

LEČENJE STEČENE AUTOIMUNE MIJASTENIJE GRAVIS – GDE SMO DANAS?

TREATMENT OF ACQUIRED AUTOIMMUNE MYASTHENIA GRAVIS – WHERE ARE WE TODAY?

Dragana Lavrnić^{1, 2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

👤 Prof. dr Dragana Lavrnić

📍 Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Dr Subotića Starijeg 6, Beograd, Srbija

✉ dragana.lavrnic@gmail.com

Sažetak

Stečena autoimuna mijastenija gravis (SAMG) je prototip autoimunske bolesti u kojoj autoantitela usmerena prema različitim antigenima neuromišićnog spoja dovode do oštećenja neuromišićne transmisije sa kliničkom prezentacijom fluktuirajuće slabosti i prekomerne zamorljivosti poprečnoprugastih, skeletnih mišića. Kod 85% pacijenata sa SAMG prisutna su antitela prema nikotinskom acetilholinskom receptoru postsinaptičke membrane mišića (nAChR), kod 5–8% obolelih se nalaze antitela na mišić-specifičnu tirozin kinazu (MuSK), kod 1–2% antitela na *low density lipoprotein receptor related protein 4* (LRP4), dok se kod preostalih oko 10% ne mogu detektovati nijedna od pomenutih autoantitela, i ovi pacijenti se svrstavaju u grupu tzv. „seronegativne“ SAMG. Dobro je poznato da ova antigenska specifičnost utiče kako na kliničku prezentaciju, tako i na terapijski odgovor, tok i prognozu bolesti, zbog čega je značajna rana serološka potvrda dijagnoze. Na taj način, određivanje tačnog profila autoantitela može obezbediti i značajno efikasniji, personalizovani terapijski pristup svakom obolelom, a samim tim i poboljšati prognozu i kvalitet života ovih pacijenata.

Generalno, kada se kod pacijenta postavi dijagnoza SAMG, cilj je da se što pre ublaže simptomi bolesti, kao i da se u narednom periodu indukuje remisija ili minimalne manifestacije bolesti. Terapija SAMG se može grubo podeliti na simptomatsku terapiju, koja obuhvata lekove kojima se ublažavaju simptomi

slabosti i zamorljivosti, na kauzalnu terapiju, kojom se imuno-modulacijom patogenetskog procesa utiče na tok SAMG, i na privremene terapijske postupke kojima se postiže brzo poboljšanje kod obolelih u cilju izbegavanja ili lečenja najtežeg kliničkog ispoljavanja, tzv. „krize“ SAMG.

Simptomatska terapija SAMG obuhvata primenu inhibitora acetil-holinesteraze, čiji je predstavnik piridostigmin-bromid. Ona deluje tako što u kratkom vremenskom periodu, od 4 do 8 sati, ublažava simptome SAMG. Kauzalna terapija deluje na patogenetski proces u osnovi SAMG i ona obuhvata kortikosteroide, kao lekove prve terapijske linije, i imunosupresivne lekove: azatioprin, ciklosporin A, mikofenolat-mofetil i dr., dok privremeni terapijski postupci obuhvataju terapijske izmene plazme i primenu intravenskih imunoglobulina. Sva gore pomenuta terapija SAMG je efikasna kod većine pacijenata sa ovom bolešću, ali je ipak potrebno naglasiti da je, sa jedne strane, za postizanje njenog punog efekta najčešće potrebno i po nekoliko meseci, a sa druge strane, da je ovako produžena terapija neretko praćena i nastankom različitih neželjenih efekata koji zahtevaju njenu redukciju ili kompletnu obustavu.

Sa napretkom imunologije, molekularne biologije i brzog razvoja lekova, danas je u toku razvoj novih agenasa koji imaju mnogo selektivnije imunološke ciljeve, štede preostali deo imunog sistema, imaju manju toksičnost i mnogo brži početak delovanja, a značajan procenat efikasnosti u vidu produženog poboljšanja ili remisije SAMG. Već danas se neki od ovih lekova uspešno primenjuju, ali možemo slobodno reći da su vrata visoko selektivne imunoterapije u SAMG tek odškrinuta, i da je ovo svakako terapija budućnosti.

Ključne reči: Mijastenija gravis, terapija, antiholinesterazna terapija, Ciklosporin A, kortikosteroidi, azathioprin

Uvod

Stečena autoimuna *myasthenia gravis* (SAMG) se danas smatra prototipom antigen specifične autoimunske bolesti, gde su autoantitela usmerena prema različitim antigenima neuromišićne spojnice i dovode do oštećenja normalne neuromišićne transmisije, a to za posledicu ima kliničku prezentaciju u vidu prekomerne slabosti i zamorljivosti poprečnoprugastih, skeletnih mišića.

Epidemiologija SAMG

SAMG se ubraja u grupu retkih bolesti. Prosečna stopa incidencije iznosi 5,3 na milion stanovnika, a stopa prevalencije 77,7 obolelih na milion stanovnika¹. Epidemiološka studija sprovedena na teritoriji Beograda je pokazala stopu incidencije od 13,3 na milion stanovnika, dok je stopa prevalencije iznosila 188,3 na milion stanovnika². Te stope su među najvišima u svetu, što ukazuje na dobru dijagnostiku i lečenje ove bolesti u našoj sredini. Potrebno je naglasiti da se u poslednjih 50 godina zapaža stalni porast incidencije i prevalencije SAMG, što se objašnjava poboljšanjem prepoznavanja i dijagnostike bolesti, poboljšanjem terapijskih mogućnosti, napretkom intenzivne nege, kao i globalnim produženjem ljudskog veka, ali i mogućim delovanjem nekih faktora spoljašnje sredine. Zapaženo je da u prepuberetskome uzrastu postoji približno podjednako obolevanje oba pola, a u periodu od 16. do 50. godine značajno češće obolevaju žene, u odnosu čak i do 4 : 1, dok je u kasnijem uzrastu ponovo približno podjednako obolevanje oba pola². Ovakva krivulja obolevanja jasno ukazuje na značaj ženskih polnih hormona u indukciji i održavanju bolesti.

