

Nyheter avseende diagnostik och behandling vid

MG

Myasthenia gravis (MG) är autoimmun neuromuskulär sjukdom där antikroppar mot muskelreceptorer leder till en onormal trötthet och svaghet av skelettmuskler. I denna artikel av **Anna Rostedt Punga**, professor i Klinisk Neurofysiologi vid Uppsala universitet, ges en sammanfattning av det senaste kunskapsläget vad gäller diagnostik och behandling.



Denna heterogenitet, tillsammans med fluktuationer i skelettmuskeltrötthet, gör det svårt att förutsäga sjukdomens kliniska förlopp.

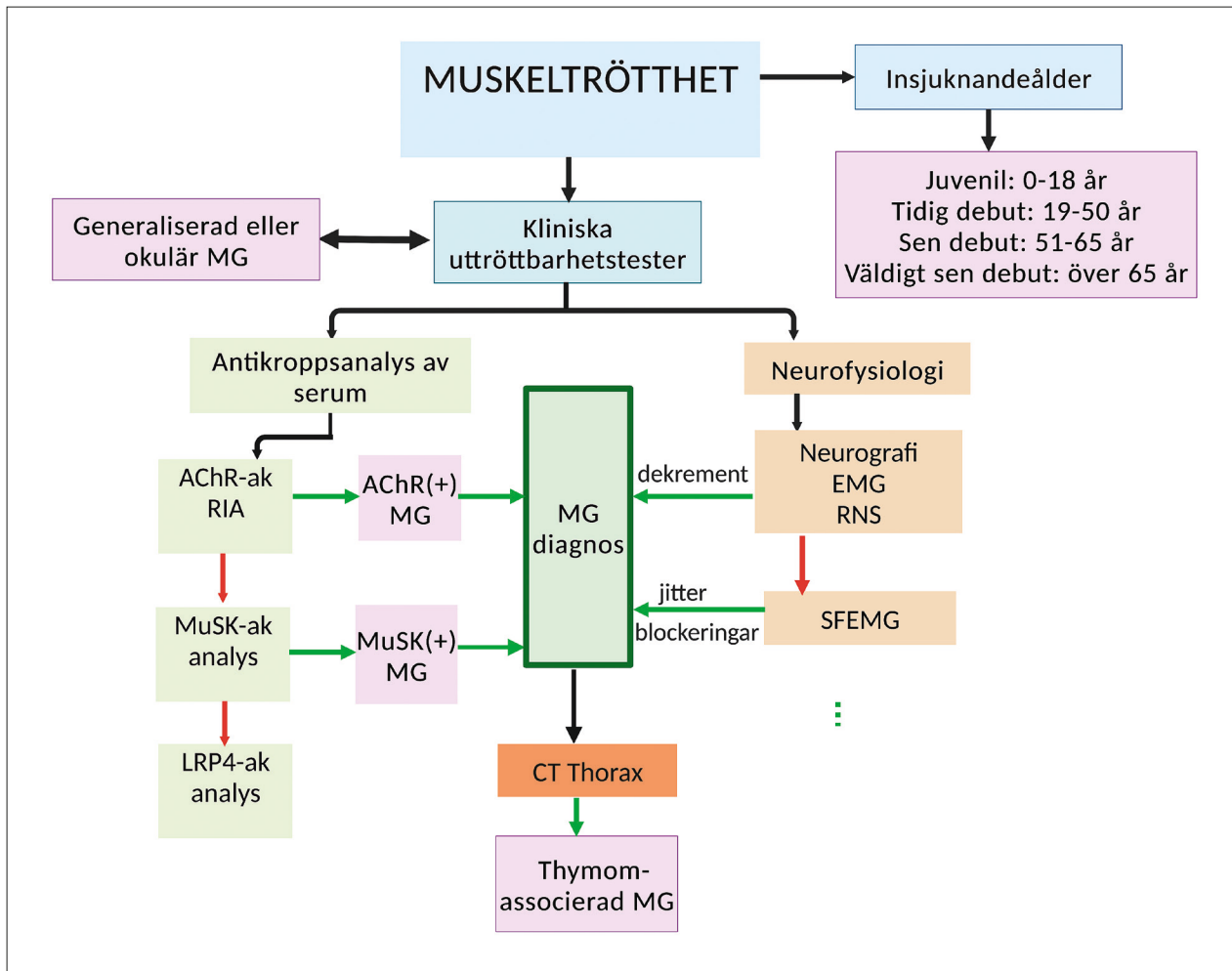
Myasthenia gravis (MG) är en heterogen sjukdom och MG-patienter delas vanligtvis in i undergrupper som klassificeras baserat på 1) insjuknandeålder, 2) förekomst av cancer i tymus (tymom), 3) antikroppar och 4) klinisk fenotyp. Patienter som insjuknar före 18 års ålder brukar betecknas med "juvenil MG", de som insjuknar mellan 19–50 år kallas "tidigt debuterande MG", mellan 50–65 år "sent debuterande MG" och över 65 år kallas för "väldigt sent debuterande MG". De senaste trenderna tyder på att prevalensen ökar mest hos äldre personer, troligen till stor del till följd av en allmänt åldrande befolkning. 10–20 procent av MG är tymom-associerad och denna tumör är vanligtvis godartad.

