

Novosti u terapiji Miastenije gravis

Lazaneo, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:764760>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mario Lazaneo

NOVOSTI U TERAPIJI MIASTENIJE GRAVIS

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mario Lazaneo

NOVOSTI U TERAPIJI MIASTENIJE GRAVIS

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Vladimira Vuletić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Olivio Perković, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)
2. doc. dr. sc. David Bonifačić, dr.med.
3. doc. dr. sc. Siniša Dunatov, dr.med.

Rad sadrži 50 stranica, 0 slika, 0 tablica, 67 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. prim. dr.sc. Vladimiri Vuletić, dr.med. na suradnji i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i rodbini na stalnoj podršci, ljubavi i strpljenju u teškim trenucima tijekom trajanja studija te na konstantnoj motivaciji za ostvarenje željenih ciljeva. Također se zahvaljujem svim svojim prijateljima na druženju i podršci te profesorima i kolegama koji su ovo razdoblje učinili još boljim i zanimljivijim.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. SVRHA RADA..... | 2 |
| 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU..... | 3 |
| 3.1. Povijesni pregled..... | 3 |
| 3.2. Epidemiologija..... | 4 |
| 3.3. Etiologija..... | 5 |
| 3.4. Patogeneza..... | 6 |
| 3.4.1. Imunopatologija..... | 7 |
| 3.5. Klinička slika..... | 8 |
| 3.5.1. Miastenična kriza..... | 10 |
| 3.6. Dijagnostika..... | 11 |
| 3.6.1. Anamneza i fizikalni pregled..... | 11 |
| 3.6.2. Serološke pretrage..... | 12 |
| 3.6.3. Biopsija mišića..... | 13 |
| 3.6.4. Edrofonijski (tenzilonski) test..... | 14 |
| 3.6.5. Test sa ledenim oblogom..... | 15 |

| | |
|---|----|
| 3.6.6. Elektrofiziološki testovi..... | 15 |
| 3.6.7. Slikovne metode..... | 16 |
| 3.6.8. Diferencijalna dijagnostika..... | 16 |
| 3.7. Liječenje..... | 17 |
| 3.7.1. Dosadašnje metode liječenja Miastenije gravis..... | 17 |
| 3.7.1.1. Inhibitori acetilkolinesteraze..... | 17 |
| 3.7.1.2. Imunosupresivno liječenje..... | 18 |
| 3.7.1.2.1. Kortikosteroidi..... | 18 |
| 3.7.1.2.2. Nesteroidni imunosupresivni lijekovi..... | 19 |
| 3.7.1.2.2.1. Azatioprin..... | 19 |
| 3.7.1.2.2.2. Ciklosporin A..... | 20 |
| 3.7.1.2.2.3. Mikofenolat mofetil..... | 20 |
| 3.7.1.2.2.4. Metotreksat..... | 21 |
| 3.7.1.2.2.5. Takrolimus..... | 21 |
| 3.7.1.2.2.6. Ciklofosamid..... | 22 |
| 3.7.1.3. Liječenje akutnih pogoršanja..... | 23 |
| 3.7.1.3.1. Plazmafereza..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 3.7.1.3.2. Intravenski imunoglobulin..... | 23 |
| 3.7.1.4. Kirurško liječenje..... | 24 |
| 3.7.1.4.1. Timektomija..... | 24 |
| 3.7.1.5. Liječenje miastenične krize..... | 25 |
| 3.7.2. Nove terapijske metode u liječenju Miastenije gravis..... | 26 |
| 3.7.2.1. Imunoadsorpcija..... | 26 |
| 3.7.2.2. Deplecija limfocita B..... | 27 |
| 3.7.2.3. Inhibitori komplemeta..... | 28 |
| 3.7.2.4. Antagonisti neonatalnog Fc receptora..... | 29 |
| 3.7.2.5. Antagonisti interleukina 6..... | 32 |
| 3.7.2.6. Tretman kimernog antigenskog receptora T-stanica..... | 33 |
| 3.7.2.7. Terapija usmjerena na mehanizam kemokina i citokina..... | 34 |
| 3.7.2.8. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica..... | 35 |
| 4. RASPRAVA..... | 35 |
| 5. ZAKLJUČAK..... | 38 |
| 6. SAŽETAK..... | 39 |
| 7. SUMMARY..... | 40 |

| | |
|--------------------|----|
| 8. LITERATURA..... | 41 |
| 9. ŽIVOTOPIS..... | 50 |

POPIS SKRAĆENICA I SINONIMA

ACh – Acetilolin

AChR – Acetilolinski receptor

AIRE – Autoimuni regulator

ALS – Amiotrofična lateralna skleroza

BAFF - Faktor aktivacije B stanica

BlyS - Stimulator limfocita B

CAR – Kimerni antigenski receptori

CAAR – Kimerni autoantigenski receptori

CNS – Središnji živčani sustav

CPEO - Kronična progresivna vanjska oftalmoplegija

Kd - Kilodalton

EMA – Europska agencija za lijekove

EOMG – Miastenija gravis sa ranim početkom

FcRn - Receptor za kristalizaciju neonatalnog fragmenta

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove

HLA – Humani leukocitni antigeni

HSCT - Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica

IgG – Imunoglobulin razreda G

IVIg – Intravenski imunoglobulin

JAK – Janus kinaza

LEMS - Lambert-Eatonov mijastenični sindrom

Lrp4 – Protein 4 koji je povezan sa lipoproteinima niske gustoće

MG – Miastenija gravis

MHC – Glavni kompleks histokompatibilnosti

MIR – Glavna imunogena regija

MuSK – Mišićno specifična tirozin kinaza

nAChR – Nikotinski acetilkolinski receptor

NIF – Negativna inspiratorna sila

NIV – Neinvazivna ventilacija

NMD – Neuromuskularne bolesti

NMOSD - Optički neuromijelitis

NMS – Neuromuskularna spojnica

OPMD - Okulofaringealna mišićna distrofija

PEF – Pozitivna ekspiratorna sila

SFEMG - Elektromiografija jednog vlakna

TNF – Čimbenik tumorske nekroze

VC – Vitalni kapacitet pluća

1. UVOD

Neuromuskularne bolesti (NMD) uključuju širok pojam neuroloških poremećaja koje zahvaćaju periferne živce, stanice prednjeg roga leđne moždine, skeletne mišiće te neuromuskularnu sinapsu. To je rijetka skupina bolesti, no unatoč tome može zahvatiti značajan broj osoba u određenoj populaciji.

Miastenija gravis (MG) je jedna od najpoznatijih autoimunih neuromuskularnih bolesti koja može zahvatiti neuromuskularnu spojnicu. To je bolest koja može rezultirati sa visokim mortalitetom i morbiditetom, ali se u velikoj mjeri može uspješno izliječiti. Razvijaju se akutna iscrpljenost i slabost bulbarne funkcije, respiratornih i okularnih mišića te mišića udova koje nastaju kao posljedica imunološkog odgovora na postsinaptičku membranu neuromuskularne spojnice (1).

Kod nekih primjera može nastati i kao posljedica genetskih grešaka koje kasnije mogu utjecati na samu spojnicu. Dolazi od grčkih riječi “mia” i “stenia” što znači mišić i slabost te latinske riječi “gravis” što znači ozbiljan, težak (2).

Oscilirajuća mišićna slabost može nastati zbog poremećaja u prijenosu živčanih impulsa na mišićne stanice. Postoji potreba za međunarodnom klasifikacijom koja će biti univerzalno priznata te koja može davati najvažnije podatke o zdravstvenom stanju pacijenata.

Prvi korak napravljen je 1971. godine kada su Osserman i Genkins predložili svoju klasifikaciju koja osobe oboljele od MG-a s obzirom na njihove simptome može svrstati u 5 skupina. Svaka skupina ima svoju prognostičku vrijednost te različitu reakciju na proces liječenja.

Preduvjet uspješnog liječenja je rano i pravovremeno dijagnosticiranje bolesti te korištenje optimalne kombinacije dostupnih metoda liječenja. Za kvalitetnu skrb pacijenata i povoljan ishod potrebno je dobro razumijeti patofiziološke mehanizme koje omogućuju razvoj Miastenije gravis, zatim njene kliničke manifestacije, komplikacije bolesti ali i strategiju samog liječenja.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je prikazati novosti u farmakoterapiji, odnosno nove i suvremene metode liječenja ove autoimune bolesti. U ovom diplomskom radu je za početak objašnjena, epidemiologija, etiologija i patogeneza ove bolesti, zatim klinička slika i dijagnostičke metode. Posebna pažnja posvećena je najnovijim dostignućima u liječenju Miastenije gravis koja su detaljno opisana, mehanizam djelovanja lijekova, zatim rezultati i posljedice samog liječenja.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Povijesni pregled

U prvoj polovici 17. stoljeća zabilježen je prvi poznati slučaj Miastenije gravis od strane povjesničara u američkoj saveznoj državi Virginia. Najvjerojatnije se radilo o indijanskoj poglavici Opechancanough, a preminuo je 1664. godine. Bolest je opisana sljedećom izjavom: „Strašan umor koji ga je snašao uništio mu je snagu, tijelo mu je postalo macerirano, tetive su mu izgubile elastičnost i tonus, i kapci su mu bili toliko teški da nije mogao vidjeti ako mu ih nisu pridržavale sluge... nije mogao hodati“ (3).

Nova korisna saznanja o Miasteniji gravis dobivena su 1672. godine kada je Thomas Willis, engleski liječnik zabilježio tzv. „lažne i uobičajene paralize“ kod pacijenta u svom poznatom djelu „De Anima Brutorum“. On je imao pretpostavku da su nastale paralize zapravo posljedica pogreške u tzv. „eksplozivnoj kopuli“ koja se pritom širi iz krvi u pokretna mišićna vlakna. Liječnici koji su kasnije proučavali ovu neuromuskularnu bolest su njegove bilješke vidjeli kao prvi koristan prikaz slučaja MG-a. Također se stekao uvid u autoimunu prirodu razaranja receptora za acetilkolin na neuromuskularnoj vezi.

Krajem 19. Stoljeća Friedrich Jolly je uveo novi pojam tzv. „myasthenis gravis pseudo-paralytica“. S druge strane, Samuel Goldflam je temeljito prikazao simptome, težinu same bolesti i konačnu prognozu sa ciljem jasnog razlikovanja od bulbarne paralize te histerije.

U 20. stoljeću dolazi do novih saznanja i napretka u liječenju pa je tako 1911. godine u Zurichu izvršena prva timektomija kod 20-godišnje pacijentice koja je болоvala od Miastenije gravis te hipertireoidizma. Zahvat je izvršio dr. Ernst Ferdinand koji je odstranio uvećani timus.

U SAD-u povjesničar medicine i neurolog Henry R. Viets zaslužan je za osnivanje prve klinike za liječenje pacijenata sa MG-om. Potpuno odstranjenje timusa (totalna timektomija) je izvršeno

od strane Alfreda Blalocka 1936. godine. Ovakvo postignuće je bio poticaj za daljnji napredak timektomije koja je s vremenom postala jedna od najučinkovitijih metoda liječenja ove bolesti. Važno je spomenuti 1973. godinu kada su Lindstrom i Patrick prikazali autoimuni odgovor kod pokusnih kunića protiv acetilkolinskih receptora smještenih u mišićnom tkivu. Naime, to je dovelo do objašnjenja funkcionalnog i strukturalnog oštećenja neuromuskularne sinapse kod pacijenata, a ujedno potaknulo pojavu imunosupresivne terapije u obojelih (4).

3.2. Epidemiologija

Miastenija gravis spada među rijetke neurološke poremećaje, a njezina prevalencija i incidencija se razlikuju ovisno o dijelu svijeta. Incidencija Miastenije gravis je značajno porasla tijekom proteklih desetljeća. Kod ove neuromuskularne bolesti uočava se bimodalan oblik incidencije po dobi, a najčešće se javlja oko 30. godine života. Kod osoba mlađih od 40 godina, omjer zahvaćenosti je 3:1 u korist pripadnika ženskog spola, dok je kod puberteta i osoba između 40-50 godina starosti omjer skoro jednak. Kod pripadnika muškog spola incidencija raste s dobi, najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi, i to između 60. i 89. godine (5).

Miastenija gravis se također može pojaviti i u dječjoj populaciji. Takvi slučajevi su češće zabilježeni u području Azije među osobama do 15 godina starosti.

Prevalencija ove bolesti se procjenjuje na 1 na 200000 od 1915. do 1934. godine, nakon otkrića antikolinesteraznih lijekova 1934. godine bilježi porast na 1 na 20000, dok nakon otkrića AChR protutijela 1969. godine je zabilježen porast na 1 na 17000 (6).