Klinička slika SAMG

Osnovna klinička karakteristika SAMG je slabost i/ili prekomerna zamorljivost poprečnoprugastih, skeletnih mišića, dok glatki mišići i srčani mišić ostaju pošteđeni. Bolest se karakteriše izraženim fluktuacijama slabosti tokom dana. Po pravilu se pacijenti osećaju bolje u jutarnjim časovima i nakon odmora, a njihovo stanje se značajno pogoršava u popodnevnom i večernjim satima i nakon fizičkog opterećenja.

Najčešće, kod oko 53–85% pacijenata, bolest počinje očnim simptomima, u vidu spuštanja kapaka i/ili dvoslike, da bi se kod 85% bolest generalizovala u toku naredne dve godine, sa zahvatanjem i drugih mišićnih grupa. Očni simptomi su tokom bolesti prisutni kod preko 90% obolelih od SAMG³⁻⁵. Često se kod ovih pacijenata javlja slabost i zamorljivost mišića za žvakanje, slabost mišića lica sa tzv. „sarkastičnim osmejkom“, izmenjena boja glasa, često govor „kroz nos“ (*rhinolalia*), otežano gutanje sa zagrcnjavanjem i vraćanjem tečnosti na nos, slabost mišića vrata sa otežanim održavanjem glave u uspravnom položaju (*dropped head syndrome*), slabost mišića jezika sa otežanim izgovaranjem reči, slabost i patološka zamorljivost mišića ruku i nogu sa otežanim obavljanjem dnevnih aktivnosti (češljanje, pranje

kose, brijanje, penjanje u autobus, ustajanje sa stolice itd.), a u najtežim slučajevima i smetnje sa disanjem³⁻⁵.

U odnosu na kliničko ispoljavanje danas je opšte prihvaćena klasifikacija SAMG predložena od strane *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) 2000. godine, data u Tabeli 1⁶.

Tabela 1. Klasifikacija SAMG predložena od strane MGFA 2000. godine

Klasifikacija MG prema MGFA
I – čisto očna forma
II – blaga klinička simptomatologija: a), b)
III – umereno teška klinička simptomatologija: a), b)
IV – teška klinička simptomatologija: a), b)
V – MG kriza, intubacija, sa ili bez asistiranе ventilacije, nazogastrična sonda (ovde se ne ubraja stanje neposredno posle operacije, nakon izlaska iz opšte anestezije)

Legenda: **a)** predominantno prisutna slabost mišića ekstremiteta, semiptoza, ekstraokularni mišići, moguća tek minimalna slabost bulbarnih mišića; **b)** predominantno prisutna slabost bulbarnih i/ili respiratornih mišića.

Patogeneza SAMG

SAMG je B-ćelijski posredovana, T-ćelijski zavisna autoimuna bolest, gde postoji kompleksna interakcija između CD4+ T i B ćelija. Normalni imuni sistem rano odstranjuje autoreaktivne T ćelije, tako što se one uništavaju u timusu tokom procesa „centralne tolerancije“. Autoreaktivne T ćelije koje izbegnu ovaj proces ili se stvore *de novo*, drže se pod kontrolom u perifernoј cirkulaciji putem CD4+ ćelija koje se nazivaju T regulatorne ćelije (Treg), a koje su odgovorne za apoptozu, anergiju i supresiju autoreaktivnih ćelija. Ove Treg ćelije poreklom iz timusa su krucijalne u održavanju imunske tolerancije i za njih je pokazano da su funkcionalno deficitarne kod SAMG. Imunopatogenetski proces kod SAMG počinje slomom imunske tolerancije prema nikotinskom acetilholinskom receptoru (nAChR), kada do sada neidentifikovani okidač, verovatno infektivni agens, započne ovaj proces mehanizmom „molekularne mimikrije“. Sličnost između nekog epitopa infektivnog agensa i proteina AChR prisutnog na „mioidnim“ ćelijama u timusu uzrokuje da se AChR na mioidnim ćelijama timusa, u kontekstu glavnog kompleksa histokompatibilnosti klase II, prezentuje lokalnim antigen prezentujućim CD4+ ćelijama, što dovodi do „up-regulacije“ proinflammatoryh citokina kao što su interleukini i *tumor necrosis* faktori. Sa druge strane, defekt u Treg ćelijama dovodi do „up-regulacije“ proinflammatoryh CD4+ T-ćelijskih supsetova Th1, Th2, i Th17, koji stimulišu B ćelije da proliferišu u plazmoplaste, plazma ćelije i memorijske B ćelije. Germinativni centri u timusu su primarno mesto B ćelija koje

sekretuju anti-AChR antitela, dok kasnije ovu funkciju preuzimaju sekundarni limfoidni organi. Ipak, ostaje nejasno zašto nije nađena apsolutna korelacija između formiranja germinativnih centara u timusu i prekomerne ekspresije proinflammatoryh citokina, kao ni korelacija sa lančanom reakcijom povećane ekspresije alfa subjedinice AChR na epitelijalnim ćelijama timusa, regrutacije perifernih B limfocita, disfunkcije Treg ćelija i, konačno, intratimične produkcije anti-AChR antitela. Anti-AChR antitela koja proizvode plazma ćelije su kod AChR pozitivne MG predominantno IgG1 i IgG3 supklase, i kao takva su snažni aktivatori komplementa. Njihov Fab kraj se vezuje za AChR, a Fc kraj za Fc receptor (FcR) koji je prisutan na svim imunocitima. Ovi Fc receptori mogu biti aktivirajući (FcγRI, FcγRIIa/c, FcγRIII) ili inhibitorni (FcγRIIb). Supstance koje mogu modulirati funkciju ovih receptora su danas aktuelne kao nova potencijalna terapija SAMG. Ova forma SAMG, sa antitelima usmerenim prema nAChR postsinaptičke membrane mišića, najčešći je oblik SAMG i prisutna je kod oko 85% svih pacijenata sa SAMG⁷⁻⁹.