Denna heterogenitet, tillsammans med fluktuationer i skelettmuskeltrötthet, gör det svårt att förutsäga sjukdomens kliniska förlopp. Även om antikroppar associerade med MG är värdefulla diagnostiska biomarkörer korrelerar inte antikroppsnivåer nödvändigtvis med sjukdomens svårighetsgrad eller svar på behandling. Därför finns ett behov av prognostiska biomarkörer för sjukdomsprogression och behandlingsresultat, framför allt eftersom behandlingen vid MG också utvecklas konstant. Hur intensiv behandling som behövs, det vill säga dos eller kombination av flera immunosuppressiva

läkemedel, kan behöva anpassas efter patientens MG-typ och ålder. Patienter med sent debuterande MG efter 65 års ålder har ofta mindre refraktär sjukdom och mindre behov av multipla immunosuppressiva läkemedel och har därför större sannolikhet än patienter yngre än 50 år att uppnå remission.

INCIDENS OCH PREVALENS AV MG ÖKAR I VÄRLDEN

Under det senaste decenniet har stora nationella MG-studier inkluderat länder där förekomst (prevalens) och insjuknandefrekvens (incidens) av sjukdomen tidigare var okänd. Ett ökat antal fall av MG rapporteras hos vuxna i alla åldrar, med en årlig incidens av cirka 10–29 fall per 1 miljon människor och en prevalens från 100 fall per 1 miljon personer till cirka 350 fall per 1 miljon människor. Prevalensen och incidensen av sjukdomen är dubbelt så hög hos kvinnor som hos män mellan åldrarna 15 år och 64 år; medan förekomsten av sent debuterande MG är högre hos män än hos kvinnor. Orsaken till dessa högre siffror på prevalens och incidens i världen är sannolikt en kombination av bättre diagnostiska metoder, förbättrad behandling samt en ökad vetskap om sjukdomen även hos äldre patienter och att fler systematiska epidemiologiska studier har gjorts.¹



Figur 1. Gröna pilar syftar till diagnostiska tester för vilka ett positivt (onormalt) resultat bekräftar diagnosen myasthenia gravis (MG). Röda pilar påvisar att vid ett negativt (normalt) resultat från ett diagnostiskt test rekommenderas man att gå vidare med ytterligare analyser. Lila boxar indikerar vilken MG-subgrupp som man delas in i baserat på insjuknandeålder, kliniska symtom, antikroppssvar och tymuspatologi. Singel-fiber elektromyografi (SFEMG) mäter jitter och blockeringar, som är ett tecken på störd neuromuskulär signalering. Lågfrekvent (3 Hz) RNS påvisar ofta en nedgång i amplitud av muskel vid nervstimulering, vilket kallas dekrement. AChR=acetylkolinreceptor; Ak=antikropp; EMG=elektromyografi; LRP4=lipodensity-related protein 4; MuSK=muskel-specifikt tyrosinkinas; RNS=repetitiv nervstimulering. Figuren är modifierad från Punga et al, 2022.¹

Vanliga symtom är dubbelseende, hängande ögonlock, svårt att svälja dryck eller tugga kött eller hårt bröd, sluddrigt tal, svårighet att gå i trappor eller att hålla armarna ovanför huvudet och i allvarliga fall kan andningsmuskeln påverkas, vilket leder till andfåddhet.

