

Retningslinjer
for
Myastenibehandlingen i Danmark
2011

Forord

En arbejdsgruppe fra Dansk Neurologisk Selskab bestående af Henning Andersen, Flemming Bach, David Gaist, Klaus Hansen, Johannes Jakobsen, John Vissing har sammen med Asger Frost, Ole Gredal, Jes Rahbek fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind udarbejdet "Retningslinjer for Myastenibehandlingen i Danmark 2011".

Formål

Organisering af diagnostik og behandling af myasteni er ændret med Sundhedsstyrelsens nye specialevejledning for neurologi (2010). Som det anføres i specialeplanen, så skal der sikres tæt samarbejde, erfaringsudveksling og fælles kliniske retningslinjer for myasteni, grundet spredning af funktionen på landsplan. Det er denne rapport's formål at facilitere at disse mål nås.

Baggrund

Diagnostik og behandling af patienter med myasteni har været organiseret meget centralt i Østdanmark, på Rigshospitalet, mens organisationen har været mere decentral i Vestdanmark. Specialeplanen samler myastenibehandlingen på regionsniveau og på højt specialiseret niveau.

På regionsniveau behandles lette til moderate tilfælde af myasteni mens de øvrige behandles på højt specialiseret niveau. Lette til moderate tilfælde af myasteni defineres som patienter, hvor der er opnået tilfredsstillende behandlingsrespons indenfor ½ år med pyridostigmin og evt. ét andet immunosuppressivum.

Regionsfunktionerne varetages på de neurologiske afdelinger i Holstebro, Roskilde, Vejle og på universitetshospitalerne. Den højt specialiserede funktion for myasteni varetages på universitetshospitalerne i Odense, Aalborg, Aarhus og på Rigshospitalet, og neurorehabiliteringen af RehabiliteringsCenter for Muskelsvind i Aarhus og Hellerup.

Indholdsfortegnelse

Forord.....	2
Indholdsfortegnelse.....	3
1. Myasteniens epidemiologi	4
2. Klinisk præsentation og forløb ved myasteni.....	5
4. Medicinsk behandling af myasteni	13
5. Myasten krise.....	19
6. Tymektomi.....	22
7. Behandling med andre farmaka og anbefalinger ved operative indgreb	24
8. Forholdsregler ved fertilitet, graviditet, fødsel og amning ved myasteni.....	26
9. Ambulant kontrol af myasteni patienter	30
10 Neurorehabilitering og socialneurologi.....	32
English summary.....	34

1. Myasteniens epidemiologi

1.1 Forekomst, alder og kønsfordeling

Klinisk og laboratoriemæssigt er myastenia gravis en veldefineret tilstand. Det er derfor overraskende at incidens- og prævalenstillene har så stor variation. I epidemiologiske studier har forekomsten været stigende i perioden 1950 til 2007. Den årlige gennemsnitlige incidens pr. 1 mio. indbyggere er 5.3 (CI: 4.4 – 6.1) med en variation fra 1.7 til 21.3 (1,2). Stigningen gennem årene skyldes formentlig forbedret diagnostisk og epidemiologisk teknik. Prævalensen er godt 15 gange højere end incidensen. I Danmark viste tidligere studier en prævalens på godt 500 myastenikere i hele landet. Studier fra Østdanmark og for hele landet viser, at der er godt 1000 myastenikere i Danmark (3,4)

Sygdommen er sjælden hos børn. Modsat mange andre autoimmune sygdomme, som plejer at ramme kvinder i langt højere grad end mænd, så er myasteni næsten lige hyppig hos mænd og kvinder. Myasteni er 2-3 gange hyppigere hos kvinder i 20-40-års-alderen, hvorimod incidensen er højere hos mænd efter 55-års-alderen, med prævalenstop i 6. og 7. dekade. Der har været en stigning i forekomst af myasteni blandt ældre de seneste årtier. De fleste af disse patienter er mænd, og det er årsagen til at myasteni nu er næsten lige hyppig hos mænd og kvinder.