Stope prevalencije iznose 150-200 slučajeva na milijun stanovnika, ali u zadnjih 50 godina zabilježen je konstantan porast zbog napredovanja dijagnostike, poboljšanja očekivanog životnog vijeka, ranog otkrivanja bolesti i efikasnog liječenja.

Nova istraživanja provedena u Europi nam pokazuju širok raspon u vrijednosti od 4,1 do čak 30 slučajeva na milijun stanovnika (7).

Istraživanja provedena na Dalekom istoku i Sjevernoj Americi pokazuju niži raspon vrijednosti, sa incidencijom do 10 slučajeva na milijun stanovnika. Različita metodološka istraživanja, izvori pristranosti kao primjerice podcjenjivanje pacijenata sa blažim oblikom bolesti, mali broj ispitanika unutar populacije, ali i dijagnostički kriteriji imaju važnu ulogu u postizanju varijabilnosti stopa incidencije Miastenije gravis u različitim dijelovima svijeta te tijekom vremena.

3.3. Etiologija

Miastenija gravis se često javlja kod genetski predisponiranih osoba. Čimbenici koji pogoduju razvoju ovog poremećaja su lijekovi, razne infekcije, operativni zahvati te imunizacija.

Ova bolest nastaje zbog poremećaja u načinu prijenosa živčanih impulsa na mišiće.

Antitijela mogu promijeniti, uništiti ili blokirati receptore za acetilkolin smještene na neuromuskularnoj sinapsi te tako spriječiti mišićnu kontrakciju (8).

Isto tako, ona najčešće djeluju na receptor za acetilkolin, no postoje i antitijela na MuSK protein (Muscle-Specific Kinase) koja također mogu dovesti do slabijeg prijenosa na neuromuskularnoj sinapsi. Aktivnost prsne žlijezde (timus) također se povezuje sa nastankom MG-a.

Timus proizvodi limfocite T koje štite naš organizam od raznih infekcija, zbog čega je iznimno važan za razvoj imunološkog sustava u djetinjstvu.

Nakon puberteta slijedi njegova involucija i na njegovom mjestu se formira masno tkivo (corpus thymicum). Kod odraslih osoba postoji mogućnost egzistiranja velikog timusa, što dovodi do nakupljanja imunoloških stanica u samoj žlijezdi. Posljedica nakupljanja velike količine imunoloških stanica dovodi do razvoja tumora, timoma. Iako su bezopasni u većini slučajeva,

posjeduju kancerogeni potencijal. Vjerojatnost postojanja timoma raste sa brojem genskih polimorfizama koji su povezani sa timomom kod oboljelih od MG-a. Na taj način se može primijetiti da osobe sa određenim genetskim profilom i dijagnosticiranim timomom imaju veći postotak šansi za razvoj bolesti te da je timom sa MG poligenetska bolest (9).

Postoji realna mogućnost da timus daje krive upute za razvoj imunoloških stanica, što dovodi do reakcije našeg imunološkog sustava na vlastite zdrave stanice i tako proizvodi autoantitijela na acetilkolinški receptor (8).

Od lijekova treba izdvojiti statine. Oni imaju važnu funkciju u snižavanju kolesterola, a rijetko mogu dovesti do pogoršanja kliničke slike kod oboljelih od miastenije gravis.

3.4. Patogeneza

Važno obilježje Miastenije gravis te općenito neuromuskularnih bolesti je poremećaj u prijenosu živčanog impulsa sa živčanog vlakna na mišićno vlakno. Radi se o potpunoj nemogućnosti prijenosa ili smanjenom prijenosu impulsa, što može u konačnici dovesti do poremećaja motoričkih funkcija. Prema etiologiji razlikuju se kongenitalni i autoimuni oblik. Autoimuni oblik se može razviti zbog nastajanja tzv. anti-AchR antitijela na postsinaptičke nikotinske acetilkolinške receptore (nAChR) na membrane poprečnoprugastog mišićnog vlakna.

To su poliklonska protutijela te njihovim djelovanjem dolazi do blokiranja širenja akcijskog potencijala, čime se prekida kontrakcija mišićnog vlakna (10).

Prema lokalizaciji nastalih promjena možemo razlikovati presinaptičke i postsinaptičke poremećaje. Nakon vezivanja za odgovarajuće receptore, anti-AchR protutijela mogu zaustaviti prijenos živčanog impulsa pomoću 3 različita mehanizma. U prvom mehanizmu dolazi do aktivacije sustava komplementa, stvara se kompleks koji napada komponente membrane, a rezultat je gubitak normalnih nabora te uništenje postsinaptičke membrane. Sljedeći mehanizam

omogućuje međusobno povezivanje receptora. Dolazi do degradacije i endocitoze mišićnog vlakna, što dovodi do smanjenja broja receptora na membrani vlakna. U trećem mehanizmu se postiže sprječavanje mogućnosti da se acetilkolin veže za svoje vlastite receptore (4).

Kod pacijenata oboljelih od MG, smanjuje se broj Ach-R na završecima mišićne ploče. Kao posljedica toga javljaju se manje amplitude stimulacije, manje receptora koji su dostupni za stimulaciju, slabija aktivacija mišićnih vlakana te slabost zahvaćenog mišića. Postoji visok stupanj korelacije između težine kliničke slike i redukcije Ach-R-a, pa tako oboljele osobe imaju trećinu manje Ach-R-ova u odnosu na zdrave osobe. Kao odgovor na ponavljajuću stimulaciju, javlja se egzacerbacija mišićne slabosti. Osim anti-AchR protutijela za patogenezu ove bolesti važna su i protutijela na mišić specifičnu tirozin kinazu, tzv. anti-Musk protutijela. Oni su važni za grupiranje postsinaptičkih acetilkolinskih receptora u periodu fetalnog rasta a kasnije za održavanje i sazrijevanje neuromuskularne sinapse (NMS) (11).

Nova istraživanja su kod jednog dijela oboljelih osoba od dvostruko seronegativnog oblika otkrila prisutnost antitijela LRP4 receptorom. Radi se o agrinskom receptoru koji je važan za stabilnost i razvoj neuromuskularne spojnice, te sudjeluje u sazrijevanju motoričke ploče.

Agrin se otpušta sa terminalnog kraja živčanog vlakna, veže se za LRP4 te aktivacijom MusK-a omogućuje formiranje neuromuskularne sinapse. Dva mehanizma omogućuju blokadu anti-LRP4 protutijela; aktivacija komplementa, pri čemu dolazi do razaranja i fragmentacije neuromuskularne spojnice te endocitoza receptora (12).

3.4.1. Imunopatologija

Miastenija gravis također ima obilježja autoimune bolesti posredovane protutijelima. Aktivacija komplementa posredovana antitijelima je najvažniji poremećaj neuromuskularnog prijenosa živčanog impulsa. Kod oboljelih osoba se na neuromuskularnoj spojnici često mogu uočiti

membranski napadački kompleks, te C3 i C9 aktivacijski fragmenti. Skeletni mišići su zaštićeni od oštećenja induciranog autolognim kompleksom staničnim regulatorima koji su smješteni na njihovim membranama. U navedene regulatore ubrajamo 3 proteina: membranski inhibitor reaktivne lize, membranski protein kofaktor i faktor ubrzanja raspada. Oni zajedničkim djelovanjem ubrzavaju raspad membranskog napadačkog kompleksa i autolognog enzima C3 konvertaze, inhibiraju stvaranje autolognog napadačkog kompleksa, čime dolazi do lize postsinaptičke membrane te također potiču raskid nekompleksnih fragmenata komplementa koji su vezani za stanice. Većina patogenih antitijela veže epitope formiranih od strane alfa podjedinice u regiji koja se naziva “glavna imunogena regija” (MIR) (13).

MIR se smatra specifičnom patogenom regijom jer je njezin položaj na površini AchR-a iznimno pristupačan djelovanju protutijela. Navedena antitijela mogu uzrokovati akutnu mijasteničnu krizu te značajno doprinijeti razvoju mijastenične slabosti. Imunohistokemijskim metodama detektirana su strijacijska antitijela, prva otkrivena antitijela kod pacijenata sa MG-om.

Pacijenti koji boluju od timoma imaju veću mogućnost da budu pozitivni na antitijela na rijanodinski receptor i titin.

Pacijenti pozitivni na MuSK imaju težu kliničku sliku u odnosu na pacijente koji su AchR pozitivni. Pretpostavlja se da MuSK protutijela mogu ugroziti neuromuskularni prijenos tako da utječu na grupiranje AchR protutijela unutar neuromuskularne spojnice.

3.5. Klinička slika

Najvažnija karakteristika ove neuromuskularne bolesti je mišićna slabost. Ona se poboljšava nakon odmora, a pokazuje pogoršanje nakon perioda fizičke aktivnosti.

Simptomi često variraju iz sata u sat, ili iz dana u dan. Pogoršanje općeg stanja se kod oboljelih obično javlja na kraju radne smjene ili cijelog dana. Mišićna slabost može biti potaknuta

različitim faktorima kao što su trudnoća, kirurški zahvat, emocionalni stres, pogoršanje stanja u kroničnoj bolesti, razni lijekovi (beta blokatori, antimalarici, aminoglikozidi) i infekcije.

Miastenija gravis većinom zahvaća 3 skupine mišića; orofaringealnu, okularnu, mimičnu muskulaturu. Očni oblik zahvaća vanjske očne mišiće te M. levator palpebrae, a javlja se kod muškaraca starijih od 40 godina. U većini slučajeva početni simptomi su pojava dvoslika (diplopija) te spuštanje očnih kapaka (ptoza). Diplopija i ptoza se javljaju kao fluktuirajući, progresivni te prolazni simptomi tijekom dana. Slabost i umor mišića su prisutni u 15% slučajeva, isto tako mogu biti trajno ograničeni na ekstraokularnu očnu muskulaturu.

Kod najvećeg broja oboljelih se razvija generalizirana mišićna slabost i umor prisutni unutar 24 mjeseca od početka poremećaja (14).

Generalizirani oblik se definira kao bilo koji klinički poremećaj mišićnih skupina izuzev ekstraokularnih mišića, neovisno o svojoj težini. Razvija se mišićna slabost koja može utjecati na mišiće trupa, vrata i udova koji su uključeni u svakodnevne aktivnosti kao što su govor, žvakanje, gutanje. Ovaj oblik MG svoje napredovanje ostvaruje u roku od dvije godine, te se širi u kraniokaudalnom smjeru. Kreće od okularnih mišića pa preko facijalnih i donjih bulbarnih mišića sve do trupa te mišića gornjih i donjih ekstremiteta.

Orofaringealni simptomi se mogu javiti kod otprilike 20% pacijenata u ranom stadiju bolesti, pri čemu se od simptoma javljaju dizartrija, disfagija te promuklost.

Kod otežanog gutanja se razvija aspiracija tekućine. Dolazi do pojave gušenja prilikom ispijanja tekućine, a kod takvih osoba je primjetno pročišćavanje grla, kašalj te ispuhivanje nosa.

Oboljele osobe se mogu požaliti na nazalnu regurgitaciju tekućine. Zbog slabosti lica, jezika i usana govor pacijenata postaje nejasan te se on s vremenom pogoršava.

Dugotrajno pričanje u obliku držanja prezentacije, govora ili putem telefonskog razgovora pridonosi razvoju pogoršanja govora. Njegova tečnost i fluidnost su održani ali zbog slabosti

mekog nepca, razvija se nazalna intonacija. Slabost palatinalnih mišića također doprinosi pojavi nazalne kvalitete ljudskom glasu. Zbog otežanog žvakanja, pacijenti se često služe rukama za aktivno otvaranje i zatvaranje čeljusti. Kao posljedica napredovanja slabosti čeljusti, čeljust može stalno visiti otvorena. U takvim slučajevima primjećuje se da pacijenti sjede te drže ruku na svojoj bradi radi pružanja mehaničkog oslonca. Kao posljedica zahvaćanja mimične muskulature dolazi do tzv. "bezizražajnog lica", dok se kao posljedica zahvaćanja vratne muskulature može javiti sindrom spuštene glave.

Što se slabosti ekstremiteta tiče, bitno je naglasiti da su u većini slučajeva zahvaćeni gornji u odnosu na donje udove, te više proksimalni u odnosu na distalno smještene mišiće.

Anti-MuSK pozitivni oblik MG-a koji se češće javlja kod osoba ženskog spola, primjerice Afroamerikanki, ima kliničku sliku koja se u nekim elementima razlikuje od ant-Ach-R oblika MG-a. Bolest se manifestira kao slabost respiratornih i vratnih mišića, prisutni su i faciofaringealni simptomi. Oboljele osobe također imaju prisutnu bol u vratu, dispneju, atrofiju mišića jezika i lica te mogu ujedno oponašati ALS (15).