Znatno ređe, kod 5–8% pacijenata sa SAMG detektuju se antitela na mišić-specifičnu tirozin kinazu (MuSK-antitela). Mišić-specifična tirozin kinaza (MuSK) je postsinaptički protein koji je ključan za sazrevanje i organizaciju neuromišićne spojnice¹⁰. Agrin koji se oslobodi iz presinaptičkog nervnog završetka se vezuje za *low density lipoprotein receptor related protein 4* (LRP4), što dovodi do aktivacije MuSK. Naime, MuSK se tada fosforiliše, što ima za posledicu „klasterisanje“ rapsina i AChR na vrhove postsinaptičkih nabora, a što je od presudnog značaja za efikasnu neuromišićnu transmisiju^{11,12}. Ova forma SAMG se značajno patogenetski i klinički razlikuje od „klasične“ AChR-pozitivne SAMG. S obzirom na to da su kod MuSK MG predominantna IgG4 antitela koja su monovalentna, za razliku od divalentnih anti-AChR antitela, ona ne aktiviraju komplement, niti dovode do *cross linking* vezivanja MuSK receptora sa povećanjem njihove degradacije u lizozomima¹³. Ipak, dokazano je da su ova antitela patogena, jer je zapaženo da njihov titar jasno korelira sa težinom kliničke slike SAMG^{14,15}, kao i uspešnom indukcijom eksperimentalne autoimune mijastenije gravis (EAMG) injekcijom čistog IgG4 u eksperimentalne životinje¹⁶. Smatra se da ova antitela ostvaruju svoj patogenetski efekat direktno, putem oštećenja agrin-MuSK-rapsin-AChR kaskade. Uloga T limfocita, kao ni triger faktora za produkciju anti-MuSK antitela nisu dovoljno poznati, iako se pretpostavlja da postoji uticaj Th2 citokina, a pokazano je povećanje Th1 i Th17 citokina. U pogledu B ćelijske patologije, kod MuSK MG pokazana je povećana koncentracija B ćelijskog aktivirajućeg faktora (BAFF), kao i sniženje broja interleukin-10 produkujućih regulatornih B ćelija. U patogenezi ove forme SAMG smatra se da timus nema značajnu ulogu.

I konačno, kod svega 1–2% pacijenata prisutna su antitela na *low density lipoprotein receptor related protein 4* (LRP4), iako ova antitela mogu biti prisutna i kod AChR i kod MuSK pozitivne SAMG. Anti-LRP4 antitela su predominantno komplement-aktivirajuća, IgG 1 klase, i ona oštećuju agrin-uzrokovano „klasterisanje“ nAChR¹⁷.

Kod oko 10% pacijenata sa SAMG standardnim serološkim testovima se nijedna od pomenutih antitela ne mogu detektovati i oni se označavaju kao pacijenti sa „seronegativnom“ SAMG. Međutim, usavršavanjem tehnike radioeseja i uvođenjem *cell-based* eseja i kod ovih pacijenata u značajnom procentu se mogu detektovati neka od pomenutih antitela. Seronegativna SAMG ima blaže kliničko ispoljavanje, ali je u drugim karakteristikama, uključujući i nalaz timusne hiperplazije, ona veoma slična AChR pozitivnoj SAMG. Ipak, timusna hiperplazija u ovoj grupi pacijenata je znatno ređa nego kod AChR pozitivne SAMG. Takođe, kod manjeg broja pacijenata sa SAMG otkrivaju se i antitela na druge ekstra ili intracelularne antigene neuromišićne spojnice, kao što su agrin, titin, rianodin receptor, kortaktin, Kv1, 4 kalijumova kanala, kolagen Q i dr.

U odnosu na prisustvo timusne patologije kod bolesnika sa SAMG, kod 10–15% prisutan je tumor timusa *thymoma*, kod 70–80% timusna hiperplazija i kod oko 20% perzistentni ili atrofični timus.

Terapija SAMG

S obzirom na to da su patogenetski procesi koji leže u osnovi različitih podtipova SAMG (AChR-pozitivne, MuSK-pozitivne, LRP4-pozitivne i seronegativne) značajno različiti, logično je da postoje i razlike u kliničkom ispoljavanju SAMG, prognozi bolesti, njenom toku i odgovoru na terapiju. Na taj način određivanje tačnog profila autoantitela kod svakog pacijenta sa SAMG ne poboljšava samo dijagnostiku bolesti i diferencijalnu dijagnozu u odnosu na druga slična oboljenja, već može obezbediti i značajno efikasniji, personalizovani terapijski pristup svakom obolelom, a samim tim i poboljšati prognozu i kvalitet života ovih pacijenata. Generalno, kada se kod pacijenta postavi dijagnoza SAMG, cilj je da se što pre uspostavi kontrola simptoma SAMG, kao i da se u narednom periodu indukuje remisija ili minimalne manifestacije bolesti.

Ublažavanje simptoma SAMG se postiže primenom inhibitora acetil-holinesteraze, čiji je predstavnik piridostigmin-bromid (mestinon). Princip delovanja ovog leka je blokada enzima acetil-holinesteraze, čime se smanjuje hidroliza acetilholina na nivou neuromišićnog spoja, a samim tim i povećava njegova količina i mogućnost da dođe do aktivacije većeg broja preostalih nAChR na oštećenoj postsinaptičkoj membrani mišića^{18,19}. Uobičajene doze piridostigmin-bromida su 180 do 240 mg dnevno, iako ima pacijenata kojima su potrebne i veće doze, čak i do 480 mg leka dnevno^{19,20}. Ovom terapijom se po pravilu započinje lečenje svih pacijenata sa SAMG, međutim ona je retko i dovoljna za punu kontrolu simptoma bolesti, posebno ne u dužem vremenskom periodu. Antiholinesterazna terapija se generalno veoma dobro podnosi, izuzev u slučaju MuSK pozitivne SAMG, gde jedan broj pacijenata ne pokazuje poboljšanje, a njih oko 30% ima i preosetljivost na uobičajene doze mestinona (fascikulacije, grčevi...). Inače, antiholinesterazna terapija ima blage

i najčešće prolazne neželjene efekte u vidu mučnine, učestalih stolica, naduvenosti, pojačanog znojenja i pojačane bronhijalne sekrecije, što može predstavljati problem kod pacijenata sa plućnim oboljenjima. Značajno je napomenuti da se ovi lekovi slabo vezuju za proteine plazme, zbog čega su izuzetno retke interakcije sa drugim lekovima.

