

# **Kiedy zaczynać, jak prowadzić i kiedy kończyć leczenie immunosupresyjne w miasteni**

Anna Kostera-Pruszczyk

Klinika Neurologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Miastenia

- Przewlekła choroba z autoagresji (85-90% AChRAb ok. 2% MuSKAb)
- Zróżnicowane objawy i przebieg- zarówno w czasie, jak i między pacjentami
- Pełne spektrum wiekowe pacjentów – różne role życiowe, oczekiwania co do własnej sprawności, możliwości modyfikowania plany dnia/tygodnia)
- Przełom miasteniczny

# Miastenia

- Brak markera rokowniczego
- Nieliczne RCT
- EBM (Evidence vs. Experience Based Medicine)
- Zaleceni oparte głównie o konsensus ekspertów, zawsze podkreślana konieczność indywidualizacji terapii

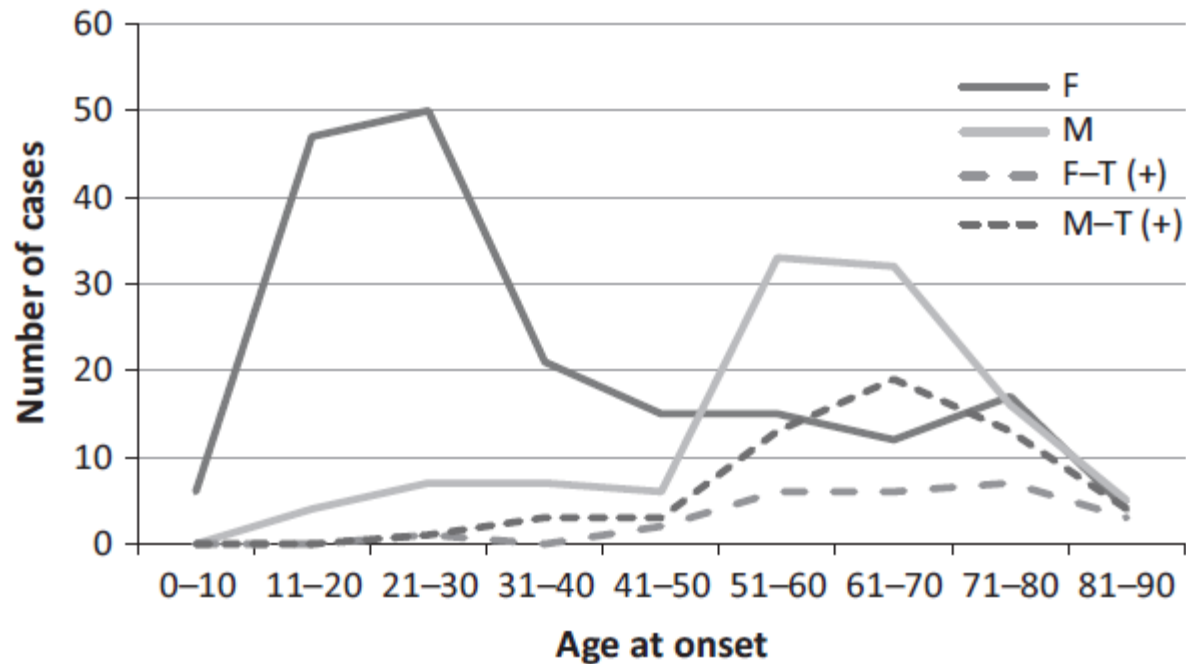
# Indywidualizacja terapii

- Do potrzeb funkcjonalnych pacjenta
- Do planów życiowych pacjenta
- Do wielochorobowości pacjenta
- Do możliwości finansowych pacjenta (płatnika)
  
- Do oczekiwanego początku działania i pułapu terapeutycznego leku
- Doświadczenia lekarza leczącego

# Miastenia

- Przewlekła choroba z autoagresji (85-90% AChRAB, ok. 2% MuSKAb)
- Zróżnicowany przebieg- zarówno w czasie, jak i między pacjentami
- Pełne spektrum wiekowe pacjentów – różne role życiowe, oczekiwania co do własnej sprawności, możliwości modyfikowania plany dnia/tygodnia)
- Przełom miasteniczny