Poremećaj respiracije se javlja u težim oblicima bolesti, i tada je nužno da se pacijenti priključe na respirator. Kognitivni poremećaji nisu prisutni, no zbog razvoja onesposobljavajućih i progresivnih simptoma rijetko može biti prisutna pojava depresije.

3.5.1. Miastenična kriza

Zbog zahvaćenosti dijafragme i interkostalnih mišića dolazi do pojave miastenične krize.

Njezina pojava se objašnjava kao komplikacija Miastenije gravis koju obilježava pogoršanje stanja mišićne slabosti. Dolazi do pojave manifestne disfagije i respiratorne insuficijencije, zbog čega je nužna primjena intubacije i mehaničke ventilacije.

Miastenična kriza može također biti prisutna nakon podvrgnutog kiruškog zahvata gdje

pogoršanje mišićne slabosti kod oboljelih može dovesti do odgode ekstubacije.

Uzroci su različiti, može biti prouzročena nuspojavama nakon uporabe određenih anestetika, blokatora neuromuskularne spojnice ili blokatora kalcijevih kanala, stresom ili infekcijom.

Prije navršenih 55 godina života se češće može javiti kod žena, i to u omjeru 4:1, dok nakon navršenih 55 godina podjednako zahvaća pripadnike oba spola (16).

Miastenična kriza može zahvatiti mišiće donjih i gornjih dišnih puteva te ujedno zahvaća i respiratorne mišiće.

3.6. Dijagnostika

3.6.1. Anamneza i fizikalni pregled

Zbog svog dinamičnog karaktera te zajedničkih obilježja sa drugim bolestima, Miastenija gravis se teško dijagnosticira. Prvi korak u dijagnosticiranju ovog poremećaja je uzimanje anamneze i provođenje fizikalnog pregleda kod oboljele osobe. Prilikom uzimanja anamneze kod pacijenata treba obratiti pozornost na vrijeme nastanka simptoma. Točnije, trebalo bi ispitati u koje doba dana se simptomi najčešće pojavljuju te da li ima poboljšanja tijekom odmaranja.

Pacijenti navode čestu promjenu naočala za vid ili nošenje tamnih sunčanih naočala zbog učestale fotofobije. U slučaju blažeg oblika MG-a, oboljeli se žale na zamagljeni vid, odnosno na pojavu aureole oko promatranog predmeta. Rijetki su slučajevi slabosti respiratornih mišića bez prisustva drugih simptoma MG-a (17).

Opći izgled pacijenta ukazuje na dojam osobe sa tužnim izgledom lica ili osobe koja djeluje pospano kao posljedica slabosti lica i ptoze. Pritom je korisno pogledati starije fotografije oboljele osobe od prijašnjih godina, npr. vozačku dozvolu ili osobnu iskaznicu. Ptoza oka može biti jednostrana ili obostrana (asimetrična). Ukoliko je prisutna trajna simetrična ptoza, poremećaj ukazuje na miopatsku etiologiju. Razvijaju se okulofaringealna mišićna distrofija (OPMD) te

kronična progresivna vanjska oftalmoplegija (CPEO). Ukoliko se sumnja na postojanje depresije ili poremećaja raspoloženja, tada su u procjeni važni psihosocijalni čimbenici.

Neurološkim pregledom ispituje se osjet dodira, tonus mišića, mišićna snaga, pokreti očnih bulbusa te koordinacija (18).

Pacijentu možemo reći da zadrži pogled očima prema gore u trajanju od jedne minute radi prepoznavanja potencijalne žarišne slabosti mišića. Zatim se pacijentu nalaže da fiksira jedan predmet koji je smješten bočno u odnosu na njegov trenutačni položaj u trajanju od 30 do 60 sekundi. Na taj način se provjerava da li se kod ispitanika javljaju dvoslike.

Prilikom ispitivanja funkcije perifernog živčanog sustava ispitanika se može zamoliti da napravi 5 uzastopnih pokreta abdukcije ramena prije i nakon unilateralnih pokreta ruku. Na taj način polako dolazi do slabljenja funkcije deltoidnih mišića kod ispitanika.

Nakon brojanja do 50 od strane ispitanika ili nakon dužeg govora se kod njega može pojaviti nazalni govor ili dizartrija, što upućuje na bulbarnu slabost.

3.6.2. Serološke pretrage

Kod seroloških pretraga se ispituje prisutnost određenih vrsta protutijela. Sa kontraktilnim dijelovima skeletnih mišića mogu reagirati anti-strijacijska antitijela.

Ova vrsta protutijela mogu biti iznimno korisna kod mlađih pacijenata kao serološki marker za timom. Naime, dokazana su u čak 80% pacijenata oboljelih od timoma ali u odsutnosti Miastenije gravis. Porast titra anti-strijacijskih antitijela nakon operativnog zahvata resekcije tumora može dovesti do pojave recidiva timoma.

Test vezivanja antitijela na AChR se koristi sa pročišćenim AchR molekulama ljudskog kostura koji su inkubirani sa pacijentovim serumskim imunoglobulinom. Ovakav test pokazuje visoku specifičnost a pozitivni rezultati istraživanja antitijela potvrđuju dijagnozu MG-a kod ispitanika.

Anti AChR antitijela su prisutna najčešće kod generaliziranog oblika. Lažno pozitivni rezultati na vezivanje AChR antitijela su rjeđe zabilježeni kod oboljelih od drugih autoimunih bolesti kao što su upalna neuropatija, SLE ili reumatoidni artritis. Također ovakvi rezultati su zabilježeni kod rodbine oboljelih od MG-a, bolesti motoričkih neurona te oboljelih od timoma bez MG-a (19). Anti AChR antitijela se mogu vezivati na mjesto predviđeno za acetilkolin ili se ponašaju kao alosterički inhibitori vezivanja radioaktivnog α -bungarotoksina na AChR (19).

Kod trećine oboljelih od generaliziranog oblika MG-a dokazano je prisustvo anti MuSK antitijela. MuSK može olakšati proces grupiranja AChR-a na dijelove završne ploče što je važno za razvoj neuromuskularnog spoja. Istaknuta su antitijela protiv titina, unutarstaničnog proteina skeletnih mišića koja također mogu biti prisutna kod polovice oboljelih od MG-a sa kasnim početkom bez pojave timoma (20).

Sa kasnim nastankom ovog poremećaja povezuju se i rijanodinska protutijela. Prisutna su kod slučajeva MG-a koji se povezuju sa malignim timomom, te se kod takvih pacijenata razvija teška klinička slika. Još uvijek nije jasna uloga ove vrste antitijela, no mogu biti važni za razvoj slikovnih pretraga toraksa za otkrivanje mogućeg timoma te mogu imati prognostičku vrijednost. Od ostalih možemo izdvojiti testiranje na antinuklearna antitijela te na reumatoidni faktor.

3.6.3. Biopsija mišića

Cilj mišićne biopsije je isključivanje alternativnih dijagnoza. Isto tako, broj mišićnih skupina koji su dostupni za proces biopsije su vrlo ograničeni. U kongenitalnom obliku MG-a obično se uzima uzorak interkostalnih mišića, a najčešće se uzima uzorak kod mišića ekstremiteta kao što su m.deltoideus i m.quadriceps femoris. Postupak biopsije mišića se izvodi kod seronegativnih pacijenata ukoliko imaju pozitivnu vrijednost anti-MuSK antitijela te kod seropozitivnih

pacijenata. Nalaz biopsije pokazuje atrofiju mišićnih vlakana zbog nespecifičnih i fokalnih promjena.

3.6.4. Edrofonijski (tenzilonski) test

U dijagnostici MG-a također se mogu koristiti razni testovi čiji je cilj otkrivanja odnosa između acetilkolina i receptora te da li se javlja pojačana slabost ili zamor mišića.

U tenzilonskom testu se primjenjuje edrofonij klorid (tenzilon), koji je poznat kao kratkodjelujući inhibitor acetilkolinesteraze. Ima brzi početak djelovanja (nakon 30 sekundi) i kratko trajanje (5 minuta). On može povećati snagu mišića kod osoba sa abnormalnim neuromuskularnim prijenosom te privremeno poboljšati faktor sigurnosti samog neuromuskularnog prijenosa. To se postiže na temelju blokade razgradnje acetilkolina, što ujedno povećava dostupnost acetilkolina unutar neuromuskularne sinapse. Edrofonij klorid daje se intravenozno u dozi od 10 mg te se pacijent promatra radi pokreta ekstraokularnih mišića, ptoze očnih kapaka i poboljšanja snage mišića. Prije injiciranja se pacijenti obavezno priključuju na uređaj za mjerenje krvnog tlaka zbog potencijalnog rizika od hipotenzije i aritmije. Tenzilonski test se smatra pozitivnim te je postupak završen ukoliko se mišićna snaga poboljša u periodu od 1 min nakon bilo kakvog povećanja doze. Nuspojave koje mogu nastati zbog korištenja tenzilona su fascikulacija mišića, mučnina, pojačano znojenje i lučenje sline te želučani grčevi. Ukoliko dođe do pojave teške bradikardije (<37 otkucaja) za uporabu mora biti spreman atropin-sulfat (0.6 mg) koji djeluje kao antagonist muskarinsko kolinergičkog djelovanja (21).

Osjetljivost ovog testa za dijagnozu miastenije gravis se kreće oko 95% za generalizirani oblik MG, te oko 86% za očni oblik (22).

3.6.5. Test sa ledenim oblogom

Test sa ledenim oblogom je vrsta nefarmakološkog testa koji se koristi ukoliko postoje slučajevi MG-a gdje je uporaba tenzilonskog testa kontraindicirana. U ovom testu glavni zadatak je napraviti procjenu stanja okularnih mišića kod ispitanika. On se izvodi na način da se stavlja vrećica leda na oko u trajanju od 2 do 5 minuta te se procjenjuje poboljšanje ptoze kapaka (23). M. levator palpebrae se izlaže niskoj temperaturi, što može u konačnici dovesti do poboljšanja neuromuskularnog prijenosa.

3.6.6. Elektrofiziološki testovi

Za točno i precizno dijagnosticiranje Miastenije gravis koriste se dva važna elektrofiziološka postupka. To su elektromiografija jednog vlakna i metoda repetitivne stimulacije živca. Elektromiografija jednog vlakna (SFEMG) se smatra najosjetljivijom dijagnostičkom metodom za otkrivanje Miastenije gravis. Princip rada temelji se na posebnoj igličastoj elektrodi koja može prepoznati akcijske potencijale iz pojedinih mišićnih vlakana. Također, ona omogućuje mjerenje akcijskih potencijala dvaju mišićnih vlakana koja su inervirana istim motoričkim aksonom. Vremenske varijacije između pojavljivanja drugog akcijskog potencijala u odnosu na prvi nazivaju se "jitter" ili podrhtavanje. Te varijacije su kod MG jače izražene zato što je smanjena sigurnost prijenosa impulsa na neuromuskularni spoj. SFEMG se primjenjuje kod onog mišića čija je funkcija najslabija. To je najčešće m. extensor digitorum communis a nakon njega slijedi facijalna muskulatura. Ukoliko su pregledani točno određeni mišići za koje sumnjamo da imaju poremećaj prijenosa impulsa, SFEMG može otkriti 95% do čak 99% abnormalnih varijacija (24). Navedene varijacije unatoč visokoj osjetljivosti nisu specifične za određenu bolest neuromuskularne spojnice. Mogu biti prisutne kod Lambert-Eatonovog mijasteničnog sindroma (LEMS), polimiozitisa, bolesti motoričkog neurona ili drugih neuromuskularnih bolesti.

Repetitivna stimulacija živca testira kvalitetu neuromuskularnog prijenosa. Metoda se izvodi na način da se supramaksimalno stimulira periferni živac i pritom se bilježi amplituda mišića.

Koristi se struja frekvencije od 2 do 3 Herza, pri čemu se ponavlja stimulacija 5 do 10 puta. Kod uzorka oboljelih osoba od MG-a se između 2. i 4. stimulacije javlja pad mišićne amplitude, a kod 5. stimulacije je prisutan blagi oporavak. Ovaj test pokazuje abnormalnosti u 50% oboljelih od okularnog oblika te u 75% oboljelih od generaliziranog oblika MG-a (24, 25).