Kod najvećeg broja pacijenata paralelno sa ovom, tzv. „simptomatskom“ terapijom SAMG, neophodno je započeti i kauzalno lečenje, usmereno na patogenetski proces SAMG, sa ciljem da se izmeni tok bolesti i postigne njeno poboljšanje ili remisija. U svakodnevnoj kliničkoj praksi osnov ove terapije su kortikosteroidi koji se moraju davati u dužem vremenskom periodu, s obzirom na to da oni ostvaruju svoj pun efekat tek nakon 1–3 meseca, a neretko i nakon dužeg vremenskog perioda, od 6 meseci ili duže^{20–22}. Osnovni princip je da se počinje nižim dozama, sa postepenim podizanjem do pune efektivne doze leka. Na ovaj način se izbegava, ili bar ublažava, početno prolazno pogoršanje SAMG koje se javlja kod oko 50–70% pacijenata nakon 7–10 dana od uvođenja kortikosteroidne terapije^{22, 23}. Faktori rizika za pogoršanje SAMG nakon uvođenja kortikosteroidne terapije su godine pacijenta, bulbarna simptomatologija SAMG i teže kliničko ispoljavanje bolesti²⁴. U daljem toku se primenjuje puna doza izabranog leka, najčešće prednizona ili deflazakorta, i to svakodnevno, ili na drugi dan, u jednoj jutarnjoj dozi, posle doručka. Smatra se da davanje leka na drugi dan izaziva manje neželjenih efekata, ali je sa druge strane praćeno češćim greškama od strane pacijenta. Puna doza leka, od oko 1 mg/kg telesne težine na dan, zadržava se do postizanja stabilnog poboljšanja, što se najčešće postiže posle 1–3 meseca, a zatim se postepeno redukuje, uz praćenje simptoma bolesti, i to vrlo postepeno, za 5 mg na svake 2–3 nedelje, do doze održavanja koja najčešće iznosi 30 mg i koja se zadržava narednih 3–6 meseci, a zatim ponovo postepeno redukuje do potpune obustave. Smatra se da se primenom kortikosteroida postiže značajno poboljšanje kod preko 80% pacijenata sa SAMG, ali je sa druge strane ova terapija praćena rizikom od nastanka brojnih neželjenih efekata, kao što su gojaznost, hipertenzija, dijabetes, katarakta, želudačni ulkus, osteoporoza, aseptička nekroza glave butne kosti, psihičke izmene, nesanica, periferni edemi i povećana sklonost ka infekcijama, čak i sepsa. Brojni i ozbiljni neželjeni efekti kortikosteroida nameću potrebu za što je moguće bržom redukcijom doze ovih lekova, što vrlo često dovodi do pogoršanja SAMG, te potrebe za ponovnim povećanjem doze ili uvođenjem alternativne imunosupresivne terapije.

U ovu terapiju spadaju azatioprin, ciklosporin A, mifeprenolol, metotrexat, takrolimus, kao najčešće primenjivani imunosupresivni lekovi kod SAMG, ali i ciklofosfamid, metotrexat, leflunomid i drugi^{20–23, 25–28}. Ovi lekovi se mogu dati odmah, praktično istovremeno sa steroidnom terapijom, ili se daju naknadno, kod pacijenata kod kojih kortikosteroidi nisu dali pun terapijski učinak, kod kojih je redukcija kortikosteroidne terapije dovela do pogoršanja SAMG ili su se

pojaviли značajni neželjeni efekti kortikosteroida koji su zahtevali redukciju ili potpunu obustavu ove terapije.

Među ovim lekovima, lek prvog izbora je azatioprin, koji se generalno dobro podnosi, ali mu je za postizanje punog efekta potrebno 8–12 meseci. On se može dati odmah sa kortikosteroidnom terapijom, posebno kod pacijenata kod kojih postoji visok rizik od neželjenih efekata steroida, kao što su pacijenti sa dijabetesom, depresijom, gastričnim ulkusom ili osteoporozom, kao i kod pacijenata gde se očekuje da kortikosteroidi neće biti dovoljna terapija, u slučaju timoma, kod starijih pacijenata sa težom kliničkom slikom, i kao terapija tokom i posle terapijskih izmena plazme. Lek se može odmah dati u punoj dozi, ali samo kod pacijenata gde je isključena mogućnost idiosinkrazije, a što se proverava analizom tiopurin S-metiltransferaze (TPMT)²⁷. U slučaju da vrednost ovog enzima nije u referentnom opsegu, azatioprin se uvodi postepeno, počev od 25 mg, što se dalje podiže na nedeljnom nivou do pune doze leka, uz praćenje krvne slike i jetrinih enzima. Puna doza azatioprina je 2,5 mg/kg telesne težine i ona se najčešće daje u jednoj večernjoj dozi, ali ga je kod doza većih od 100 mg moguće dati i u dve podeljene doze²⁸. Lek se najčešće dobro podnosi, ali je kod starijih relativno čest porast jetrinih enzima, pa je neophodno praćenje istih, u početku na 7–10 dana, kasnije na mesečnom do tromesečnom nivou. Takođe je potrebno praćenje krvne slike, jer se iako retko, može registrovati značajan pad leukocita, što nameće potrebu obustave azatioprina. Među neželjenim efektima se izdvajaju i kožne promene tipa aktinične keratoze i kožni maligniteti, dok teratogeni efekti nisu zabeleženi.