# Wiek zachorowania



Grupa 295 pacjentów z MG

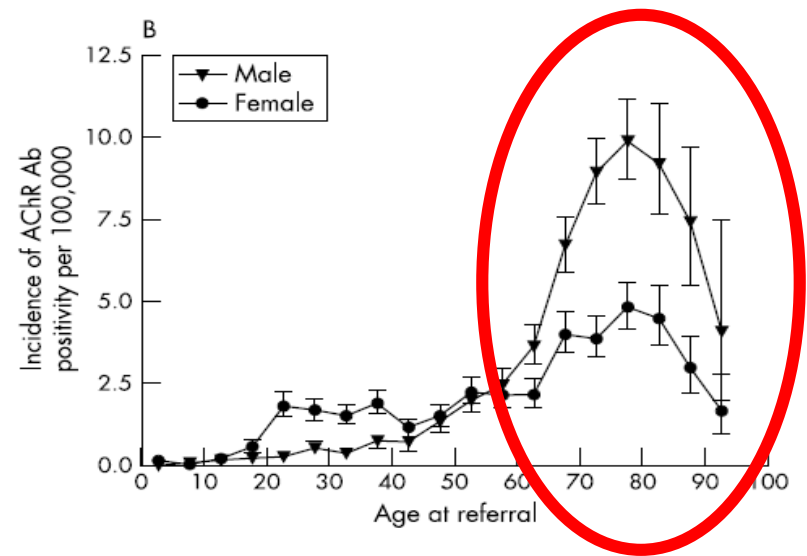
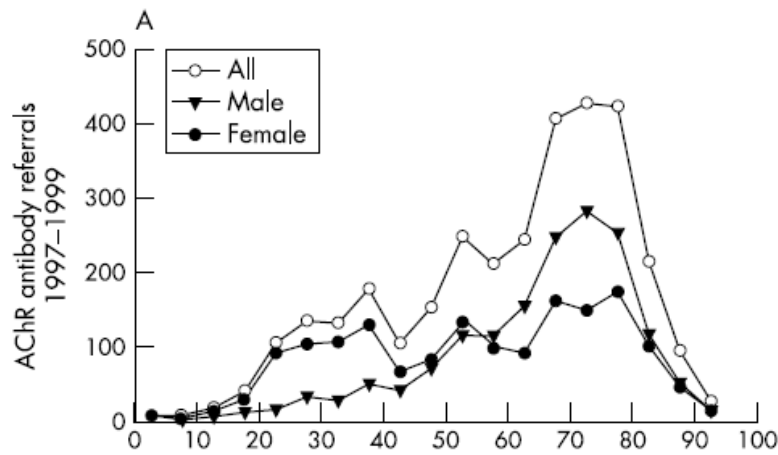
Szczudlik P et al. Acta Neurol Scand 2014

# Epidemiologia miastenii

Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people

A Vincent, L Clover, C Buckley, J Grimley Evans, P M Rothwell, and the UK Myasthenia Gravis Survey

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105-1108



# MG: naturalny przebieg choroby

- objawy oczne uogólniają się u 40-50% pacjentów; uogólnienie zwykle w ciągu pierwszych 2 lat choroby
- samoistna remisja w pierwszym roku choroby 12-21% pacjentów (Oosterhuis 1989)
- okres aktywnej choroby (narastania objawów) 3-7 lat (Oosterhuis 1989, Grob i wsp. 1999, 2008)



# MG: naturalny przebieg choroby

- objawy oczne uogólniają się u 40-50% pacjentów; uogólnienie zwykle w ciągu pierwszych 2 lat choroby
- samoistna remisja w pierwszym roku choroby 12-21% pacjentów (Oosterhuis 1989)
- okres aktywnej choroby (narastania objawów) 3-7 lat (Oosterhuis 1989, Grob i wsp. 1999, 2008)

# Sposoby leczenia

- Objawowe: Mestinon<sup>®</sup>/Mytelase<sup>®</sup>
- Tymektomia (udowodniona skuteczność *NEJM 2016*)
- Immunosupresja
- Leczenie nefarmakologiczne miastonii ocznej
- Zwykle kombinacja w/w

# Kiedy leczenie immunosupresyjne

- Jeśli samo leczenie objawowe (Mestinon<sup>®</sup>/Mytelase<sup>®</sup>) nie wystarcza do dobrego i bezpiecznego funkcjonowania pacjenta
- Czy pacjent przyjmuje lek w optymalny sposób: dawka, odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami, tolerancja leku (UWAGA na MuSK-MG!)

# Kiedy zaczynać leczenie immunosupresyjne

- Gdy leki objawowe nie zapewniają dobrego funkcjonowania:
  - Uciążliwe objawy oczne
  - Dowolne objawy (np. kończynowe) uniemożliwiające akceptowalnego poziomu aktywności
- Gdy objawy zagrażają życiu:
  - Objawy opuszkowe z krztuszeniem się, duszność
  - Przełom miasteniczny

# Jak prowadzić

- Konsekwentnie i we współpracy z pacjentem:
  - Odpowiedni czas trwania terapii, do uzyskania skuteczności leku
  - Monitorowanie terapii
  - Kontakt z lekarzem leczącym
  - Informacja o objawach niepożądanych
  - Informacja co pacjent może zmodyfikować samodzielnie
  - Leku nie może zbraknąć

# Leczenie farmakologiczne MG

<b>Lek</b>	<b>Początek działania</b>	<b>Uzyskanie maksymalnego efektu</b>
<b>Azatiopryna 2-3 mg/kg mc</b>	6-12 miesięcy	12-24 miesięcy
<b>Cyklosporyna pod kontrolą stężenia</b>	4-6 miesięcy	8-12 miesięcy
<b>Plazmafereza</b>	1-7 dni	1-3 tygodni
<b>IVIg</b>	7-14 dni	1-3 tygodni
<b>Tymektomia</b>	1-10 lat (?)	1-10 lat