1.2 Andre autoimmune sygdomme

Patienter med autoimmune lidelser er generelt i øget risiko for at få andre autoimmune lidelser, og dette gælder også myastenipatienter. I en dansk undersøgelse lå frekvensen af anden autoimmun sygdom hos myastenipatienter på 14%. Alle former for autoimmune lidelser er beskrevet hos myastenipatienter, men de hyppigst forekommende er Hashimoto sygdom, polymyositis og reumatoid arthritis. Som ved andre autoimmune sygdomme, er der også en let øget risiko for myasteni hos familiemedlemmer og familiære tilfælde er sjældne.

Referencer

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J: A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology 2010;10:46
2. McGrogan A, Sueddon S, de Vries CS: The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. Neuroepidemiol 2010;34:171-83
3. Somnier FE, Keiding N, Paulson, OB: Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark: A Longitudinal and comprehensive population survey. Arch Neurol 1991;48:733-9
4. Eaton WW, Rose NR, Kalajdjian A, Pederson MG, Mortensen PB: Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. J. Autoim. 2007;29:1-9

2. Klinisk præsentation og forløb ved myasteni

2.1 Kliniske former

Myasteni præsenterer sig hos godt halvdelen af patienterne med okulære symptomer (ptose og diplopi). 85% af alle myastenikere har bulbære symptomer og udfald. Sjældnere (15%) rammer symptomerne ved debut isoleret ekstremiteter, halsekstension (drop-head) eller respirationsmusklerne. I løbet af det første år efter debut, bliver symptomerne typisk mere generaliserede, men en fraktion af patienterne (cirka 20%) vedbliver med udelukkende at have okulære symptomer. Man inddeler derfor patienterne i en okulær og en generaliseret form. Herudover kan myasteni optræde neonatalt, medikamentelt og som myasten krise (1,2).

For alle myasteniformer gælder at kardinalsymptomet er kraftnedsættelse, som forværres eller opstår ved gentagne kontraktioner, og som bedres igen efter hvile. Typisk er der også en døgnvariation, således at symptomer bliver forværret i løbet af dagen. I modsætning til de fleste andre neuromuskulære sygdomme, er reflekserne velbevarede ved myasteni. Det er hyppigt at symptomerne er asymmetriske og skiftende, specielt omkring øjne og ansigt. Ved generaliseret affektion rammes proksimale muskelgrupper langt hyppigere end distale. Cirka 30% af patienter med myasteni debuterende efter alder 50 år, har tymom.

2.2 Klinisk monitorering med standardiseret scoring

Kliniske MG klassifikationssystemer som "Osserman" og "Myastenia Gravis Foundation of America Post Intervention Status" er tidligere blevet brugt til klinisk monitorering og som effektparameter i behandlingsstudier. De er imidlertid ikke tilstrækkeligt følsomme til at registrere ændring i klinisk tilstand og derfor er der udviklet kliniske skalaer (rating scales), der kan registrere og graduere de væsentligste kliniske deficits og symptomer. I nyere kliniske studier er skalaernes sensitivitet og klinisk relevans analyseret, og på baggrund heraf har en international arbejdsgruppe for nyligt udviklet en kort og hurtigt udført klinisk skala, der medtager de bedste punkter fra tidligere udviklede skalaer (MG Composite) (3). MG Composite graderer de væsentligste deficits okulært, bulbært, respiratorisk samt i ekstremiteterne og kan udføres på mindre end 5 minutter. Skalaen er forventeligt et godt redskab ved monitorering, behandling og henvisning til anden instans.

2.3 Autoantistoffer og fænotype

Antistoffer mod acetylcholinreceptoren kan påvises hos 80-85% af personer med generaliseret myasteni, men kun hos 50% med okulær myasteni. Hos nogle patienter, specielt dem med thymomer, kan der påvises antistoffer, ikke blot mod acetylcholin-receptorerne, men også mod andre komponenter af muskelcellerne, men den patogenetiske betydning af disse antistoffer er usikker.

I en lille del af patienter som er acetylcholinreceptorantistof-negative, kan man påvise anti-MuSK (muscle-specific kinase) antistoffer. I Danmark er disse antistoffer påvist hos færre end 20 patienter. Fænotypen hos patienter med MuSK-antistoffer er sværere end hos dem med acetylcholinreceptorantistoffer. Patienter med MuSK-antistoffer er hyppigere yngre kvinder, har overvejende bulbære symptomer med karakteristisk tungeatrofi, oftere respirationspåvirkning, og med dårligere respons på medikamentel behandling.