Drugi lek izbora u ovoj grupi je ciklosporin A (CsA). CsA se koristi kao „steroidno štedeći“ lek u terapiji SAMG još od 1988. godine²⁹. On je inhibitor kalcineurina i predstavlja visoko specifični inhibitor T ćelijske aktivacije. CsA se vezuje za citosolni protein limfocita, posebno T limfocita – ciklofilin, i taj kompleks ciklosporin-ciklofilin inhibira kalcineurin odgovoran za aktivaciju transkripcije interleukina 2^{30, 31}. Na taj način CsA snižava funkciju T limfocita sa smanjenjem produkcije inflamatornih citokina interleukina 2, interferona gama, kao i ekspresije receptora za interleukin 2^{30, 31}. Puna efikasna doza CsA je 3,5 mg/kg telesne težine podeljeno u dve doze. Smatra se da je efekat leka pun ukoliko njegova koncentracija u serumu iznosi 100–150 ng/ml, a što se kontroliše tačno 12 sati nakon uzimanja večernje doze, neposredno pred uzimanje jutarnje doze leka. Koncentraciju CsA u serumu bi trebalo kontrolisati svakom pacijentu 2–3 dana nakon uvođenja CsA i svaki put nakon korekcije doze leka. U prvom mesecu terapije se preporučuje njeno praćenje jednom nedeljno, a nadalje – jednom na tri meseca. CsA ostvaruje svoj efekat već posle oko 4 nedelje, do maksimum 3 meseca, dakle, definitivno brže od azatioprina, i takođe se dosta dobro podnosi. Nekoliko nekontrolisanih studija je pokazalo da je CsA nakon 12–30 meseci terapije kod pacijenata sa SAMG doveo do poboljšanja kod 65–85% bolesnika^{32–35}. U jednoj randomizovanoj studiji je CsA dodat pacijentima na kortikosteroidnoj terapiji doveo do poboljšanja stanja,

uz mogućnost redukcije doze kortikosteroida, u poređenju sa pacijentima koji su ostali samo na kortikosteroidima³². U odnosu na povezanost CsA i prisustvo različitih autoantitela kod SAMG, pokazana je korelacija između efikasnosti CsA i prisustva antitela na voltažno zavisne Kv1, 4 kalijumove kanale, kao i značajna efikasnost ovog leka kod pacijenata sa SAMG i timomom³⁶. Terapija CsA je omogućila značajnom procentu pacijenata redukciju doze kortikosteroida, a lek su dosta dobro podnosili³⁵. Najčešći neželjeni efekti CsA su arterijska hipertenzija i nefrotoksičnost sa skokom uree i kreatinina, tremor, hirtutizam i, retko, gingivalna hiperplazija^{23, 25, 28, 35}. Nivo kreatinina bi svakako morao biti ispod 150% od početne vrednosti. Zbog ovakvog profila neželjenih dejstava, u određenim centrima za lečenje SAMG on se daje pretežno mlađim pacijentima, dok ima i centara koji ga zbog hirtutizma nerado prepisuju i ovoj uzrasnoj grupi, pa ga daju tek kao lek trećeg izbora, nakon neuspelog pokušaja lečenja azatioprinom i mikofenolat mofetilom. U našem kliničkom iskustvu je CsA pokazao posebnu efikasnost u grupi pacijenata sa MuSK MG.

Sa primenom CsA u terapiji SAMG na Klinici za neurologiju KCS u Beogradu je započeto još 2001. godine, a prva iskustva sa primenom ovog leka su prikazana u radu publikovanom u *Acta Neurologica Scandinavica* 2005. godine³⁵. Od tada do danas se ovaj lek standardno koristi u lečenju pacijenata sa SAMG kod kojih prethodno primenjena kombinacija antiholinesteraznih lekova i kortikosteroida i azatioprina nije dovela do željenog terapijskog učinka ili su se pojavili netolerabilni neželjeni efekti azatioprina usled čega je ovaj lek morao biti obustavljen. U našem dugogodišnjem kliničkom iskustvu je zapaženo da CsA deluje značajno brže od azatioprina. Za razliku od azatioprina kome je neophodno čak 3–6 meseci za postizanje prvog terapijskog efekta, signifikantno poboljšanje stanja SAMG je na terapiji CsA registrovano kod preko 80% pacijenata već posle 4 nedelje, a što je u potpunoj saglasnosti sa literaturom^{23, 26}. Takođe je uočeno da se ovo poboljšanje kod najvećeg procenta pacijenata održavalo stabilnim u toku produžene terapije CsA i da je jedini uzrok prekida terapije, izuzev postizanja minimalnih manifestacija ili remisije SAMG, bila pojava neželjenih efekata kod oko ukupno 15% bolesnika. U našem kliničkom iskustvu najčešći značajan neželjeni efekat CsA odgovoran za prekid terapije ovim lekom je bila nefrotoksičnost, sa porastom arterijskog pritiska, porastom kreatinina i/ili uree, koja je registrovana kod 10–12% naših pacijenata. Nešto ređi uzrok prekida terapije CsA je bila i hipertrihoza, koja je uglavnom bila blaga, ali s obzirom na to da od SAMG najčešće obolevaju mlade žene, za njih je neprihvatljiva. Samo kod jedne pacijentkinje na terapiji CsA je hipertrihoza bila veoma izraženog stepena i kod nje je takođe terapija ovim lekom bila odmah obustavljena³⁵. Ono što je važno napomenuti je da su ovi neželjeni efekti CsA bili najčešće potpuno reverzibilni, tj. da su se u potpunosti povukli 1–4 meseca nakon prekida terapije. Pored ovoga, oko 10% pacijenata se žalilo na tremor ruku i glavobolju, a kod svega nekoliko

pacijenata je registrovana i ginekomastija ili gingivalna hiperplazija.

Od pre 2 godine CsA proizvodi i u našoj sredini u vidu solucije od 100 miligrama u mililitru, i u vidu kapsula od 50 i 100 miligrama, čime je obezbeđena bolja pristupačnost i sigurnost u kontinuiranoj nabavci leka.