3.6.7. Slikovne metode

Radi isključivanja mogućnosti pojave timoma kod pacijenata, potrebno je napraviti CT toraksa. CT toraksa je u odnosu na druge tehnike prikaza osjetljiviji za ocrtavanje prednjih masa medijastinuma, dok MRI toraksa ne poboljšava značajno dijagnostičku osjetljivost. MR mozga i orbite se preporučuju napraviti u slučaju pojave očnog oblika MG-a. Jodna kontrastna sredstva se ne koriste tijekom provođenja CT-a toraksa, iako oni rijetko dovode do pogoršanja mišićne slabosti (26).

Miastenija gravis često može koegzistirati sa ostalim autoimunim bolestima kao npr. autoimuna bolest štitnjače. Stoga je poželjno da se oboljelima naprave testove procjene funkcije štitnjače kada god je to moguće.

3.6.8. Diferencijalna dijagnostika

Što se tiče diferencijalne dijagnoze, u obzir dolaze stanja kao što su Miller-Fisher varijanta Guillain-Barreovog sindroma, multipla skleroza (rana faza), ishemija mozga, bolest motornih neurona, Lambert-Eatonov sindrom, trovanje organofosfatima (27).

Senzorički simptomi su dosta česti kod multipla skleroze a u pravilu odsutni kod Miastenije gravis. Ukoliko se mlađi pacijenti žale na potencijalnu diplopiju, treba isključiti mogućnost

pojave multipla skleroze. Na dijagnozu ALS-a možemo posumnjati u slučaju pojave slabosti ekstremiteta i dispneje, međutim tada ne dolazi do zahvaćanja okularnih mišića.

3.7. Liječenje

3.7.1. Dosadašnje metode liječenja Miastenije gravis

Liječenje pacijenata oboljelih od MG-a bi trebalo biti individualizirano na temelju težine kliničke slike oboljelih te prema obilježjima samih pacijenata. Konačni cilj terapije je uspostava potpune ili približno normalne neuromuskularne funkcije, odnosno stabilnu remisiju bolesti. Takva remisija se objašnjava kao potpuni izostanak znakova i simptoma, u periodu od minimalno 365 dana bez korištenja bilo kakvih lijekova, te sa prihvatljivom izoliranom slabosti vjeđa (28).

3.7.1.1. Inhibitori acetilkolinesteraze

Ova skupina lijekova se smatra prvom linijom liječenja oboljelih od MG-a. Odgovor pacijenata na liječenje može varirati od malog ili nikakvog poboljšanja do izrazitog poboljšanja kliničke slike kod određenog broja oboljelih. Inhibitori acetilkolinesteraze ne mijenjaju ishod ili progresiju bolesti, već se koriste kao simptomatska terapija u kojoj je cilj povećati količinu dostupnog acetilkolina u neuromuskularnoj sinapsi. To se postiže kompetitivnom blokadom AChE, smještene u izvanstaničnom matriksu postsinaptičke membrane.

Izdvojen je piridostigmin bromid koji ima brzi početak djelovanja, unutar 30 minuta. Svoj vrhunac aktivnosti ostvaruje za 2 sata, a učinak za 3 do 4 sata (29).

Dostupan je za parenteralnu i peroralnu primjenu. Njegova početna peroralna doza iznosi 15 do 30 mg svaka 4-6 sata, no s obzirom na različiti odgovor pojedinog pacijenta, trebalo bi prilagoditi

interval doziranja i dozu lijeka. Nuspojave piridostigmin bromida nastaju uglavnom kao posljedica stimulacije muskarinskih receptora a to su pojačana bronhalna sekrecija, znojenje, bradikardija, gastrointestinalne smetnje (pojačana salivacija, mučnina, abdominalni grčevi), te nuspojave vezane za nikotinske receptore kao npr. fascikulacija mišića. Ustanovljeno je da visoke doze piridostigmin bromida (>450 mg) mogu dovesti do pogoršanja mišićne slabosti ako se primjenjuju kod pacijenata sa zatajenjem bubrega (30).

3.7.1.2. Imunosupresivno liječenje

3.7.1.2.1. Kortikosteroidi

Ukoliko nakon terapije piridostigmin bromidom nema poboljšanja te su i dalje prisutni simptomi MG-a, pacijenti se podvrgavaju imunosupresivnoj terapiji. Najviše se od kortikosteroida koristi prednizon čiji poluvijek trajanja je primjeren alternirajućem režimu doziranja te pokazuje potentno imunosupresivno djelovanje (28).

Dobar odgovor na terapiju može se postići sa visokim početnim dozama nakon čega slijedi postepeno smanjivanje do najniže doze sa ciljem održavanja odgovora. Početna doza prednizona iznosi 5 do 10 mg na dan, te se svakih 10 dana doza može povećati za 5 mg do konačne doze od 1.0-1.5 mg/kg/dan. Kod osoba koji nemaju zabilježenu respiratornu ili bulbarnu slabost, može se povećati primjenjena doza radi bolje kontrole bolesti.

Novi pristup govori o fiksnoj dozi prednizona (20 mg), nakon čega se prati daljnje stanje pacijenta a ukoliko nema odgovora, slijedi povećanje doze (31).

Kod dugotrajne primjene prednizona moguće su nuspojave npr. sepsa, katarakta, peptički ulkus i hipertenzija. U određenim slučajevima MG-a gdje su moguće egzacerbacije bolesti, moguće je

davanje intravenskog imunoglobulina radi sprječavanja pojave slabosti izazvane primjenom kortikosteroida.

3.7.1.2.2 Nesteroidni imunosupresivni lijekovi

3.7.1.2.2.1. Azatioprin

U terapiji se koriste i nesteroidni imunosupresivni lijekovi, koji za svoj potpuni učinak trebaju nekoliko mjeseci. Mogu se koristiti u kombinaciji sa kortikosteroidima (“štede steroide”), kao njihova alternativa ili zasebno (28).

Prvi je azatioprin, analog purina koji blokira sintezu DNA te tako ometa proliferaciju limfocita B i T. Koristi se kao početni lijek u imunoterapiji ili kao lijek koji štedi steroide.

U odnosu na kortikosteroide njegova dugoročna primjena dovodi do pojave nuspojava.

Nakon što se postigne remisija korisno je nastaviti terapiju 2-3 godine prije smanjivanja ili prekida uporabe azatioprina zbog potencijalnog relapsa. Njegova početna doza iznosi 50 mg/dan, slijedi povećanje od 50 mg/dan svaki tjedan sve do 2-3 mg/kg/dan koliko iznosi željena doza.

Što se tiče nuspojava, mogući su preosjetljivi pankreatitis, hepatotoksičnost, alopecija, blagi rizik od pojave limfoma, mijelosupresija sa leukopenijom, trombocitopenijom i makrocitnom anemijom. Kao posljedica dugotrajne primjene, postoji blagi rizik od pojave limfoma.

Moguće su interakcije azatioprina sa drugim lijekovima. Npr. alopurinol blokira djelovanje enzima ksantin-oksidadaze, što omogućuje pretvorbu azatioprina u 6-tiouričnu kiselinu.

Preporuka je da se tijekom prvog mjeseca liječenja, jednom mjesečno tokom prve godine te svaka 3 mjeseca nakon tog razdoblja prati mijelosupresija zajedno sa tjednim mjerenjem vrijednosti jetrenih transaminaza i krvne slike. Preporučuje se prekid primjene azatioprina ukoliko je

apsolutni broj neutrofila manji od $1000/\text{mm}^3$ ili ako su leukociti manji od $1500/\text{mm}^3$, a ukoliko je prisutna limfopenija ($< 500 \text{ mm}^3$) onda je poželjno smanjiti dozu azatioprina (32).

3.7.1.2.2.2. Ciklosporin A

Ciklosporin A je lijek sa imunomodulatornim učinkom koji se postiže blokiranjem sinteze interleukina-2 te sprječavanjem proliferacije limfocita T. Unatoč svojoj učinkovitosti njegova upotreba je ograničena zbog brojnih interakcija sa drugim lijekovima i nefrotoksičnosti. Koristi se za liječenje generaliziranog oblika MG te nakon postizanja i održavanja terapijske razine, kod oboljelih je vidljivo poboljšanje snage mišića unutar 2 mjeseca. Karakteristična doza ciklosporina je 2.5 mg/kg svakih 12 sati, sa ciljem postizanja njegove najniže razine u serumu od $100\text{-}150 \text{ }\mu\text{g/L}$. Poboljšanje kliničke slike očekuje se u periodu od 2 mjeseca, dok se potpuno poboljšanje očekuje za 7 mjeseci (33).

Preporuka je provoditi procjene najniže razine lijeka i kreatinina u serumu te procjene krvnog tlaka dok se ne postigne stabilna terapijska doza. Nuspojave su mučnina, nefropatija, glavobolja i tremor. U relativne kontraindikacije spadaju bubrežna insuficijencija te loše kontrolirana hipertenzija. Zbog nuspojava, cijene i brojnih interakcija sa drugim lijekovima spada u 2. liniju liječenja MG-a.

3.7.1.2.2.3. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil je relativno novi imunomodulator. Radi se o sintetiziranom prolijeku mikofenolne kiseline, čija je funkcija blokada sinteze purina, a time se selektivno inhibira proliferacija limfocita B i T. Koristi se kao početni lijek u imunoterapiji kod pacijenata sa rizikom od pojave komplikacija primjene kortikosteroida.

Nakon 2 mjeseca od postizanja terapijske doze javlja se poboljšanje mišićne snage. Standardna doza ovog lijeka iznosi 1000-1500 mg 2 puta dnevno, dok je za početak liječenja prihvatljivo 500-1500 mg 2 puta dnevno (34).

Što se nuspojava tiče, veće doze mogu dovesti do mijelosupresije, također se tijekom terapije radi kontrola krvne slike radi praćenja zbog anemije ili leukopenije.

Postoji mala mogućnost razvoja limfoproliferativnih poremećaja kod transplantiranih pacijenata. Moguće su infekcije (virusni encefalitis), mučnine, kontraindiciran je u trudnoći, ali ima nižu hepatotoksičnost u odnosu na azatioprin. Nakon postizanja terapijskog učinka, trebalo bi nastaviti sa uzimanjem lijeka još nekoliko godina prije eventualnog pokušaja smanjivanja doze.

3.7.1.2.2.4. Metotreksat

Metotreksat je antimetabolit i analog folne kiseline. Može djelovati kao snažan inhibitor dihidrofolat reduktaze, čime utječe na inhibiciju de novo sinteze pirimidina i purina. Također se koristi kao druga linija liječenja oboljelih od Miastenije gravis.

Provedeno je istraživanje u sklopu liječenja generaliziranog oblika MG-a, tzv. jednostruko slijepo ispitivanje metotreksata. Zabilježeno je da metotreksat ima sličnu podnošljivost i učinkovitost kao azatioprin te da može štediti steroide do 10 mjeseci nakon početka terapije (35).

Potencijalne prednosti korištenja su oralna primjena jednom tjedno, potencijalno korištenje kroz dulje vremensko razdoblje, jeftina cijena i blage nuspojave. Od lakših nuspojava izdvajaju se blago povišenje jetrenih proba i alopecija, a od težih bubrežna insuficijencija i hepatotoksičnost.

3.7.1.2.2.5. Takrolimus

Takrolimus je još jedan primjer lijeka koji djeluje kao inhibitor kalcineurina i suzbija proliferaciju i aktivnost limfocita T. U odnosu na ciklosporin, ima manju nefrotoksičnost i bolji

imunosupresivni učinak. Bilježi se brzi početak terapijskog djelovanja sa poboljšanjem kliničke slike 10 do 28 dana nakon početka primjene. Daje se u slučajevima kada primjena azatioprina ili kombinirana primjena kortikosteoida ne daje željene rezultate, te za liječenje teških oblika bolesti. Nekontrolirane studije pokazale su remisiju ili poboljšanje stanja u velikom broju ispitanika koji su primali takrolimus tijekom prve godine liječenja.

Inicijalna doza takrolimusa iznosi 3 mg dnevno ili 0,1 mg/kg/dan koja se daje u dvije podijeljene doze sa najnižom ciljnom koncentracijom lijeka od 4,8-10 ng/mL (36).

Nuspojave koje mogu nastati zbog njegove primjene su glavobolja, hiperglikemija, parestezije, tremor i hipomagnezija. Takrolimus pokazuje sigurnost u dugoročnoj i kratkoročnoj primjeni.

3.7.1.2.2.6. Ciklofosfamid

Ciklofosfamid je fazni nespecifični alkilirajući agens koji ima antiproliferativni i citostatički učinak. Nekontrolirane studije su pokazale njegove korisne učinke kod refraktornog oblika MG-a i teškog oblika ovisnog o steroidima. U prijavljene protokole liječenja navedena je doza od 1-2 mg/kg dnevno koja se daje per os i doza od 500 mg/m² koja se daje intravenskim putem (37).