DIAGNOSTIK AV MG

Den kliniska bilden vid MG är viktig att känna till för att kunna gå vidare med rätt diagnostiska metoder [Figur 1]. Huvudsymtomet är onormal uttröttbarhet av skelettmuskeln, som framför allt drabbar de muskler som styr ögonrörelser, överarmar, nacke, lår och höfter samt ansikte och svalg och som är värst efter fysisk aktivitet eller på eftermiddag och kväll jämfört med morgonen. Vanliga symtom är dubbelseende, hängande ögonlock, svårt att svälja dryck eller tugga kött eller hårt bröd, sluddrigt tal, svårighet att gå i trappor eller att hålla armarna ovanför huvudet och i allvarliga fall kan andningsmuskeln påverkas, vilket leder till andfåddhet. Av de patienter som startar med ögonsymtom i form av dubbelseende eller hängande ögonlock, så kallad "okulär MG", utvecklar upp till hälften symtom även i andra muskler i kroppen ("generaliserad MG"). Barn som får MG med ögonsymtom utvecklar inte lika ofta symtom från andra muskler. Viktigt att nämna är dock att MG-patienter kan ha olika kliniska symtom, som också kan för-

ändras över tid och de kan även presentera mer ovanliga symptom, såsom fokal svaghet kring svalg och nacke.

I tillägg till den kliniska bilden av MG ovan inkluderar den diagnostiska proceduren antikroppsanalys, neurofysiologiska mätmetoder och röntgen av tymus för att upptäcka tymom.¹ Antikroppar analyseras i serumprov där radioimmunologisk analys (RIA) är den känsligaste och mest använda metoden för att mäta dessa antikroppar. Ungefär 85 procent av patienter med generaliserad MG har antikroppar mot acetylkolinreceptorn (AChR) på muskelmembranet och upp till 60 procent av patienter med okulär MG har AChR-antikroppar. Det saknas korrelation mellan nivåerna av AChR-antikroppar och svårighetsgraden vid MG² även om patienter med okulär MG vanligtvis har lägre nivåer. Av de patienter som saknar AChR-antikroppar har cirka 30–60 procent antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK).³ En tredje antikropp riktar sig mot LRP4, och cirka 19 procent av AChR- och MuSK-antikroppsnegativa patienter har denna antikropp. Antikroppar mot de intracellulära muskelkomponenterna (kallas även tvärstrimmiga antikroppar) titin och ryanodinreceptorn kan finnas i blodet hos MG-patienter, framför allt hos äldre patienter med tymom. På vissa laboratorier runtom i världen finns cellbaserade metoder för att mäta antikroppar i väldigt låga nivåer och upp till hälften av MG-patienter som testar negativt för AChR-antikroppar har visat sig ha dessa antikroppar på celltesterna.

Neurofysiologiska tester används för att påvisa störd signalering mellan nerv och muskel, vilket är det fenomen som leder till ökad muskeluttrötthet. Neurografi och EMG görs ofta först för att utesluta annan neuromuskulär sjukdom, såsom neuropati och myopati. Repetitiv nervstimulering (RNS), där en motorisk nerv stimuleras med 3 Hz är förstahandsmetoden. Vid MG går muskelsvaret successivt ner vid stimulering och de vanligaste musklerna som undersöks är arm/skuldermuskler (deltoideus, trapezius) och ansiktsmuskler (nasalis och frontalis). Sensitiviteten för RNS är cirka 75 procent när ovanstående muskler undersöks. När RNS är normal går man vidare och gör singel-fiber elektro-myografi (SFEMG), som har en mycket hög sensitivitet på nästan 98 procent men där specificiteten är lägre, kring 70 procent. SFEMG mäter tidsvariationen mellan två muskel-fiber-aktionspotentialer som tillhör samma motoriska enhet och utförs oftast i ögonmuskeln orbicularis oculi. Viktigt att veta är att RNS kan vara normal under de första 4 veckorna även hos patienter som har en väldigt svår MG och då behövs SFEMG för att bekräfta diagnosen.⁴