# Prednizon

- Pierwsza linia immunosupresji
- Dawka maksymalna 1-1,5 mg/kg mc
- Stopniowe zwiększanie (+5 mg/tydz) i stopniowa powolna redukcja dawki (o 5 do 10 mg/co 3-4 tyg)
- Można podawać co drugi dzień, jeśli pacjent toleruje taki schemat
- Profilaktyka osteoporozy, monitorowanie innych powikłań przewlekłej terapii

# Prednizon i co dalej...

- Kiedy dołączyć drugi lek immunosupresyjny?
  - Brak skuteczności
  - Przeciwwskazania do długotrwałej terapii glikokortykoidami
  - Działania niepożądane



# Azatiopryna

- Dawka skuteczna 2-3 mg/kg/mc, podtrzymująca 1-1,5 mg/kg mc
- Monitorowanie morfologii, Ast, Alt
- Wzrost ryzyka choroby nowotworowej wynosi:
  - 1,3 (95% CI, 0,4 - 4,0) jeśli leczenie krócej niż 5 lat,
  - 2,0 (95% CI, 0,4 - 9,1) jeśli leczenie 5 do 10 lat,
  - 4,4 (95% CI 0,9 - 20,9) jeśli leczenie ponad 10 lat

Confavreux C et al. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. Neurology 1996 ;46(6):1607-12.

- Azatiopryna + prednizon skuteczne u 80-90% pacjentów z MG (Palace J et al. 1998, Neurology)
- Dobry profil bezpieczeństwa
- Nasiloną reakcją o charakterze idiosynkrazji b. rzadka (1%)- najpierw 50 mg/dz, po kilku dniach można podać już pełną dawkę (Hohlfeld R et al. 1988, Neurology)

# Metotrexat

- 7,5-15 mg/tydz plus kwas foliowy 5-15 mg doustnie dobę później
- MTX (17,5 mg/tydzień) u 24 pacjentów z uogólnioną MG vs. AZA (2,5 mg/dz/kg mc) równa skuteczność w redukcji dawki glikokortykoidów w ciągu 2 lat (Heckmann JM et al. 2011, BMC Neurol)
- Korzystny u osób starszych, leczonych wieloma lekami z innych powodów – mało interakcji (Hilton-Jones D, 2007. Pract Neurol)

# Cyklofosfamid

- Bardzo skuteczny, ze względu na profil bezpieczeństwa „trzecia linia”
- Pulsy, immunoablacja

Lub

- Doustnie 50-100 mg/dz, przewlekle 10/10 lub 10/20

# Jak odstawiać

- Glikokortykoidy – zawsze stopniowo
- Inne leki immunosupresyjne – można przerwać kurację z dnia na dzień
- Kiedy:
  - jeśli b. dobry stan neurologiczny
  - Jeśli działania niepożądane
  - Jeśli planowana ciąża (ale glikokortykoidy bezpieczne)

- Pełna remisja u ok. 50% pacjentów
- Pozostali wymagają przewlekłego leczenia lekiem objawowym lub najniższą skuteczną dawką leku (leków) immunosupresyjnych
- Czasem dawka prednizonu 5 mg co II dzień zapewnia remisję, a jej odstawienie daje nawrót objawów

## International consensus guidance for management of myasthenia gravis

Executive summary

OPEN 

- Once patients achieve treatment goals, the corticosteroid dose should be gradually tapered. In many patients, continuing a low dose of corticosteroids long-term can help to maintain the treatment goal.
- For nonsteroidal IS agents, once treatment goals have been achieved and maintained for 6 months to 2 years, the IS dose should be tapered slowly to the minimal effective amount. Dosage adjustments should be made no more frequently than every 3–6 months

## International consensus guidance for management of myasthenia gravis

Executive summary

OPEN 

- Tapering of IS drugs is associated with risk of relapse, which may necessitate upward adjustments in dose.
- The risk of relapse is higher in patients who are symptomatic, or after rapid taper.
- It is usually necessary to maintain some immunosuppression for many years, sometimes for life.



## International consensus guidance for management of myasthenia gravis

Executive summary

OPEN 

- Tapering of IS drugs is associated with risk of relapse, which may necessitate upward adjustments in dose.
- The risk of relapse is higher in patients who are symptomatic, or after rapid taper.
- **It is usually necessary to maintain some immunosuppression for many years, sometimes for life.**

# Kiedy zaczynać, jak prowadzić i kiedy kończyć leczenie immunosupresyjne w miastenii

- Czasem bezpieczeństwo chorego wymaga prowadzenia leczenia immunosupresyjnego przez wiele lat, a nawet dożywotnio
- Nie należy dążyć za wszelką cenę do odstawienia leków immunosupresyjnych w MG