Ukoliko nije postignut uspjeh sa navedenim imunomodulatornim lijekovima, može se primjeniti ablacija imunološkog sustava. Tada se koriste visoke doze ciklofosfamida od 50 mg/kg/dan u period od 4 dana intravenskim putem. Isto tako, dodaje se faktor stimulacije kolonije granulocita, što se pokazalo kao iznimno efikasna i sigurna metoda. Nedostaci ovog lijeka su pojava teških nuspojava kao npr. infekcije (hemoragijski cistitis), mijelosupresija te neplodnost. Žene koje boluju od MG-a i nalaze se u reproduktivnoj dobi bi trebale izbjegavati njegovu upotrebu zbog teratogenosti.

3.7.1.3. Liječenje akutnih pogoršanja

3.7.1.3.1. Plazmafereza

Plazmafereza se u Miasteniji gravis se koristi za kratkorajno liječenje sa ciljem postizanja brzog i privremenog kliničkog poboljšanja. Primjenjuje se kod miastenične krize, za sprječavanje pojave egzacerbacija zbog primjene kortikosteroida, te kao predoperativna priprema pacijenata prije zahvata timektomije. Poboljšanje kliničke slike može se očitati unutar 24 sata od trenutka apliciranja ili nakon 3 dana, djeluje brže u odnosu na intravenski imunoglobulin.

Osim sa imunoglobulinom može se kombinirati sa prednisonom i azatioprinom radi kliničkog poboljšanja i izbjegavanja povratnog efekta.

Postupak plazmafereze je sastavljen od ukupno 5 izmjena kroz period od 7 do 14 dana.

Svaka izmjena sadrži 3 do 5 litara plazme. Proces se odvija na način da plazma koja sadrži anti-AChR antitijela se odvaja od krvi te se postepeno zamjenjuje svježe smrznutom plazmom ili albuminom. Tijekom plazmafereze može doći do gubitka fibrinogena, dolazi do poremećaja homeostaze pa bi trebalo pričekati bar 2 dana prije novog postupka (38).

U nuspojave plazmafereze najčešće spadaju otekline i modrice oko mjesta gdje je izvršen ubod iglom, omaglica te mučnina. Može doći do kongestivnog srčanog zatajivanja zbog pretjerane promjene volumena tekućine tijekom izvođenja samog postupka.

Od kontraindikacija izdvajaju se hipotenzija i sepsa.

3.7.1.3.2. Intravenski imunoglobulin (IVIg)

Intravenski imunoglobulin (IVIg) se kod MG-a smatra korisnim za kiruršku pripremu pacijenata gdje plazmafereza nije dala očekivane rezultate zbog problema sa vaskularnim pristupom, u slučaju septikemije te za kratkoročno poboljšanje mišićne snage u miasteničnoj krizi i kod

egzacerbacija. IVIg ima još nerazjašnjen i složen mehanizam djelovanja.

On može djelovati na imunološku homeostazu na više načina. Kod MG-a se radi o modulaciji patogenog odgovora antitijela. Od ostalih mehanizama izdvajaju se supresija funkcije limfocita T, inhibicija aktivacije komplementa te djelovanje na prepoznavanje antigena.

Terapija intravenskim imunoglobulinom (IVIg) se primjenjuje na način da se prvo napravi izolacija imunoglobulina krioprecipitacijom pomoću etanola iz humane plazme a zatim se primjenjuje u dozi od 400 mg/kg/dan ili 2g/kg u trajanju od 2 do 5 dana (39).

Od težih nuspojava se ubrajaju zatajenje bubrega kod oboljelih sa dijabetičkom nefropatijom i bubrežnom insuficijencijom, zatim volumno preopterećenje kod pacijenata sa valvularnom bolesti srca i kardiomiopatijom (40).

Budući da pripravci IVIg-a sadrže male količine IgA, preporuka je napraviti kvantifikaciju serumskog imunoglobulina za probir na nedostatak IgA.

3.7.1.4. Kirurško liječenje

3.7.1.4.1. Timektomija

Timektomija se kao kirurški zahvat koristi u liječenju oboljelih od MG-a sa ciljem smanjivanja rizika od imunosupresivne terapije te postizanja remisije bolesti (41).

U pacijenata sa slučajem MG-a bez timoma koji su podvrgnuti timektomiji, postignuta je remisija bez farmakoterapije te je postignuto poboljšanje kliničke slike. Timektomiju kao kirurški zahvat prate određene kontroverze kod oblika bolesti bez prisutnog timoma. Radi se optimalnoj kirurškoj tehnici, o koristi pacijenta sa MuSK oblikom MG-a, da li oboljeli od očnog oblika trebaju biti podvrgnuti zahvatu te o idealnom vremenu za provođenje zahvata s obzirom na dob pacijenta i tijek same bolesti. Ovaj kirurški zahvat se rjeđe izvodi kod starijih od 60 godina.

Preporuka je napraviti zahvat kod oboljelih sa pozitivnim anti-AchR antitijelima i mlađih osoba. Timektomija ima nekoliko mogućnosti izvođenja. Kombinirana transcervikalna i transtorakalna torakotomija se smatra optimalnom metodom unatoč svojoj invazivnosti jer omogućuje potpuno uklanjanje tkiva timusa koje je široko rasprostranjeno u vratu i medijastinumu (42).

Interdisciplinarni tretman (kemoterapija, radioterapija) se primjenjuje u slučaju nepotpuno resektiranog tumora, a kod osoba koje boluju od više bolesti indicirana je palijativna radioterapija. Timektomija ima nisku stopu mortaliteta. Prije samog zahvata treba napraviti neurološki pregled pacijenta, dok se nakon operacije rade stalne procjene neurološkog statusa (41).

Pomoću CT-a i MR-a može se pratiti moguća pojava recidiva.

3.7.1.5. Liječenje miastenične krize

Važan zadatak u liječenju je osigurati potporu disanja. Potrebna je intervencija u vidu mehaničke ventilacije i intubacije. Nakon intubacije bi oboljele trebalo staviti na asistiranu ventilaciju sa respiratornim volumenom 8-10 cc/kg tjelesne težine i pod tlakom od 8-15 cm H₂O kako bi se minimizirao rad disanja i spriječila pojava atelektaze. Odvikavanje od ventilacije je moguće nakon što pacijent pokaže znakove poboljšanja kao npr. VC (vitalni kapacitet) > 15 mL/kg (43).

Za procjenu poboljšanja stanja oboljelih koristan podatak nam može biti poboljšanje snage mišića fleksora vrata, koje se često povezuje sa poboljšanjem respiratornih i bulbarnih mišića (43).

Za sprječavanje reintubacije ili intubacije moguće je koristiti neinvazivnu ventilaciju (NIV).

Od farmakoterapije, najviše se koriste plazmafereza i intravenski imunoglobulin. Standardna doza za IVIg iznosi 400 mg/kg dnevno u periodu od 5 dana (44).

Od intravenskih tekućina koristi se fiziološka otopina (glukosalina) te 5% albumin.

Zajedno sa TPE i IVIg-om mogu se koristiti kortikosteroidi enteralnom primjenom, i to najčešće prednizon (1-1.5 mg/kg/dan ili 60-100 mg dnevno). Potrebno je napraviti korekciju abnormalnih

laboratorijskih vrijednosti koje mogu utjecati na mišićnu snagu.

Npr. nedostatak fosfata, kalija, magnezija može pogoršati već postojeću miasteničnu krizu.

Primjena AChE inhibitora se prekida radi potencijalno povećane bronhalne sekrecije, međutim ako se nakon nekoliko dana od početka primjene TPE ili IVIg-a pojavi poboljšanje snage mišića, onda je moguće primjeniti nižu dozu AChEI-a i to oralni piridostigmin.

3.7.2. Nove terapijske metode u liječenju Miastenije gravis

3.7.2.1. Imunoadsorpcija

Razvijene su posebne tehnike sa ciljem uklanjanja patogenih anti-AChR antitijela putem imunoadsorpcije koja se pokazuje kao ciljani pristup liječenju MG-a. Imunoadsorpcija je relativno nova metoda koja se koristi u liječenju oboljelih od MG-a.

Ona funkcionira na način da plazma prolazi kroz matriks koji može vezivati samo imunoglobuline. Tako se ostale komponente plazme mogu vratiti natrag u krvotok, te se na taj način može smanjiti potreba za nadomjesnim tekućinama (45).

Ostale komponente plazme ostaju nepromijenjene, a patogena antitijela se selektivno uklanjaju kroz odgovarajući matriks. Za cirkulirajuća IgG antitijela postoji poseban način uklanjanja i to vezivanjem za posebno dizajnirane antigene (antigeni imobilizirani sefarozum) (46).

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su smanjenje količine blokirajućih antitijela te istovremeno poboljšanje stanja kod oboljelih koji su liječeni metodom imunoadsorpcije (33).

Potpuno savršena izmjena plazme bi uklanjala točno određena antitijela koja su povezana sa poremećajem koji se želi liječiti, međutim takav način rada još ne postoji u praksi.

Imunoadsorpcija nalazi svoju primjenu kad su kortikosteroidi kontraindicirani u visokoj dozi te kod liječenja oboljelih od teškog oblika MG-a.

3.7.2.2. Metoda deplecije limfocita B

Tijekom posljednjih desetljeća sve više se ističe biološka terapija koja pokazuje veću sigurnost i visoku selektivnost u odnosu na klasične imunosupresive. Rituximab je poznat kao kimerno monoklonsko antitijelo koje se može vezati za CD20 protein na površini limfocita B. Navodi se kao potencijalni lijek za liječenje refraktornog oblika MG-a, ali postoje neriješena pitanja i brojne kontroverze. Može se primijeniti intravenskim putem.

Anti-MuSK antitijela se iscrpljuju nakon primjene rituksimaba i obnavljaju iz prekursora limfocita B. Na taj način se omogućuje učinkovit i održiv odgovor kod oboljelih osoba.

U istraživanju provedenom nad ispitanicima sa relapsom nakon početnog poboljšanja prouzročeno rituksimabom, dokazano je povećanje plazmablasta u perifernoj krvi, povećanje titra anti-MuSK antitijela u odnosu na pacijente sa potpunom remisijom te prisutnost specifičnih memorijskih limfocita B (47).

Od nuspojava izdvajaju se vrućica, bronhospazam i pojava multifokalne leukoencefalopatije.

Inebilizumab je humanizirano monoklonsko IgG1 antitijelo čije je djelovanje usmjereno na CD19 molekulu koja je izražena u limfocitima B. Dominantan mehanizam iscrpljivanja limfocita B se odvija putem stanično-posredovane citotoksičnosti koja je ovisna o antitijelima. Inebilizumab se trenutno nalazi u 3. fazi tzv. "MINT" kliničkog ispitivanja za primjenu kod generaliziranog oblika MG-a na seropozitivnim pacijentima (48).

Radi se placebo kontroliranoj i randomiziranoj studiji, gdje se ovaj lijek daje u dozi od 300 mg intravenskim putem. Bilježi blage do umjerene nuspojave te se ispituje kao dodatna terapija za navedeni oblik ove bolesti.

3.7.2.3. Inhibitori komplementa

Iz ove skupine lijekova se ističe eculizumab, terminalni inhibitor komplementa koji je ujedno i prvi lijek za Miasteniju gravis kojeg je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) nakon više od 60 godina (2017.). Tim činom otvoreno je novo poglavlje u razvoju biološke terapije. Poznat je kao rekombinantno monoklonsko antitijelo koje se može vezati za C5 komponentu sa visokom specifičnosti i afinitetom.

U tzv. REGAIN studiji koja je trajala 26 tjedana su kod oboljelih od refraktornog oblika MG-a većinom zabilježene blage ili umjerene nuspojave. U SAD-u je odobren za liječenje generaliziranog oblika MG-a, dok je njegova uporaba također odobrena u Japanu u slučaju slabijih rezultata nakon primjene PLEX-a i IVIg-a. Unutar EU indicirana je primjena u obliku intravenske infuzije (25-45 min), gdje pripravak od 30 ml sadrži 300 mg eculizumaba (49).

Nuspojave uključuju faringitis, glavobolje praćene sa infekcijom gornjih dišnih puteva i pojavu miastenične krize. Najozbiljnija komplikacija je meningokokna sepsa zbog toga što inhibicija C5 komponente može smanjiti fagocitnu aktivnost. Eculizumab pokazuje potencijalno dugoročno trajanje (> 52 tjedna), ali njegova učinkovitost i podnošljivost tijekom dugotrajne terapije još nije utvrđena. S obzirom na visoku cijenu nabave, potrebno je utvrditi njegovu isplativost.