Mikofenolat mofetil (MMF) je lek koji je potvrdio svoju efikasnost u lečenju SAMG kroz nekoliko malih retrospektivnih studija, iako dve velike, randomizovane, duplo slepe studije nisu potvrdile ovaj učinak^{37, 38}. Efikasna doza je 2 grama dnevno podeljeno u dve doze, a pun efekat leka se postiže nakon 6 meseci terapije. Mehanizam njegovog delovanja je selektivna inhibicija proliferacije T i B limfocita putem inhibicije sinteze purina. Njegov aktivni metabolit, mikofenolična kiselina, snižava koncentraciju guanozin-monofosfata potrebnog za sintezu DNA u T i B limfocitima, dovodeći do deplecije autoreaktivnih limfocita, za šta je potrebno nekoliko meseci. MMF se relativno dobro podnosi, izuzimajući blage neželjene efekte tipa mučnine i povraćanja, vrtoglavice i nesаницe, što se potpuno povlači neposredno nakon njegove obustave. Značajno je napomenuti da je zbog teratogenog efekta ovaj lek zabranjeno davati u trudnoći, a može povećati i rizik za razvoj oportunističkih infekcija. Takrolimus je makrolid koji ima slično dejstvo kao CsA, ali i sličan profil neželjenih efekata. On je inhibitor kalcineurina, čime modulira T ćelijsku aktivnost, povećava funkciju T regulatornih ćelija i direktno pojačava mišićnu kontrakciju modulacijom intraćelijskih kalcijumskih kanala. Ovim mehanizmom delovanja, kod nekih pacijenata on može dovesti i do izuzetno brzog poboljšanja stanja³⁹. U studiji sprovedenoj 2021. godine u *Kini*, takrolimus se pokazao kao izuzetno efikasan u terapiji SAMG primenjen kao jedini imunosupresiv. U periodu nakon godinu dana terapije, kod većine pacijenata je postignuto stanje minimalnih manifestacija SAMG. Najbolji efekat je zabeležen kod mlađih pacijenata, onih sa blažom kliničkom slikom SAMG i nižim titrom antitela. Lek je pokazao odličan bezbednosan profil sa blagim nus efektima u vidu mučnine, prolazne hiperglikemije i porasta mokraćne kiseline u urinu⁴⁰.

U ovu grupu lekova se ubrajaju i metotreksat i ciklofosfamid, iako se u praksi oni koriste znatno ređe u odnosu na prethodno pomenute lekove^{25, 26}.

U standardni, dokazno efikasni tretman SAMG ubraja se i timektomija koja se empirijski primenjuje kod SAMG još od 1941. godine. Timektomija se sprovodila kod svih pacijenata sa timomom, kao i kod pacijenata mlađih od 50 godina sa generalizovanom formom AChR-pozitivne SAMG. Studija koja je ispitivala efikasnost timektomije (MGTX) je nedvosmisleno potvrdila da je ona efikasna kod pacijenata sa AChR MG mlađih od 65 godina i da u ovoj grupi ona rezultira boljim terapijskim ishodom, potrebom za manjim dozama steroida i ređom potrebom za dodatnim imunosupresivnim lekom⁴¹. Timektomiju je važno uraditi što ranije, a najbolje u prvih 6 meseci do dve godine nakon početka SAMG, jer je pokazano da u ovim slučajevima ona ima posebno povoljan

efekat²⁰⁻²². Revolucionarnu prekretnicu u sprovođenju timektomije je donela video-asistirana metoda koja je omogućila da timektomija postane minimalno invazivna metoda lečenja SAMG, a samim tim i mnogo lakše prihvaćena od strane pacijenata⁴².

U lečenju SAMG je svakako neophodno pomenuti i terapijske izmene plazme (TIP) i intravenske imunoglobuline (IVIG), koji se smatraju „privremenim“ terapijskim postupcima. TIP se primenjuju kao akutna terapija kod teških formi SAMG, kod preteće ili već postojeće krize SAMG, kao i kod pacijenata gde je neophodno poboljšanje stanja pred timektomiju^{43, 44, 20-22, 26, 28}. Standardni protokol TIP podrazumeva 5–6 izmena, a poboljšanje se registruje ponekad već posle nekoliko sati, ali češće posle nekoliko dana. Retko se ova terapija može primenjivati i dugotrajno, kao terapija održavanja, nakon prvih 5–6 izmena koje su dovele do poboljšanja stanja, gde se sprovodi po jedna izmena na mesečnom nivou do uspostavljanja stabilnog poboljšanja. Međutim, za ovakav vid terapije do danas nema potvrda u kliničkim studijama. Neželjeni efekti TIP su hipotenzija, muka, povraćanje, a retko infekcija i trombotičke komplikacije. Drugi problem sa ovom terapijom je što je ona vezana za najveće centre, s obzirom na to da zahteva ozbiljnu kliničku opremu, kao i prisustvo transfuziologa. Bitno je istaći da se ova terapija mora sprovoditi uz istovremeno ordiniranje pune doze dvojnne immunosupresivne terapije, kortikosteroidne i azatioprina i/ili CsA, jer u suprotnom ona dovodi do *rebound* fenomena sa povećanjem sinteze autoantitela i pogoršanjem stanja pacijenta⁴⁴.

Kao alternativna terapija TIP-u može se primeniti terapija IVIG koja podrazumeva davanje intravenskih imunoglobulina u ukupnoj dozi od 2 g/kg telesne težine u periodu 2–5 dana (po 0,4 mg/kg telesne težine na dan). Ova terapija se, kao i TIP, takođe primenjuje kod preteće ili već nastale krize MG, ili kao priprema pacijenata sa teškim formama SAMG za timektomiju, ali i kao terapija po long-term šemi gde se kod tzv. „refrakternih“ SAMG pacijenata, koji nemaju adekvatan odgovor na svu prethodno primenjenu terapiju, posle pune doze IVIG, jednom mesečno daju buster doze IVIG od 30–40 g u jednom danu⁴⁵. Pozitivan odgovor na terapiju IVIG može se registrovati već posle nekoliko dana, mada se najčešće postiže nakon 3 nedelje. Tačan mehanizam kojim IVIG suprimiraju autoimunu timektomiju, imunski odgovor još uvek nije potpuno rasvetljen, ali se pretpostavlja čitava mreža molekularnih efekata putem Fab ili Fc delova IVIG^{46, 47}.