Der er ingen signifikant klinisk forskel på patienter uden antistoffer og patienter med acetylcholinreceptorantistoffer.

MG Composite (oversat fra engelsk af arbejdsgruppen)

Dato : /

Ptose, ved blik opad
(lægeundersøgelse)

> 45 s	11-45 s	1-10 s	straks
Score: 0	1	2	3

Dobbeltsyn ved blik til siden (hø. el ve.)
(lægeundersøgelse)

> 45 s	11-45 s	1-10 s	straks
Score: 0	1	3	4

Øjenlukning
(lægeundersøgelse)

normal	let svaghed	moderat svaghed	svær svaghed
Score: 0	0	1	2

Talefunktion
(patient anamnese)

normal	intermit sløret/nasal tale	konstant sløret/nasal tale men forståelig	svært forståelig tale
Score: 0	2	4	6

Tyggefunktion
(patient anamnese)

normal	Udtrætning ved fast føde	Udtrætning ved blød føde	Nasalsonde/PEG sonde
Score: 0	2	4	6

Synkefunktion
(patient anamnese)

normal	sjældne episoder med hoste eller problemer med at synke	hyppige problemer med at synke føde hvilket f.eks medfører ændring af kosten	Nasalsonde/PEG sonde
Score: 0	2	5	6

Vejtrækning
(patient anamnese)

normal	kortåndet ved anstrengelse	kortåndet i hvile	respirator afhængig
Score: 0	2	4	9

Nakkeflexion eller extension (svageste)
(lægeundersøgelse)

normal	let svaghed	moderat svaghed (~ 50%)	svær svaghed
Score: 0	1	3	4

Skulder abduktion
(lægeundersøgelse)

normal	let svaghed	moderat svaghed (~ 50%)	svær svaghed
Score: 0	2	4	5

Hofte flexion
(lægeundersøgelse)

normal	let svaghed	moderat svaghed (~ 50%)	svær svaghed
Score: 0	2	4	5

SAMLET SCORE : _____

2.4 Forløb og prognose

Hos den enkelte patient er fluktuationer i den kliniske tilstand almindelig. Specielt let ramte patienter må ofte justere den medikamentelle behandling. Myasteni er som udgangspunkt en kronisk sygdom, hvor spontan remission kun sjældent ses. Hvis komplet remission sker, forekommer det hyppigst i de første år efter symptomdebut. Det nøjagtige antal patienter som opnår komplet remission kendes ikke, men ligger formentlig under 5%. Efter mange års myasteni er det en erfaring at patienter har et let faldende medicinbehov. Før medikamentelle behandlingsmuligheder blev tilgængelige, døde op mod en tredjedel af patienterne. Mortaliteten er i dag beskeden. I et opfølgingsstudie over 5 år af 1150 myastenipatienter, var mortaliteten 4%. Mortaliteten var direkte associeret med høj alder, kort sygehistorie med svær myasteni og thymom.

Mange patienter i antimyasten behandling har et funktionsniveau så de kan passe et erhvervsarbejde. Træthed og muskelsvækkelse medfører imidlertid, at der er behov for socialneurologiske foranstaltninger for at sikre arbejds- og familieliv.

Sufficient immunsuppressiv behandling fra sygdomsstarten har betydning for morbiditeten på lang sigt, og har utvivlsomt betydning for graden af symptomgeneralisering og forekomst af kronificering med stationær kraftnedsættelse. Stationær kraftnedsættelse skyldes antistof-medieret destruktion af acetylcholinreceptorerne. Receptorerne nydannes kontinuerligt, men over tid falder antallet af funktionsdygtige receptorer ved underbehandling. Det faldende antal receptorer betyder at sygdommen går fra at være en tilstand med reversibel muskeludtrætning til irreversibel kraftnedsættelse. Den nøjagtige betydning af behandlingsintensitet på fænotypen efter mange års sygdom er stadigvæk uafklaret.