Ravulizumab je monoklonsko antitijelo i terminalni, dugodjelujući C5 inhibitor koji se razvio iz eculizumaba. On omogućuje trajnu i potpunu inhibiciju komplementa.

Prilikom sinteze ovog lijeka težilo se da ima duži poluvijek trajanja u odnosu na eculizumab te da svoju terapijsku koncentraciju unutar seruma održava minimalno 8 tjedana.

U 3. fazi multicentričnog, randomiziranog tzv. "CHAMPION MG" istraživanja dokazano je da primjena ravulizumaba svakih 8 tjedana dovodi do dobrog podnošenja lijeka te brzog i trajnog poboljšanja kliničke slike kod odraslih osoba sa generaliziranim oblikom MG-a (AChR+) (50).

Ravulizumab je odobren od strane FDA u kolovozu 2022. godine u Japanu te u travnju 2022.

godine u SAD-u za liječenje generaliziranog oblika MG-a sa pozitivnim AChR antitijelima (51).

Mogućnost ravulizumaba u postizanju supresije aktivacije C5 komplementa tijekom najmanje 8 tjedana je iznimno važna za liječenje generaliziranog oblika MG-a, s obzirom na sklonost egzacerbacijama i dinamičnom tijeku bolesti. Unatoč tome, potrebno mu je pronaći optimalno mjesto u algoritmu liječenja generaliziranog oblika MG-a te ustanoviti troškove liječenja.

Zilucoplan je inhibitor komplementa koji se također može primijeniti za liječenje generaliziranog oblika MG-a sa anti-AChR pozitivnim antitijelima. Koristi se sa ciljem sprječavanja aktivacije C5 komponente komplementa. Odobren je od strane EMA-e i FDA-e 2023. godine za liječenje generaliziranog oblika MG-a. Točan mehanizam rada zilucoplana nije još u potpunosti objašnjen, no poznato je da se aplicira subkutano jednom dnevno. U istraživanju provedenom nad dvije skupine zdravih dobrovoljaca zabilježena je dobra podnošljivost od strane ispitanika te potencijalni napredak u liječenju generaliziranog oblika MG-a. Nakon primjene prve doze primjetan je njegov brzi učinak zajedno sa dugotrajnom i snažnom inhibicijom komplementa. Zilucoplan bi se mogao istodobno primjenjivati sa novim FcRn inhibitorima ili IVIg-om bez ugrožavanja farmakokinetičke stabilnosti. U odnosu na eculizumab, zilucoplan ima 40 puta manju masu što mu omogućuje veći prodor unutar neuromuskularne spojnice (52).

Poboljšanje kliničke slike u kratkom periodu te brzi početak inhibicije komplementa mogu biti prednosti kod liječenja pacijenata sa nadolazećom miasteničnom krizom.

3.7.2.4. Antagonisti neonatalnog Fc receptora

Efgartigimod je prvi neonatalni antagonist FcRn receptora koji se koristi za liječenje generaliziranog oblika MG-a. Odobren je od strane Japanske agencije za lijekove i medicinske

uređaje, FDA-e i EMA-e. ADAPT studija koja je uključivala pacijente sa generaliziranim oblikom MG-a (AChR+) je u 3. fazi istraživanja prikazala da su intravenske infuzije efgartigimoda alfa koje su se primjenjivale 4 tjedna u dozi od 10 mg/kg po ciklusu značajno smanjile serumske razine AChR i IgG antitijela u odnosu na njihovu početnu vrijednost (53). Klinički dokazi ukazuju da intravenska primjena efgartigimoda u ciklusima može značajno poboljšati kvalitetu života, snagu mišića te smanjiti težinu bolesti kod pacijenata.

Individualizirani pristup doziranju lijeka temeljen na kliničkoj procjeni pojedinog pacijenta pokazao se vrlo učinkovitim te su zabilježena poboljšanja u kliničkoj slici nakon godinu dana terapije. Efgartigimod ima blage do umjerene nuspojave i relativno dobro se podnosi od strane oboljelih. Visoka cijena ograničava primjenu na širu populaciju, no potencijalna upotreba u kombinaciji sa nespecifičnim imunosupresivima nameće se kao predmet budućih istraživanja. Rozanoliximumab je humanizirano IgG4 monoklonsko antitijelo sa visokim afinitetom. Ovaj lijek je razvijen od strane UCB Pharne u svrhu liječenja autoimunih bolesti. Odobren je u SAD-u 2023. godine kao prvo sredstvo za liječenje odraslih osoba koji boluju od generaliziranog oblika MG-a, a pozitivni su na anti-MuSK i anti-AChR antitijela (54).

U tijeku je regulatorna procjena za odobrenje ovog lijeka u Japanu i zemljama Europske unije. Primjenjuje se kao supkutana infuzija brzinom do 20 mL/h jednom tjedno u periodu od ukupno 6 tjedana. Može se davati u 3 doze; u bolesnika sa tjelesnom težinom manjom od 50 kg (420mg), bolesnici tjelesne težine 50-100 kg (560mg), te kod bolesnika sa tjelesnom težinom većom od 100 kg (840mg) (54).

Za rozanoliximumab je karakteristično da može povećati rizik od razvoja infekcije, stoga nije dopušteno davati ga pacijentima koji imaju aktivnu infekciju. Ne preporučuje se cijepljenje sa živim atenuiranim cjepivom zbog povezanosti sa prolazno smanjenom razinom IgG-a vežu za humani FcRn receptor.

Batoclimab je humano anti-FcRn monoklonsko antitijelo koje se razvija za liječenje mnogih autoimunih bolesti, uključujući i Miasteniju gravis. Može se aplicirati subkutano u manjoj dozi. U Kini i Sjevernoj Americi provedena su ispitivanja u tzv. FLEX studiji, pri čemu su zabilježeni obećavajući rezultati vezani za snižavanje razine AchRAb-a i IgG-a u serumu. Rezultati istraživanja 2. faze pokazuju da subkutana primjena batoclimaba u dozi od 340 mg i 680 mg dovodi do povoljnih kliničkih ishoda te se relativno dobro podnosi od strane ispitanika (55). Primjena doze od 680 mg dovela je do povišenja lipida (LDL-C) i smanjenja serumskog albumina kod pacijenata. Radi se o reverzibilnim promjenama, dok se navedena doza batoclimaba koristi radi postizanja dugoročne sigurnosti te brze učinkovitosti lijeka. Faza 3 FLEX studije je napravljena sa ciljem zadovoljenja specifičnih potreba pacijenata tijekom različitih faza ove bolesti. Od ove faze se očekuju ključni podaci koji bi potvrdili sigurnu primjenu ovog lijeka kod oboljelih od generaliziranog oblika MG-a. Lijek se smatra relativno sigurnim, zabilježene su blage do umjerene nuspojave kao npr. hipernatrijemija, vrtoglavica, hiperkolesterolemija te urinarne infekcije. Nipocalimab je glikozilirano, potpuno humanizirano monoklonsko antitijelo klase IgG1 koje se veže za FcRn receptor sa visokim afinitetom, neovisno o izvanstaničnom i endosomalnom pH-u. On ima visoku specifičnost, mogućnost minimiziranja neželjenih učinaka te rijetko kada prelazi placentu čime mu se bitno smanjuje prisutnost u fetalnoj cirkulaciji (56). U 2. fazi multicentrične studije Vivacity-MG ispitivala se efikasnost lijeka kod umjerenog i teškog oblika gMG-a. Najčešće nuspojave su bile nazofaringitis i glavobolja. Trenutno je aktivno multicentrično istraživanje 3. faze studije za pacijente sa generaliziranim oblikom MG-a sa ciljem daljnjeg istraživanja efikasnosti i sigurnosti ovog lijeka. Kao potencijalna prednost se ističe njegova sigurna primjena u trudnica. Također, aktualno je kliničko ispitivanje ovog lijeka kod trudnica koje imaju visoki rizik od pojave hemolitičke bolesti novorođenčadi (57).

ABY-039 je bivalentno antitijelo, mimetik koji je predstavljen kao kompleks protein - ligand veličine 19 Kd. Za njega je također karakteristično da tijekom svog djelovanja najviše cilja neonatalni Fc receptor (58).

Završena 1. faza istraživanja koja je obuhvatila zdrave dobrovoljce pokazala je da ABY-039 ima dugi poluvijek trajanja te je zabilježen snažan učinak na snižavanje titra IgG-a u plazmi.

Planirana je subkutana primjena u obliku visoke doze jednom mjesečno. Program razvoja ABY-039 je prekinut u lipnju 2020. godine zbog pojave visoke tolerancije koja bi uvelike ograničila ciljano djelovanje ovog lijeka (58).

3.7.2.5. Antagonisti interleukina 6

Tocilizumab je humanizirano rekombinantno monoklonsko antitijelo, poznato još i pod nazivom atilizumab. U laboratorijskim testiranjima dokazano je da stečeni ili urođeni nedostatak interleukina 6 omogućuje otpornost na razvoj Miastenije gravis te da anti-IL6 antitijela mogu suzbiti pojavu bolesti (59).

Interleukin 6 se može vezati za topivi IL6-R, CD126, dok se kompleks ligand – receptor veže za CD136, pri čemu dolazi do aktivacije unutarstaničnih kinaza. Tocilizumab ima mogućnost vezivanja topivog i za površinu vezanog IL6-R-a, te također sprječava protuupalni učinak interleukina 6. Objavljeni prikaz slučaja prikazao je dva pacijenta oboljela od MG-a koji su prvotno tretirani sa rituksimabom. Međutim, nakon primjene tocilizumaba uslijedilo je poboljšanje u njihovoj kliničkoj slici, bez štetnog učinka na titar antitijela (60).

Pojavio se još jedan agens koji izaziva veliki interes za liječenje oboljelih od Miastenije gravis.

Satralizumab je humanizirano IgG2 monoklonsko antitijelo koje se može vezati sa receptorom od

interleukina 6 (IL6). Njegova iznimno važna osobina je odvajanje od interleukina 6 u stanju kisele vrijednosti endosomskog pH-a. Na taj način se produljuje njegov poluvijek trajanja. Trenutno je aktualna 3. faza istraživanja učinkovitosti ovog lijeka kod ispitanika oboljelih od MG-a. Ima svoju primjenu u liječenju drugih neuroloških poremećaja, pa je tako odobren za terapiju seropozitivnog optičkog neuromijelitisa.

3.7.2.6. Tretman kimernog antigenskog receptora T-stanica

Kimerni antigenski receptori (CAR) su sintetski receptori koji sadrže izvanstaničnu domenu za prepoznavanje cilja i aktivirajuću domenu limfocita T. Zbog svoje aktivnosti i mogućnosti proliferacije, CAR-T stanice dobivaju naziv „živi lijekovi“ (61).

Trenutno se istražuje moguća korist od terapije CAR-T stanicama u refraktornim autoimunim poremećajima (SLE, MG). Među njima trenutno se najviše ističe Descartes-08.

Radi se o pozitivno ispitanoj CAR-T staničnoj terapiji koja djeluje na antigen sazrijevanja limfocita B te ima predvidljivo i dosta ograničeno vrijeme poluraspada. Trenutno se procjenjuje učinak na oboljele od teškog oblika MG-a u prvoj fazi istraživanja, pri čemu su zabilježene optimistične najave. Međutim, kod pacijenata oboljelih od hematoloških zloćudnih bolesti pojavile su se nuspojave opasne po život pa njezina upotreba još uvijek nije sigurna. S druge strane tzv. CAAR-T stanična terapija, čije stanice mogu djelovati na bilo koji autoimuni poremećaj gdje je poznata molekularna struktura epitopa i prisutnost patogenih antitijela kao npr. u MuSK pozitivnom obliku MG-a. Pretklinička istraživanja pokazuju da CAAR-T stanice mogu bez poteškoća selektivno potisnuti limfocite B koji ekspimiraju anti-MuSK antitijela (62).

Ista metoda pokazuje ograničenu primjenu za AChR pozitivni oblik bolesti zbog varijacija u epitopu antitijela.

3.7.2.7. Terapija usmjerena na mehanizam kemokina i citokina

Belimumab je humano rekombinantno i neutralizirajuće monoklonsko antitijelo. Njegovo djelovanje je usmjereno protiv citokina iz skupine čimbenika tumorske nekroze (TNF), tzv. BlyS (stimulator limfocita B) ili BAFF (faktor aktivacije B stanica). BAFF ima važnu ulogu u imunološkoj funkciji te sazrijevanju limfocita B.