U pogledu neželjenih efekata najčešći su glavobolja, groznica, mialgija, *flu-like* simptomi, neprijatnost u grudima i urtikarija, a retki ozbiljni neželjeni događaji obuhvataju infarkt miokarda, renalnu insuficijenciju i cerebralnu trombozu. Svakako da dobar izbor pacijenata dovodi do minimalne mogućnosti za ovakve komplikacije, pa svakog potencijalnog pacijenta pre davanja IVIG treba detaljno kardiološki eksplorisati i analizirati sve faktore rizika.

Sva gore pomenuta terapija SAMG je efikasna kod većine pacijenata sa ovom bolešću, ali je ipak potrebno naglasiti da je, sa jedne strane, za postizanje njenog punog efekta najčešće potrebno i po nekoliko meseci, a sa druge strane, da je ovako produžena terapija neretko praćena i nastankom različitih neželjenih efekata od kojih su pojedini potpuno netolerabilni za pacijenta i zahtevaju njenu redukciju ili kompletnu obustavu.

Sa napretkom imunologije, molekularne biologije i brzog razvoja lekova, danas je u toku razvoj novih agenasa koji imaju mnogo selektivnije imunološke ciljeve, štede preostali deo imunog sistema, imaju manju toksičnost i mnogo brži početak delovanja, a značajan procenat efikasnosti u vidu produženog poboljšanja ili remisije SAMG⁴⁸. Danas, registrovani lekovi iz ove grupe su ekulizumab, rituksimab i efgartigimod, koji su pokazali svoju efikasnost kroz duplo slepe, placebo-kontrolisane studije.

Ekulizumab je rekombinantno humanizovano monoklonsko antitelo, koje ima visok afinitet za C5 komponentu komplementa. Vezivanjem za C5, ekulizumab sprečava njeno cepanje na C5a i C5b, a samim tim, posledično, sprečava i delovanje završnih komponenti komplementa, C5a i C5b-C9 (fosfolipaze) koje dovode do destrukcije postsinaptičke membrane. Ekulizumab je prvi inhibitor komplementa koji inhibira završni deo kaskade komplementa, čime čuva rane faze kaskadne aktivacije komplementa važne za opsonizaciju mikroorganizama, započinjanje imunog odgovora (i hurmolarnog i celularnog) i čišćenje imunih kompleksa⁴⁹.

Efikasnost ekulizumaba je potvrđena kroz veliku randomizovanu, duplo-slepu, multicentričnu studiju faze 3 (REGA-IN), koja je pokazala značajno poboljšanje kod pacijenata sa refrakternom generalizovanim AChR pozitivnom SAMG⁵⁰. U pogledu bezbednosti ekulizumaba zapaženo je da, pored mogućih alergijskih reakcija, postoji povećan rizik od teških infekcija i sepse, a posebno od infekcije bakterijom *Neisseria meningitidis*, zbog čega je obavezno sve pacijente najmanje 2 nedelje pre započinjanja terapije vakcinisati protiv *Neisserie meningitidis*.

Efgartigimod je monoklonsko antitelo, sintetski fragment IgG, usmereno prema neonatalnom Fc receptoru (FcRn)⁴⁸. Faza 3 studije (ADAPT) je pokazala izuzetnu efikasnost, uz istovremeno odlično podnošenje ovog leka, usled čega je sredinom decembra 2021. godine od strane FDA u SAD, a u januaru 2022. i u Japanu, zvanično odobren za lečenje generalizovane AChR pozitivne SAMG odraslih, kao lek Vyvgart⁵¹.

Rituksimab deluje na čitav spektrom B-ćelijskih funkcija, a sekundarno i na izmene T-ćelijskih funkcija, kao što je indukcija imunoregulatornih T ćelija. CD20 reguliše rane faze ciklusa ćelijske inicijacije i uključen je u aktivaciju, diferencijaciju i sazrevanje B limfocita. Prema internacionalnom konsenzusu iz 2016. godine, rituksimab je terapijska opcija za pacijente sa refrakternom SAMG, a posebno MuSK MG. U dosadašnjim nekontrolisanim serijama efekat rituksimaba

kod MuSK MG je bio odličan. Pozitivan odgovor je zabeležen kod 72–89% pacijenata^{48, 52, 53}.

Pored navedenih, danas postoje i drugi, brojni tzv. „novi lekovi“ sličnih mehanizama delovanja čija se efikasnost i bezbednost tek ispituju. Uopšteno, to je terapija koja je danas

tek u razvoju i koja još uvek nema širu primenu u kliničkoj praksi, ali je sigurno da smo na prekretnici, pa će ubrzo lečenje SAMG biti mnogo efikasnije i sa manje neželjenih efekata⁴⁸.