- Den kliniske tilstand anbefales monitoreret med anvendelse af en kort struktureret klinisk undersøgelse (MG Composite) til opfølgning af den myastene tilstand og vurdering af behandlingseffekten.

Referencer

1. Ossermann KE, Genkins G: Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *MT Sinai J Med* 1971;38:347
2. Oosterhuis HJGH: The natural course of myasthenia gravis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121
3. Burn, TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB and the Muscle Study Group: Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: The MG composite. *Muscle Nerve* 2008;38:1553-62

3. Udredning af myasteni

Følgende diagnostiske undersøgelser anvendes i myastenidiagnostikken: Antistof test, neurofysiologiske tests og tensilontest (istesten omtales i samme afsnit).

3.1 Antistof test

3.1.1 Acetylkolinreceptorantistof (AChR-ab). Kvantitativ bestemmelse af AChR-ab koncentrationen i blod, hvor svaret afgives som en absolut værdi, men også kategorisk som positiv, tvivlsom positiv, eller negativ. Analysemetoderne til bestemmelse af AChR-ab varierer fra laboratorie til laboratorie, hvilket influerer på såvel den absolutte værdimåling som grænserne for førnævnte kategorisering af svaret. Resultaterne er derfor ikke altid sammenlignelige.

Den diagnostiske sensitivitet for AChR-ab varierer afhængigt af typen af myasteni. Ved generaliseret myasteni er den omkring 85%, hos patienter med thymom dvs paraneoplastisk MG 100% og ved okulær myasteni ca. 50% (1,2). Specificiteten er særdeles høj og nær 100% (3).

Et positivt AChR-ab svar hos en patient med symptomer og fund, som tyder på myasteni må anses for diagnostisk. AChR-ab negative patienter med klinisk mistanke om myasteni bør udredes med andre parakliniske test (se nedenstående). Dette gælder også patienter med tvivlsom positiv test for AChR-ab.

Hos den enkelte patient kan AChR antistofniveauet anvendes til monitorering af sygdomsaktiviteten, idet det stiger og falder afhængig af sygdomsaktiviteten eller som resultat af immunsupprimerende behandling. Antistofniveauet kan derimod ikke bruges til sammenligning patienter imellem. Antistofniveauet i sig selv forudsiger intet om myasteniens sværhedsgrad. Ekstremt sjældent kan AChR-ab testen være falsk positiv, hvilket kan ses ved amyotrofisk lateral sklerose, SLE, familiær disposition til myasteni mm. (4).

- Alle patienter, som udredes for myasteni skal have foretaget bestemmelse af antistoffer mod AChR idet 85% med generaliseret myasteni og 50% med den okulære form er seropositive, mens falsk positive tilfælde er sjældne.

3. 1.2 Muskel specifik tyrosin kinase receptor (MUSK) antistoffer og andre antistoffer. En ny opdagelse er, at en vis andel af AChR-ab seronegative myastenipatienter i stedet er MUSK-antistof seropositive (5). I de første undersøgelser, blev der rapporteret seropositivitet for MUSK hos op mod 70% af AChR-ab negative myastenipatienter. I Danmark er MUSK-positivitet sjælden (15% af AChR-ab negative). MUSK antistofprevalens udviser en geografisk nord-syd gradient i Europa med sjælden forekomst af MUSK på vores breddegrader (6). Anti MUSK testning bør udføres hos AChR-ab negative patienter med generaliseret myasteni.

- MUSK antistoffer som sjældent forekommer i Danmark bør bestemmes hos AChR-ab seronegative patienter med generaliseret myasteni eller begrænset behandlingsrespons

3. 1.3 *Måling af antistoffer mod andre muskel komponenter.* Måling af antistoffer mod muskel komponenter (tværstribet muskel, titin, ryanodin mm) anbefales ikke rutinemæssigt som led i udredning for myasteni. Anti-titin korrelerer til forekomst af thymom, men da alle patienter alligevel skal undersøges med CT af thorax er analysen overflødig.