Det finns även så kallade tilläggstest när till exempel neurofysiologisk diagnostik inte finns tillgänglig. Det så kallade "tensilontestet", som var betydligt vanligare förr, innebär att en hämmare av acetylkolin, edrophonium, injiceras och man ser då om tydliga muskelsvaghetssymtom såsom hängande ögonlock förbättras. Detta test har utgått i flera länder och FDA har tagit bort godkännandet för tensilontestet i USA eftersom biverkningarna anses så farliga. Det så kallade "istestet", när ett kylpack läggs på ögonlocket, kan göras som ett komplement i de fall patienten har ett hängande ögonlock och SFEMG inte finns tillgängligt, eftersom kyla förbättrar



MG-behandling kan delas in i symptomatisk och immunhäm-

mande behandling. På senare tid har även vikten av fysisk aktivitet framkommit som möjlig tilläggs-behandling hos MG-patienter.

nerv-muskelsignaleringen och därmed även symtomet av hängande ögonlock.

BEHANDLING VID MG

Målet med behandling vid MG är att uppnå så kallad remission, det vill säga att symtomen går i regress, så långt det är möjligt och att minska symptom som begränsar patienterna i sina dagliga aktiviteter samt att undvika en så kallad myasthen kris, med andningssvårigheter. MG-behandling kan delas in i symptomatisk och immunhämmande behandling. På senare tid har även vikten av fysisk aktivitet framkommit som möjlig tilläggsbehandling hos MG-patienter.

SYMPTOMATISK BEHANDLING

Symptomatisk MG-behandling består av pyridostigmin (Mestinon®), som ofta är den medicin som sätts in vid MG-diagnosen och som hos patienter med lindriga symptom eller enbart ögonsymtom kan vara tillräcklig. En annan symptomatisk medicin som ofta används vid MG med bulbära symptom är beta-2-receptoragonister, framför allt salbutamol (Ventolin®). Fysisk aktivitet kan hjälpa till att minska muskelförtvining som uppstår av inaktivitet och eventuellt också förbättra muskeltrötthet över tid. Konditionsträning av måttlig till hög intensitet samt progressiv styrketräning är säker och av nytta för de flesta MG-patienter med välbehandlad och mild MG, där muskelstyrka och -funktion har visat sig förbättras.⁵

IMMUNHÄMMANDE BEHANDLING

Mer akut immunhämmande behandling består av immunoglobuliner och plasmaferes, som kan användas intravenöst framför allt vid akut försämring av MG eller vid myasthen kris eftersom man oftast ser en snabb förbättring. Effekten av dessa båda behandlingar är jämförbar. Kronisk immunoglobulinbehandling används i vissa fall där det är svårt att få symptomkontroll och kan ges antingen subkutant eller intravenöst.

Immunhämmande medicinering behöver ofta insättas som behandling vid MG. Kortikosteroider är den vanligaste medicinen att påbörja behandlingen med, oftast i dosen 20–60 mg för att sedan trappa ner till lägsta möjliga dos. Utöver kortikosteroider är azathioprin den vanligaste "kortison-sparande" medicinen. Användandet av mycophenolate mofetil, cyclosporin (Sandimmun®) och tacrolimus som kortison-sparande läkemedel stöds framför allt hos patienter med AChR-antikroppar.