Abstract

Acquired autoimmune myasthenia gravis (MG) is a prototype of autoimmune disease in which autoantibodies directed against various antigens of the neuromuscular junction, leading to impaired neuromuscular transmission with clinical presentation of fluctuating weakness and excessive fatigue of transverse striated skeletal muscles. In 85% of patients with MG there are antibodies to the nicotine acetylcholine receptor of the postsynaptic muscle membrane (nAChR), in 5-8% of patients there are antibodies to muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), in 1-2% of antibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4), while in the remaining 10% none of the mentioned autoantibodies can be detected, and these patients are classified in the group of so-called “seronegative” MG. It is well known that this antigenic specificity affects both the clinical presentation and the therapeutic response, course and prognosis of the disease, which is why the early serological confirmation of the diagnosis is important. In this way, determining the exact profile of autoantibodies can provide a significantly more efficient, personalized therapeutic approach for each patient, and thus improve the prognosis and quality of life of these patients. In general, when a patient is diagnosed with MG, the goal is to alleviate the symptoms of the disease as soon as possible, as well as to induce remission or minimal manifestations of the disease in the following period. MG therapy can be roughly divided into symptomatic therapy, which includes drugs that alleviate the symptoms of weakness and fatigue, causal therapy, which immunomodulates the pathogenetic process that affects the course of MG and temporary therapeutic procedures to achieve rapid improvement in patients to avoid or treatment of the most severe clinical manifestations, the so-called “crisis” of MG. Symptomatic MG therapy involves the use of acetylcholinesterase inhibitors, represented by pyridostigmine bromide. It works by relieving the symptoms of MG in a short period of time, 4-8 hours. Causal therapy acts on the pathogenetic process on the basis of MG and it includes corticosteroids as first-line drugs and immunosuppressive drugs: azathioprine, cyclosporine A, mycophenolate mofetil, etc, while temporary therapeutic procedures include therapeutic plasma changes and intravenous immunoglobulins. All the above mentioned MG therapies are effective in most patients with this disease, but it should be emphasized that, on the one hand, to achieve its full effect usually takes several months, and on the other hand, that such prolonged therapy is often followed by the occurrence of various side effects that require its reduction or complete cessation. With advances in immunology, molecular biology, and rapid drug development, new agents are being developed today that have much more selective immune targets, save the rest of the immune system, have lower toxicity, and a much faster onset of action MG. Some of these drugs are already being used successfully today, but we can freely say that the door to highly selective immunotherapy in MG has just been opened and that this is certainly the therapy of the future.

Keywords: Myasthenia gravis, therapy, anticholinesterase therapy, Cyclosporine A, corticosteroids, azathioprine

Literatura

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2010 Jun;18(10):46.
2. Lavrnic D, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Peric S, Nikolic A, et al. Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979-2008. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):190-4.
3. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar;175(3):408-18.
4. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):253-60.
5. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2570-81.
6. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminsky HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000 July 12;55(1):16-23.
7. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018 Feb;57(2):172-84.
8. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev.* 2013 Jul;12(9):918-23.

9. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol*. 2016 Apr;263(4):826-34.
10. Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscletyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *J Anat*. 2014 Jan; 224(1):29-35.
11. Kim N, Steigler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH, et al. Lrp4 is a receptor for agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*. 2008 Oct;135(2):334-42.
12. Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron*. 2008 Oct 23;60(2):285-97.
13. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol*. 2015 Aug;22(8):1151-61.
14. Bartocioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006 Aug;8:67(3):505-7.
15. Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol*. 2008 Mar;195(1-2):151-6.
16. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Neuron*. 2012 Apr;135(4):1081-101.
17. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):427-35.
18. Osserman KE, Teng P, Kaplan L. Studies in myasthenia gravis; preliminary report on therapy with mestinon bromide. *J Am Med Assoc*. 1954;155:961-5.
19. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig*. 2011;31:691-701.
20. Lavrić D. *Medikamentno lečenje miastenije gravis*. U: Myasthenia gravis: Apostolski S, Lavrić D, Djukić P (Eds). Beograd: Vizartis, 1998; p. 141-61.
21. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology*. 2016 Jul;26:87:419-25.
22. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: association of British neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015 Jun;15:199-206.
23. Morren J, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update. *J Neurol Sci*. 2020 Mar 15;410:116648.
24. Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2006 Dec;13(10):1006-10.
25. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2016 Oct 15;369:294-302.
26. Farrugia ME, Goodfellow JA. A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis-Opinions and a Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020 Jul 7;11:604.
27. Lorenzoni PJ, Kay CSK, Zanlorenzi MF, Ducci RD, Werneck LC, Scola RH. Myasthenia gravis and azathioprine treatment: adverse events related to thiopurine S-methyltransferase (TPMT) polymorphisms. *J Neurol Sci*. 2020;412:116734.
28. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-22.
29. Goulon M, Elkharrat D, Lokiec F, Gajdos P. Results of a one-year open trial of cyclosporine in ten patients with severe myasthenia gravis. *Transplant Proc*. 1988 Jun;20(3 Suppl 4):211-7.
30. Russell G, Graveley R, Seid J, al-Humidan AK, Skjoldt H. Seminal. Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;21(6 Suppl 3):16-2.
31. Liddicoat AM, Lavelle EC. Modulation of innate immunity by cyclosporine A. *Biochem Pharmacol*. 2019 May;163:472-80.
32. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Jun 21;681:539-51.
33. Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol*. 1997 Sep;244(9):542-7.
34. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55:448-50.
35. Lavrnjic D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Basta I, Pavlovic S, et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2005 Apr;111(4):247-52.
36. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2010 Feb;41(2):212-8.
37. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008 Aug 5;71(6):400-6.
38. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Sep;998:494-9.
39. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis.
40. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 Mar;8(2):92-103.
41. Duan W, Peng Y, Jin W, Ouyang S, Yang H. Tacrolimus as Single-Agent Immunotherapy and Minimal Manifestation Status in Nonthymoma Myasthenia Gravis. *J Immunol Res*. 2021 Nov 20;2021:9138548.
42. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:511-22.
43. Gao J, Jin C, Ao YQ, Tang J, Ding JY, Dong JH, et al. Minimally invasive thymectomy for myasthenia gravis: a 7-year retrospective study. *Gland Surg*. 2021 Dec;10(12):3342-50.
44. Samtleben W, Besinger UA, Toyka KV, Fateh-Moghadam A, Brehm G, Gurland HJ. Plasma-separation in myasthenia gravis: a new method of rapid plasma exchange. *Klin Wochenschr*. 1980;58:47-9.
45. Newsom-Davis J, Vincent A, Wilson SG, Ward CD, Pinching AJ, Hawkey C. Plasmapheresis for myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1978;298:456-7.
46. Eienbroker C, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, et al. IVIg maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve*. 2014 Dec;50(6):999-1004.
47. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2021;367:2015-25.
48. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005;62:1689-93.
49. Menn D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020 June 30;11:538.
50. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):367-76.
51. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):976-86.
52. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):526-36.
53. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017 Aug;56(2):185-96.
54. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):974-81.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 01. 03. 2022.

Prihvaćeno: 20. 04. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.