3.1.4 *Måling af anti-calcium-kanal antistoffer (VGCC-ab).* Måling af VGCa-ab er differentialdiagnostisk relevant ved patienter, som har kliniske tegn på myasteni, men er antistofnegative (AChR-ab og MUSK). Fund af VGCa-Ab seropositivitet tyder på Lambert-Eatons syndrom.

3.2. Neurofysiologi

3.2.1 *Repetitiv nervestimulation.* Til repetitiv nervestimulation anvendes oftest nerverne n. accessorius, n. facialis eller n. muskulocutaneus med registrering af det fremkaldte aktionspotentiale (compound muscle action potential (CMAP)) i henholdsvis m. trapezius, facialis eller biceps brachii. Der anvendes repetitive stimuli med en frekvens på 2-3 hertz (Hz) og dekrementet udregnes, som det procentvise fald i CMAP amplituden ved typisk 4. stimulation sammenlignet med 1. stimulation. Ved et reproducerbart dekrement, som er større end 10-15% anses testen for positiv idet faldet tages som udtryk for "myasten udtrætning" af den neuromuskulære endeplade. Undersøgelsen kan suppleres med repetitiv nervestimulation efter tensilon, som ideelt skulle revertere dekrementet.

Sensitiviteten af repetitiv nervestimulation rapporteres at være ca. 75% ved generaliseret myasteni (7), mens den er under 20% ved okulær myasteni (8). Med baggrund i dette forhold bør patienter med ren okulær myasteni undersøges med single-fiber EMG (se nedenstående)(7). Inden neurofysiologisk testning er det vigtigt at der holdes pause med eventuel mestinonbehandling i mindst 12 timer, da behandlingen ellers kan give et falsk negativt resultat.

Specificiteten af repetitiv-nervestimulation ved myasteni er ringe belyst, men det er vigtigt at holde sig for øje, at testen kan være falsk positiv ved visse neurogene sygdomme, såsom amyotrofisk lateral sklerose (ALS), Guillain Barrés syndrom, Miller Fishers syndrom mm. I en opgørelse af 192 patienter med ALS vurderet ved repetitiv nervestimulation fandtes forøget dekrement hos 29% af patienterne(9).

3.2.2 *Single-fiber EMG (SF-EMG).* SF-EMG er en teknisk krævende undersøgelse, hvor der bestemmes aktionspotentialer fra enkeltmuskelfibre, der indgår i samme motoriske enhed og innerveres af samme nervefiber. Ved aktivering vil reaktionen fra de enkelte muskelfibre optræde med en minimal tidsforsinkelse fibrene imellem ("jitter"). Forøget jitter i mere end 10% af de undersøgte fiberpar tolkes som en abnorm SF-EMG og tages som udtryk for neuromuskulær transmissionsdefekt.

- Repetitiv nerveledning anvendes fortrinsvis ved klinisk mistanke om generaliseret myasteni.
- Single-fiber EMG anvendes fortrinsvis ved antistofnegativitet og klinisk mistanke om okulær myasteni, eller ved vedvarende klinisk mistanke om generaliseret myasteni og negativ repetitiv nervestimulationstest.

3.3 Tensilontest og istest.

3.3.1 Tensilontest. Tensilon (edrophonium) er en hurtigvirkende acetylcholinesterase-hæmmer til intravenøs brug. Ved tensilontesten indgives først en testdosis på 2 mg, sidenhen yderligere 8 mg, mens man iagttager responset i form af en hurtigt indtrædende og forbigående bedring af den myastene svækkelse. Det er værd at understrege at tensilontesten kun kan gennemføres hvis der er en objektiviserbar specifik muskelsvaghed som f.eks. ptose, okulærpaparese, dysartri eller head drop. Man kan vælge at udføre testen dobbeltblindt med isotonisk NaCl som kontrol. I det eneste publicerede studie af den diagnostiske præcision ved tensilontest rapporteredes en sensitivitet/specificitet på henholdsvis 92%/97% ved okulær myasteni og 88%/97% ved generaliseret myasteni (10).

Tensilonindgift kan i sjældne tilfælde medføre bradykardi eller asystoli - især hos ældre og hos patienter med bradyarytmier. Testen bør derfor altid udføres under overvågning og med umiddelbar adgang til atropin. Normofrekvens forud for tensilontest bør sikres ved EKG.

