinált kezelés javasolt (A-szintű ajánlás)

MG kezelése – EFNS Guidelines 2006

- AchE gátlók és IM gyógyszereket folytassuk a terhesség alatt, ha szükséges, kivéve a methotrexat és mycophenolate mofetil ill. egyéb új szerek
- Tehát AZA biztonságosan adható
- A terhesség nem rontja a betegség hosszú-távú kimenetelét