Prekomjerna ekspresija ovog citokina povezana je sa nastankom mnogih autoimunih bolesti, uključujući i Miasteniju gravis. Također, ovakva ekspresija može potaknuti preživljavanje velikog broja autoreaktivnih B stanica. Belimumab je odobren za liječenje SLE-a, no unatoč dobrim rezultatima njegov učinak u liječenju oboljelih od MG-a se pokazao iznimno loš i pomalo razočaravajuć. Iako neke od prethodno korištenih terapijskih metoda za liječenje MG-a indirektno utječu na aktivnost BAFF-a, nije zabilježen napredak u kliničkoj slici oboljelih.

Istraživanje 2. faze intravenozne primjene ovog protutijela kod slučajeva MG-a u trajanju od 24 tjedna u odnosu na placebo nije pronašlo nikakvu korist za proces liječenja (63).

Iscalimab je potpuno humano monoklonsko (anti CD40) antitijelo čija je funkcija signalizacija i aktivacija puteva posredovanih sa CD40 molekulom. CD40 je zapravo kostimulacijska molekula koja je u stalnoj interakciji sa svojim ligandom CD40L (CD154).

Također, ona je eksprimirana u svim stanicama koje mogu raditi prezentaciju antigena, pa tako i u limfocitima B. Između dvije navedene molekule uspostavljen je kostimulacijski put koji je iznimno važan za aktivaciju, diferencijaciju, preživljavanje memorijskih B stanica te za odgovor antitijela posredovan limfocitima T (64).

U tijeku je 2. faza randomiziranog i placebo kontroliranog istraživanja funkcije iscalimaba radi

njegove potencijalne upotrebe u liječenju umjerenog i teškog oblika MG-a. Unatoč tome što službeni rezultati istraživanja još nisu objavljeni, prve informacije ne daju obećavajuće rezultate.

3.7.2.8. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica

Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) se razvija kao metoda potpunog prekida ili ublažavanja aktivnosti bolesti kod autoimunih neuroloških poremećaja, pa tako i kod Miastenije gravis. Transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica može se postići potencijalno održiva i cjeloživotna remisija koja je ekvivalentna izliječenju te eradikacija autoreaktivnih limfocita B i T. Trenutno se prikupljaju novi dokazi i mogućnosti primjene HSCT-a kod oboljelih od refraktornog oblika MG-a, gdje pacijenti mogu postići stabilnu remisiju bolesti. Unatoč optimističnim najavama, postoji mogućnost da ova metoda neće polučiti dobre rezultate kao npr. u slučaju kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije (65).

Prva faza istraživanja učinkovitosti transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u liječenju oboljelih od MG-a je rano prekinuta zbog neuspjeha u regrutiranju te nisu objavljena nikakva saznanja o napretku ove potencijalne terapijske metode. Kao glavni nedostaci ističu se povećan rizik od pojave infekcija, agresivan način kondicioniranja, neplodnost, pojava karcinoma i posljedična sistemska toksičnost. U tijeku je druga faza ovog istraživanja gdje se vrši procjena učinkovitosti i sigurnosti primjene kemoterapije u visokim dozama za pacijente koji boluju od drugih autoimunih neuroloških poremećaja.

4. RASPRAVA

Do prije nekoliko godina liječenje Miastenije gravis se baziralo na tradicionalnom liječenju kojeg su činili imunosupresivi, kortikosteroidi, piridostigmin, plazmafereza te intravenski imunoglobulin u slučaju teških simptoma i epizoda miastenične krize. Navedena farmakoterapija

predstavlja temelj liječenja Miastenije gravis, ishodišnu točku smjernica Udruge britanskih neurologa te Međunarodnih smjernica za liječenje MG-a iz 2020. godine (66).

Daljnje shvaćanje patogeneze MG-a omogućilo je razvoj nove terapije sa manjim brojem nuspojava, stoga postoje realna očekivanja da će algoritmi buduće terapije imati manje sličnosti sa dosadašnjim pristupom. Terapija se brzo razvija, najviše kod umjereno do teškog generaliziranog oblika. Unatoč dobrim rezultatima kliničkih ispitivanja i dalje postoji oprez. Razlike u osnovnim obilježjima oboljelih kao što su težina kliničke slike, status antitijela, terapija sa prethodnim lijekovima te lijekovi koji tek ulaze u proces kliničkog ispitivanja govore da rezultati nisu izravno usporedivi. Trenutačne metode liječenja uzrokuju nespecifičnu imunosupresiju ili djeluju simptomatski. Uvođenje novih metoda tražit će sveobuhvatnu procjenu troškova radi mogućih rizika i pojava popratnih bolesti. Isto tako, s obzirom na visoke troškove treba vidjeti da li novi lijekovi mogu zamijeniti tradicionalni pristup koji se koristi kao prva linija liječenja. Nove metode liječenja bi se trebale fokusirati na specifične autoimune komponente pacijentovog imunološkog sustava. Imunoadsorpcija je metoda u kojoj se patogeni antitijela mogu selektivno ukloniti kroz matriks, te je dosta slična plazmaferezi. Različite pristupe mogu uključivati i antigen-specifični tretmani. Naime, razni biološki agensi koji se koriste za liječenje autoimunih bolesti (SLE, multipla skleroza) bi mogli potencijalno predstavljati buduću terapiju za MG. Radi se o terapijskim fuzijskim proteinima te monoklonskim antitijelima. U terapijskim fuzijskim proteinima Fc regija IgG1 imunoglobulina se spaja na izvanstaničnu domenu ciljane molekule, što može dovesti do remodeliranja patogenih antitijela. Radi potencijalnog sprječavanja vezivanja patogenih antitijela za receptore i pojave simptoma se ovakav pristup predstavlja kao vrlo učinkovita metoda za liječenje MG-a. Tijekom posljednjeg desetljeća se u liječenju intenzivirala primjena rituksimaba, koji djeluje kao izravni inhibitor limfocita B. Njegova humanizirana verzija okrelizumab bi se također mogla potencijalno koristiti, pošto daje

obećavajuće rezultate u liječenju multiple skleroze, te oboje uzrokuju smanjenje cirkulirajućih limfocita B bez utjecaja na njihovu brojnost u koštanoj srži i limfnim čvorovima (67).

Kod djelovanja na limfocite T ističu se inhibitori Janus kinaze (JAK), kao što je oralni inhibitor tofacitinib, koji ima uspješnu primjenu u liječenju reumatoidnog artritisa.

Blokadom kinaza postiže se supresija limfocita B i T, te se na taj način održava regulatorna funkcija limfocita T. Ekulizumab može postići inhibiciju aktivacije komplementa. S obzirom na podnošljivost, dugoročnu učinkovitost i isplativost, potrebno je istražiti druge mogućnosti koje će djelovati na komplement u sklopu liječenja svih oblika MG-a. Djelovanje bioloških agensa može biti usmjereno na Fc receptore imunoglobulina i proupalnih citokina (IL-17A, IL-6). Obećavajuće rezultate u liječenju drugih bolesti daju anticitokinski agensi koji djeluju na puteve IL-6, što može biti učinkovito kod djelovanja na patogenezu MG-a.

Tocilizumab zbog inhibicije T-regulatornih stanica i promocije patogenih Th1 stanica na neuromuskularnoj spojnici također pokazuje potencijalnu korist za liječenje ovog poremećaja.

Opservacijske studije su kao buduće terapijske opcije izdvojile ustekinumab, inekizumab i brodalumab. Ustekinumab je humano monoklonsko antitijelo protiv IL-23 i IL-12 koji se koristi u liječenju Chronove bolesti, dok brodalumab i inekizumab tijekom svog djelovanja ciljaju IL-17A. Fc receptori se smatraju budućim rješenjima za liječenje MG-a radi toga što mogu odrediti efektorske funkcije koje su posredovane antitijelima ali i zbog njihovog sudjelovanja u procesu aktivacije komplementa.

Stvaranje rekombinantnog oblika i modeliranje postojećeg Fc fragmenta IgG1 može značajno doprinijeti poboljšanju učinkovitosti intravenskog imunoglobulina.

Na temelju takvog postupka razvijen je efgartigimod (ARGX-113). U fazi 2 kliničkog testiranja ustanovljeno je da on može povećati “raščišćavanje” IgG-a vezivanjem na neonatalni Fc receptor.

Na taj način se može smanjiti razina patogenih antitijela i potencijalno povećati šanse za izlječenje.

5. ZAKLJUČAK

Provedena istraživanja i otkrića novih metoda liječenja miastenije gravis imaju za cilj poboljšanje kvalitete života, sprječavanje bolesti i efikasnije liječenje. Široki izbor terapijskih opcija omogućuje da veći dio oboljelih osoba i dalje može voditi normalan život. Pojava novih bioloških lijekova najavljuje eru u kojoj je razumijevanje mehanizama koji omogućuju razvoj autoimunih bolesti, pa tako i MG-a bitno za uvođenje novih oblika liječenja.

Tu spadaju deplecija B stanica, FcRn blokatori te inhibicija komplementa. Unatoč napretku medicine u liječenju miastenije gravis, svaki od njih ima određene nedostatke koje treba riješiti, a odnose se na optimalnu primjenu, cijenu i sigurnost kroz duže razdoblje. Oprezna uporaba ovih lijekova u ranoj fazi MG-a može podosta olakšati kliničku sliku oboljelih, a zasada su najbolje rezultate prikazali u liječenju refraktornog oblika.

Identifikacija polimorfizama i relevantnih gena koji se povezuju sa poremećajem može biti korisna opcija u personaliziranom liječenju, a korištenje bioinformatike bi moglo dovesti do razumijevanja genetske osnove MG-a. U personaliziranom liječenju važnu ulogu bi mogle imati cirkulirajuće miRNA molekule. Kao nedostatak se ističe predviđanje kliničkog tijeka bolesti kod svakog pacijenta posebno radi postojanja više podtipova bolesti (npr. EOMG).

Uz prije spomenute odrednice još se mogu istaknuti projektiranje antitijela koji djeluju kao mamci, sinteza novih fuzijskih proteina i monoklonskih antitijela, te poboljšanje dostupnih dijagnostičkih testova. Zajedno sa genetičkim istraživanjem ove metode mogu značajno doprinijeti razvoju učinkovitih, boljih terapijskih mogućnosti za MG i ostale autoimune bolesti.

6. SAŽETAK

Miastenija gravis (MG) je jedna od najpoznatijih autoimunih neuromuskularnih bolesti, uzrokuje slabost skeletnih mišića. Dolazi od grčkih riječi “mia” i “stenia” što znači mišić i slabost te latinske riječi “gravis” što znači ozbiljan, težak. U 17. stoljeću zabilježen je prvi slučaj Miastenije gravis u američkoj saveznoj državi Virginia. Prisutan je bimodalni oblik incidencije po dobi, najčešće se javlja oko 30. godine života. Najvažnije obilježje ove bolesti je mišićna slabost. Opći izgled pacijenta ukazuje na dojam osobe sa tužnim izgledom lica ili koja djeluje pospano kao posljedica slabosti lica i ptoze. U tenzilonskom testu se primjenjuje edrofonij klorid, ima brzi početak djelovanja, daje se intravenozno u dozi od 10 mg. Liječenje pacijenata bi trebalo biti individualizirano na temelju težine kliničke slike oboljelih. Inhibitori acetilkolinesteraze se smatraju prvom linijom liječenja. Koriste se i nesteroidni imunosupresivni lijekovi, za učinak trebaju nekoliko mjeseci. Ciklosporin A ima imunomodulatorni učinak, poznat kao blokator kalcineurina. Plazmafereza se koristi za kratkorajno liječenje sa ciljem postizanja brzog i privremenog kliničkog poboljšanja. Imunoadsorpcija je posebna tehnika čiji je cilj uklanjanje patogenih anti-AChR antitijela. Biološka terapija počinje pokazivati veću sigurnost i visoku selektivnost u odnosu na klasične imunosupresive. Eculizumab je prvi lijek za MG kojeg je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 2017. godine. Zilucoplan je inhibitor komplementa za liječenje generaliziranog oblika MG-a sa anti-AChR pozitivnim antitijelima. Efgartigimod alfa ima blage do umjerene nuspojave, relativno dobro se podnosi. Preklinička istraživanja pokazuju da CAAR-T stanice mogu bez poteškoća selektivno potisnuti limfocite B koji eksprimiraju anti-MuSK antitijela. Unatoč dobrim rezultatima kliničkih ispitivanja, prisutan je oprez. U personaliziranoj terapiji važnu ulogu mogu imati cirkulirajuće miRNA molekule.

Ključne riječi: Miastenija gravis, mišićna slabost, biološka terapija, eculizumab, CAAR-T.