- Effekten af tensilon-test (edrophonium) vurderes på tydeligt svækket funktion, gerne ptose eller oftalmoplegi.
- Tensilon kan medføre kolinerge bivirkninger, og testen bør undlades ved svær hjertesygdom eller kendt bradyarytmi.

3.3.2 Istest. Istesten udføres ved at sammenligne ptose før og efter placering af is over øjet i en engangshandske i ca. 2 minutter (4). Ved myasteni ses en forbigående bedring af ptosen efter afkøling. En systematisk gennemgang af 8 studier af istesten rapporterede et samlet estimat for sensitivitet/specificitet på 92%/97% ved okulær myasteni - en diagnostisk ydeevne som er blevet betvivlet. I praksis kan istesten være nyttig når man ikke ønsker at anvende edrophonium (Tensilon), f.eks pga kardielle forstyrrelser.

3.4. Anbefalet udredningsplan

3.4.1 AChR-ab seropositive patienter. Patienter som klinisk mistænkes for at lide af myasteni videreudredes paraklinisk. Måling af AChR-ab er det første skridt i den videre udredning. Hos patienter med en overbevisende klinik vil forekomst af AChR-ab være tilstrækkeligt til at stille diagnosen.

3.4.2 AChR-ab seronegative patienter. Patienter negative for AChR-ab foreslås videreudredt differentieret, afhængigt af hvilken type myasteni der er mistanke om; generaliseret eller okulær myasteni.

Ved mistanke om generaliseret myasteni bør videreudredning omfatte neurofysiologiske undersøgelser i form af repetitiv nervestimulation. Er denne test også negativ suppleres udredningen med SF-EMG og om nødvendigt tensilon-test.

Patienter med udelukkende okulære gener og fund bør neurofysiologisk udredes med SF-EMG, idet sensitiviteten ved repetitiv-nerveledning hos denne patientgruppe er lav. Ved negativ SF-EMG kan man gå videre med tensilon-test. Tensilon-test kan også anvendes *bedside* når situationen tilsiger det, oftest i akutte scenarier, hvor hurtig afklaring er kræ-

vet. Sådanne patienter bør tilbydes efterfølgende videreudredning med antistofmåling og neurofysiologiske undersøgelser som anført ovenfor.

- Antistof seropositive patienter med typisk klinik har myasteni
- Antistof seronegative patienter og patienter med tvivlsom positive antistoffer skal tilbydes elektrofysiologisk udredning og evt. tensilon-test.
- Når hurtig diagnose er påkrævet skal der udredes elektrofysiologisk og/eller med tensilontest og efterfølgende suppleres med antistofbestemmelse.

3.5. CT-thorax med henblik på thymus status

Alle patienter med myasteni bør tidligt i forløbet udredes med CT-thorax suppleret med kontrast, da ca. 10% af patienterne har et thymom (se afsnit om thymektomi). MR-skanning af thorax anvendes ikke rutinemæssigt til diagnosticering af thymom, men kan overvejes i særlige situationer, eksempelvis hos patienter som ikke tåler jodholdig kontrast, eller hvor gentagen stråleeksponering ved kontroller ønskes undgået. Man skal være opmærksom på at MR-modaliteten er dårlig til at fremstille lungeparenkym, hvilket især er en ulempe i situationer hvor ætiologien til en mediastinal tumor ikke er kendt (11). Thymusvæv kan vanskeligt skelnes fra fedtvæv på konventionelle MR-sekvenser, hvorfor der bør suppleres med fedt-suppresionssekvenser(11). Anvendes denne teknik anses CT og MR for ligeværdige.

Referencer

1. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duanne DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054-9.
2. Vincent A, Newsom-Davies J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 1246-52.
3. Somnier F. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 496-504.
4. Meriggioli M, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 627-38.
5. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-8.
6. Joong S. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009; 5: 53-64.
7. Meriggioli M, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475-90.