Den så kallade MGTX-studien, en randomiserad, enkel-

blind studie av tymektomi, påvisade effekt av tymektomi plus prednisolon (jämfört med endast prednisolon) för patienter som var AChR-antikroppspositiva, med avseende på en minskning av behovet av prednisolon och en förbättring av muskeltrötthet.

NYARE IMMUNHÄMMANDE LÄKEMEDEL

Rituximab är en monoklonal antikropp riktad mot B-cellers ytmarkör CD20. En metaanalys av 24 studier med totalt 417 MG-patienter visade ett positivt behandlingssvar av rituximab, i form av andel patienter som uppnår minimala symtom och förbättring i sin MG.⁶ En ny svensk randomiserad studie visade att 71 procent av patienterna som fått en engångsbehandling med rituximab, som tillägg till standardbehandling med kortison, hade endast minimala symtom fyra månader efteråt jämfört med 29 procent av patienterna som fått placebo. Därför skulle rituximab kunna övervägas tidigt efter sjukdomsdebut för att minska risken för försämring och/eller behov av ytterligare behandlingar.⁷ I övrigt har det utvecklats ett stort antal immunhämmande läkemedel, där vissa nu också på senare år genomgått läkemedelsprövning vid MG. Komplementfaktorhämning är en av dessa och framför allt de läkemedel som hämmar komplementfaktor C5. Eculizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till C5 och hindrar bildandet av det så kallade "membran-attack-komplexet". Förbättring av MG-symtom har setts i en randomiserad studie med AChR-antikroppspositiv generaliserad MG⁸ och ytterligare en uppföljningsstudie visade att behandlingen var säker att genomföra med avseende på biverkningar. Ett liknande läkemedel är zilucoplan, som är en liten peptid som binder till C5 och som administreras genom subkutan injektion dagligen. Zilucoplan har visat effekt vid svår generaliserad MG i en fas 2-studie.⁹

Den andra typen av läkemedel är blockerare av neonatala Fc-receptorer, som påverkar cirkulerande IgG-antikropps-nivåer. Efgartigimod är ett human IgG1-derivat Fc-fragment som genomgått en fas 3-studie och visat sig säkert och förbättrat både MG-symtom och minskar antikropps-nivåer.¹⁰ Andra Fc-receptorhämmare genomgår utveckling.

En annan behandlingsmetod, som använts på ett fåtal MG-patienter i världen som är behandlingsrefraktära, är autolog hematopoetisk stamcellstransplantation, men där saknas det prospektiva studier.

Sammantaget bör balansen mellan risk-/säkerhetsförhållande ses i sammanhanget av alla tillgängliga behandlingsalternativ och patientens livskvalitet. För att begränsa kostnader och undvika eventuella långsiktiga biverkningar, bör dessa nya läkemedel främst begränsas till patienter som inte svarar på andra läkemedel.



ANNA ROSTEDT PUNGA

Professor och överläkare, Klinisk Neurofysiologi, Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset

anna.rostedt.punga@neuro.uu.se

Referenser

1. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A: Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21(2):176-188.
2. Meisel A, Baggi F, Behin A, Evoli A, Kostera-Pruszczyk A, Mantegazza R, Morales RJ, Punga AR, Sacconi S, Schroeter M et al: Role of autoantibody levels as biomarkers in the management of patients with myasthenia gravis: A systematic review and expert appraisal. *Eur J Neurol* 2022.
3. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A: Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44(1):36-40.
4. Liik M, Punga AR: Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127(11):3480-3484.
5. Westerberg E, Molin CJ, Lindblad I, Emtner M, Punga AR: Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study. *Muscle Nerve* 2017; 56(2):207-214.
6. Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, Zhang G: Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Front Neurol* 2021; 12:736190.
7. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Hakansson I, Johansson R, Jons D, Kmezc I et al: Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022.
8. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT 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; 16(12):976-986.
9. Howard JF, Jr., Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, Benatar M, Duda PW, MacDougall JE, Farzaneh-Far R et al: Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5):582-592.
10. Howard JF, Jr., Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido F, Piehl F, Rottoli M et al: Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019; 92(23):e2661-e2673.