7. SUMMARY

Myasthenia gravis (MG) is one of the most famous autoimmune neuromuscular diseases, it causes skeletal muscle weakness. It comes from Greek words "mia" and "stenia" (muscle and weakness) and the Latin word "gravis" (serious, heavy). In the 17th century, the first case of MG was recorded in the state of Virginia. There is a bimodal form of incidence according to age, it appears mostly around the age of 30. The most important feature of this disease is muscle weakness. The patient's appearance indicates the impression of a person with a sad facial expression, looking sleepy as a result of facial weakness and ptosis. In the Tensilon test, edrophonium chloride is used, it has a rapid onset of action, and it is given intravenously in a dose of 10 mg. Treatment of patients should be individualized. Acetylcholinesterase inhibitors are considered as the first line of treatment. Nonsteroidal immunosuppressive drugs are also used, they need a few months to create an effect. Cyclosporin A has an immunomodulatory effect, also known as a calcineurin blocker. Plasmapheresis is used for short-term treatment with the aim of achieving rapid and temporary clinical improvement. Immunoabsorption is a special technique aimed at removing pathogenic anti-AChR antibodies. Biological therapy begins to show better safety and high selectivity compared to classical immunosuppressive drugs. Eculizumab is the first drug for MG approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2017. Zilucoplan is a complement inhibitor used for treatment of the generalized form of MG with anti-AChR positive antibodies. Efgartigimod alfa has mild to moderate side effects, it is relatively well tolerated. Preclinical studies show that CAAR-T cells can selectively suppress B lymphocytes by expressing anti-MuSK antibodies without difficulty. Despite the good results, caution remains. Circulating miRNA molecules can play an important role in personalized treatment.

Key words: Myasthenia gravis, muscle weakness, biological therapy, eculizumab, CAAR-T.

8. LITERATURA

1. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. [An update on myasthenia gravis]. *Semergen* [Internet]. 2018 Jul 1;44(5):351–4. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555378/>
2. Keynes G. THE HISTORY OF MYASTHENIA GRAVIS. *Medical History*. 1961 Oct 1;5(4):313–26.
3. Marsteller HB. The First American Case of Myasthenia Gravis. *Archives of Neurology*. 1988 Feb 1;45(2):185–7.
4. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia Gravis: Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2006 Nov 1;116(11):2843–54. Available from:
<https://www.jci.org/articles/view/29894>
5. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010 Jun 18;10(1).
6. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime Course of Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37:141–149. doi: 10.1002/mus.20950. [Citirano 28. 11. 2023] Dostupno na
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196750/>
7. Somnier F.E., Engel P.J.H. The Occurrence of Anti-Titin Antibodies and Thymomas: A Population Survey of MG 1970–1999. *Neurology*. 2002;59:92–98.
doi: 10.1212/WNL.59.1.92. [Citirano 28. 11. 2023] Dostupno na
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196750/>

8. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myasthenia Gravis [Internet]. www.ninds.nih.gov. 2023. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis>
9. Amdahl C, Alseth EH, Gilhus NE, Nakkestad HL, Skeie GO. Polygenic Disease Associations in Thymomatous Myasthenia Gravis. *Archives of Neurology*. 2007 Dec 1;64(12):1729.
10. Brinar V, Țagar M, Jurjević A. Neuromišićne bolesti. U: Brinar V, Hajnšek S, Malojčić B i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 410-415.
11. Oh SJ. Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis Current Status. *Journal of Clinical Neurology*. 2009;5(2):53.
12. Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J, Jung J, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *The Journal of clinical investigation* [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 5];123(12):5190–202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200689>
13. Tzartos SJ, Seybold ME, Lindstrom JM. Specificities of antibodies to acetylcholine receptors in sera from myasthenia gravis patients measured by monoclonal antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1982 Jan 1 [cited 2019 Dec 6];79(1):188–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC345688/>
14. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998 Oct 1;65(4):492–6.

15. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014 Feb 4;175(3):408–18.
16. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997 May 1;48(5):1253–60.
17. Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: Biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Annals of Neurology*. 1981 Nov;10(5):437–47.
18. Myasthenia Gravis | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [www.ninds.nih.gov](https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis?search-term=myasthenia%20gravis). Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis?search-term=myasthenia%20gravis>
19. Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1997 Apr 1;48(Supplement 5):23S27S.
20. Somnier FE, Engel PJH. The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: A population survey of MG 1970–1999. *Neurology* [Internet]. 2002 Jul 9 [cited 2023 Mar 13];59(1):92–8. Available from: <https://n.neurology.org/content/59/1/92.short>
21. Brinar V. i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2009.
22. Phillips L, Melnick P. Diagnosis of Myasthenia Gravis in the 1990s. *Seminars in Neurology*. 1990 Mar;10(01):62–9.
23. Sethi KD, Rivner MH, Swift TR. Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology*. 1987 Aug 1;37(8):1383–3.

24. Sanders DB, Howard JF, Johns TR. Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Neurology*. 1979 Jan 1;29(1):68–8.
25. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 1992 Jun;15(6):720–4.
26. Chagnac Y, Hadani M, Goldhammer Y. Myasthenic crisis after intravenous administration of iodinated contrast agent. *Neurology*. 1985 Aug 1;35(8):1219–9.
27. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007 Nov 6;2(1).
28. Mantegazza R. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011 Mar;151.
29. Prinscott J. *The Patient with Myasthenia Gravis*. Birkhäuser Boston eBooks. 1988 Jan 1;109–16.
30. Bosch EP, Subbiah B, Ross MA. Cholinergic crisis after conventional doses of anticholinesterase medications in chronic renal failure. *Muscle & Nerve* [Internet]. 1991 Oct 1 [cited 2024 Apr 10];14(10):1036–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1944406/>
31. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics* [Internet]. 2018 May 1;36(2):311–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690491/>
32. Kissel JT, Levy RJ, Mendell JR, Griggs RC. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2024 Apr 10];36(1):35–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3941781/>

33. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Mar 14;11(6):1597.
34. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. 2016 Oct 1;369:294–302.
35. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurology*. 2011 Aug 5;11(1).
36. Kanai T, Akiyuki Uzawa, Kawaguchi N, Keiichi Himuro, Oda F, Ozawa Y, et al. Adequate tacrolimus concentration for myasthenia gravis treatment. *European Journal of Neurology*. 2016 Nov 7;24(2):270–5.
37. Gustavo De Feo L, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2002 Jun 28;26(1):31–6.
38. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Review: Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2008 Sep;1(2):99–114.
39. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, AlKawi A, Khatri I, Yahia AM, et al. An update on myasthenic crisis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2005 Apr;7(2):129–41.
40. Tan E, Melkon Hajinazarian, Bay WH, Neff JC, Mendell JR. Acute Renal Failure Resulting From Intravenous Immunoglobulin Therapy. 1993 Feb 1;
41. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. *Autoimmune Diseases*. 2011;2011:1–6.

42. Jaretzki A. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Analysis of Controversies??Patient Management. *The Neurologist*. 2003 Mar;9(2):77–92.
43. Meriggioli MN. MYASTHENIA GRAVIS. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2009 Feb;15:35–62.
44. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, AlKawi A, Khatri I, Yahia AM, et al. An update on myasthenic crisis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2005 Apr;7(2):129–41.
45. Lazaridis K, P. Evaggelakou, E. Bentevidi, A. Sideri, E. Grapsa, S.J. Tzartos. Specific adsorbents for myasthenia gravis autoantibodies using mutants of the muscle nicotinic acetylcholine receptor extracellular domains. *Journal of neuroimmunology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Apr 10];278:19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595248/>
46. Lazaridis K, Ioannis Dalianoudis, Baltatzidi V, Tzartos SJ. Specific removal of autoantibodies by extracorporeal immunoadsorption ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*. 2017 Nov 1;312:24–30.
47. Stathopoulos P, Kumar A, Nowak RJ, O’Connor KC. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. *JCI Insight*. 2017 Sep 7;2(17).
48. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY WITH OPEN-LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF INEBILIZUMAB IN ADULTS WITH MYASTHENIA GRAVIS [Internet]. Research Studies and Clinical Trials at Augusta University. [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://www.augusta.edu/research/studies/trial.php?study=1702374>
49. EMA. Soliris - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>

50. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022 Apr 26;1(5).
51. ULTOMIRIS® (ravulizumab-cwvz) | Official HCP Website [Internet]. ultomirishcp.com. [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://ultomirishcp.com/>
52. Ricardo A, Duda PW, Farzaneh-Far R. Mechanistic and pharmacological differentiation of zilucoplan, a macrocyclic peptide inhibitor of complement component 5 (C5), from anti-C5 monoclonal antibodies. *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine*. 2019 Oct 16.
53. Howard JF, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* [Internet]. 2019 Jun 4;92(23):e2661–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556100/>
54. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: <https://www.ucb-usa.com/RYSTIGGO-prescribing-information.pdf>
55. Nowak R, Breiner A, Bril V, Allen JA, Khan S, Levine T, et al. Subcutaneous batoclimab in generalized myasthenia gravis: Results from a Phase 2a trial with an open-label extension. *Annals of clinical and translational neurology*. 2023 Dec 7;
56. Roy S, Nanovskaya T, Patrikeeva S, Cochran E, Parge V, Guess J, et al. M281, an anti-FcRn antibody, inhibits IgG transfer in a human ex vivo placental perfusion model. *American Journal*

of Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2019 May 1;220(5):498.e1–9. Available from:

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30437-5/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30437-5/abstract)

57. Castleman JS, Moise KJ, Kilby MD. Medical therapy to attenuate fetal anaemia in severe maternal red cell alloimmunisation. *British Journal of Haematology*. 2020 Aug 14;192(3):425–32.

58. AB A. Affibody Announces Termination of ABY-039 (FcRn) Program [Internet]. Affibody Medical AB. 2020 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://www.affibody.se/affibody-announces-termination-of-aby-039-fcrn-program>

59. Aricha R, Mizrachi K, Fuchs S, Souroujon MC. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity*. 2011 Mar;36(2):135–41.

60. Jonsson DI, Pirskanen R, Piehl F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab. *Neuromuscular Disorders*. 2017 Jun;27(6):565–8.

61. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul 5;379(1):64–73.

62. Oh S, O'Connor K, Payne A. MuSK Chimeric Autoantibody Receptor (CAAR) T Cells for Antigen-specific Cellular Immunotherapy of Myasthenia Gravis (2769). *Neurology* [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2024 Apr 10];94(15_supplement). Available from: https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/_d39b9faba628c6914f4294db25b38460/cabalettabio/db/947/7657/pdf/2020_AAN_virtual+presentation+with+Voice+recording_Final.pdf

63. Hewett K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2018 Mar 21;90(16):e1425–34.
64. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunological Reviews* [Internet]. 2009 May;229(1):152–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826168/#R6>
65. Burt RK, Roumen Balabanov, Tavee J, Han X, Sufit R, Senda Ajroud-Driss, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Neurology*. 2020 Jun 27;267(11):3378–91.
66. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists’ management guidelines. *Practical Neurology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 May 10];15(3):199–206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977271>
67. Wu X, Tan X, Zhang J, Wang Z, Wu W, Wang S, et al. The Efficacy and Safety of Anti-CD20 Antibody Treatments in Relapsing Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *CNS drugs* [Internet]. 2022 Nov 1;36(11):1155–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36245023/>

9. ŽIVOTOPIS

Mario Lazaneo rođen je 07. 07. 1992. godine u Rijeci u Republici Hrvatskoj. Osnovnoškolsko obrazovanje završio je 2007. godine u Osnovnoj školi Kostrena nakon čega upisuje opći smjer u Prvoj Riječkoj Hrvatskoj Gimnaziji. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao je na školskim i županijskim natjecanjima iz povijesti, geografije od 2008. do 2011. godine sa zapaženim rezultatima te također bilježi nastup na županijskom natjecanju iz atletike 2008. i 2009. godine kao član srednjoškolske ekipe "Gimnazijalac PRHG".

Srednjoškolsko obrazovanje završio je 2011. godine te se upisuje na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci na smjer Preddiplomski sveučilišni studij Sanitarno inženjerstvo.

2015. godine stječe akademsku titulu prvostupnika sanitarnog inženjerstva, a potom iste godine upisuje Diplomski sveučilišni studij Sanitarno inženjerstvo kojeg završava 2017. godine te stječe akademsku titulu magistra sanitarnog inženjerstva. Godinu dana ranije, 2016. godine upisao je smjer Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Također, u travnju 2024. godine sudjelovao je na NeuRi kongresu kao aktivni sudionik. U slobodno vrijeme rekreativno se bavi nogometom, košarkom i bicikliranjem. Aktivno se služi engleskim, njemačkim, španjolskim i portugalskim jezikom.