8. AAEM (American Association of Electrodiagnostic Medicine) Quality Assurance Committee. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single-fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1239-47.
9. Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve* 1994; 17: 747-54.
10. Nicholson GA, McLeod JG, Griffiths LR. Comparison of diagnostic tests in myasthenia gravis. *Clin Exp Neurol* 1983; 19: 45-9.
11. Marom E. Imaging thymoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S296-S303.

4. Medicinsk behandling af myasteni

Den medicinske indsats mod Myastenia Gravis inddeles traditionelt i tre kategorier, nemlig symptomatisk, immunmodulerende og immunsupprimerende behandling.

Symptomatisk behandling. Den immunologiske forstyrrelse kompenseres ved at øge koncentrationen af acetylkolin i synapsen med acetylkolinesterasehæmmere. Virkningen er hurtigt indsættende (timer) og behandlingen anvendes som langtidsbehandling og ved myasten forværring.

Immunmodulerende behandling. Behandling med plasmaudskiftning, immunadsorbition og immunglobulin påvirker immunresponset uden at supprimere antallet af lymfocytter og plasmaceller. Virkningen indtræder i løbet af dage og varer typisk nogle uger. Behandlingen anvendes ved myasten forværring og truende myasten krise.

Immunsupprimerende behandling. Stofferne i denne gruppe forårsager lymfopeni og virkningen indtræder først i løbet af få måneder. Immunsuppressiva er den foretrukne langtidsbehandling ved moderat til svær myasteni. Glukortikoider har en hurtigere virkning (uger), indtager virkningsmæssigt en mellemposition mellem den immunmodulerende og den immunsupprimerende behandling og kan pga. dosisafhængige bivirkninger (>15 mg/dgl.) kun anvendes i kortere perioder.

Alle myastenikere behandles initialt med pyridostigmin. Godt halvdelen får pyridostigmin i monoterapi, medens de øvrige har behov for supplerende immunosuppression. Immunosuppression foretages med et eller flere stoffer i kombination. Det er vigtigt med tidligt indsættende immunosuppressiv behandling for at undgå permanent komplementmedieret endepladedestruktion med atrofi og pareser. Kun hos ganske få myastenikere (ca. 5%) kan der ikke opnås et tilfredsstillende antimyastent respons med de almindelige immunsuppressiva. Hos en del af disse patienter er årsagen formentlig irreversibel receptorskade forårsaget af forsinket eller forsigtig behandling. For de ganske få behandlingsresistente myastenikere uden "fixed deficits" er der nye behandlingsmuligheder med biologiske lægemidler (f.eks. Rituximab).

4.1 Symptomatisk behandling

4.1.1. Acetylkolinesterasehæmmere. Disse stoffer er basisbehandlingen ved myastenia gravis. Stofferne er hurtigt virkende og blokerer acetylkolinesterasen, forlænger derved virkningen af acetylkolin og forbedrer transmissionen og øger dens sikkerhedsmargin.

Virkningen er symptomatisk og kan opnås ved alle typer af myastenia gravis.

Flere stoffer kan anvendes. Endroponium og neostigmin kan bruges intravenøst. Pyridostigmin gives peroralt og har en halveringstid på 3-4 timer. Pyridostigmin findes også som depotpræparat med en halveringstid på 4-6 timer. Dosis er varierende, afhængig af symptomernes sværhedsgrad. De mest almindelige bivirkninger er mavesmerter, diarré (muskarinerge) og muskeluro (nikotinerge), som alle er dosisafhængige.

Vi anbefaler af praktiske grunde udelukkende at anvende 60 mg tabl.. Startdosis er 60 mg x 3-5 dagl. Maksimumdosis er 120 mg x 5-6 dagl. evt. suppl. med 180 mg depotpræparat til natten. Hos ældre kan gives Atropin 0,25 mg x 3 for at undgå muskarinerge bivirkninger med diarré i optrappingsfasen. Atropindosis kan, afhængig af effekt, øges til 0,5 mg x 4-5. Undersøgelser af virkningen af acetylkolinesterasehæmmere sammenlignet med placebo foreligger ikke. Men pyridostigmin har været brugt i mere end 50 år og virkningen er sikker. Hvis der er behov for bedre effekt tidligt om morgenen kan der ved sengetid gives Mesti-

non i depotformulering (180 mg). Med disse doseringer er risikoen for kolinerig krise med muskelsvækkelse, øget slimsekretion, kvalme og bradykardi ubetydelig.

- Pyridostigmin gives i dosering 60-120 mg x 5-6 dagl. som basisbehandling
- Atropin 0,25-0,50 mg x 1-5 dagl. anvendes mod muskarinerge bivirkninger (diaré).

4.2 Immunmodulerende behandling

4.2.1 Plasmaudskiftning (PU) PU anvendes ved myasten eller truende myasten krise. Virkningen er hurtigt indsættende, typisk i løbet af 5 – 10 dage. PU sænker koncentrationen af antistofferne mod acetylkolin- og MUSK-receptoren og af komplementproteiner. Et non-randomiseret studie sammenlignede PU vs pyridostigmin og viste effekt på respirationsmål. De bedste studier har sammenlignet PU med IVIG (1).

Det kan med baggrund i klinisk erfaring anbefales at anvende PU ved truende myasten krise for at undgå intubering og respiratorbehandling. Der anvendes typisk udskiftning af 3 liter plasma ad gangen, 2 – 5 gange i løbet af 1-2 uger, ikke hyppigere end hver anden dag. Albumin anvendes som plasmaekspander.

Der er kasuistiske meddelelser om brug af PU som langvarig vedligeholdelsesbehandling, hvilket generelt ikke kan anbefales.

4.2.2 Intravenøs behandling med immunglobulin (IVIG). Virkningen af infusion af immunglobulin skyldes muligvis neutralisering af autoantistoffer, aktivering af komplement, modulation af cytokiner og blokering af adhæsionsmolekyler.

Et placebokontrolleret og randomiseret studie af 51 patienter med forværring af myasteni viser effekt af 2g/kg IVIG på muskelfunktion (2). Flere sammenlignende studier af IVIG og PU tyder på at behandlingerne er lige effektive, men i flere studier hævdes det at PU-virkningen sætter hurtigere ind (1).

Et Cochrane review fastslår at behandlingen er virkningsfuld ved myasten forværring, men at der ikke er data til støtte for brug af IVIG som langvarig vedligeholdelsesbehandling ved myasteni.

4.2.3 Glukokortikoider. Stofferne har antiinflammatorisk virkning med lymfopeni, neutrofil og hæmning af lymfocytmigrationen til følge. Den immunosuppressive virkning skyldes muligvis nedsat sekretion af cytokiner og andre immunmedierende signalmolekyler.

Steroider forårsager betydelige bivirkninger hvoraf de fleste er afhængige af dosis og behandlingsvarighed. De hyppigste bivirkninger er diabetes, arteriel hypertension, osteoporose, cushingoidt præg, vægtstigning, akne, depression, søvnløshed og øget forekomst af infektioner og mavesår. Steroider er hurtigt virkende (uger) og er velindicerede, hvor der skal opnås en hurtig behandlingseffekt. Steroider er ikke velegnede til langvarig vedligeholdelsesbehandling pga. bivirkninger.

Små randomiserede og placebo-kontrollerede undersøgelser i 1960'erne og 1970'erne kunne ikke demonstrere effekt af behandlingen. En undersøgelse fra 1998 viste effekt på muskel-score efter 2 uger. Et åbent studie af peroral Prednisolonbehandling versus højdosis intravenøs behandling med methylprednisolon viste at effekten af højdosisbehandling indtrådte hurtigere (3).

I forbindelse med start på immunosuppression med azathioprin eller methotrexat gives Prednisolon i doser på 0,50 mg-0,75 mg/kg i 2-3 mdr. efterfulgt af gradvis aftrækning til fuld seponering i løbet af yderligere 3-4 mdr. I Danmark anvendes steroider normalt kun som langtidsbehandling i mindre doser (<25 mg dgl.), typisk 7,5-15 mg dgl., specielt ved okulær myasteni. Behandlingen bør suppleres med kalk og vitamin D-tilskud. Patienterne skal henvises til DEXA scanning (knoglemineraltæthedsundersøgelse) med henblik på om yderligere osteoporose profylakse er nødvendig.

- I forbindelse med påbegyndelse af immunosuppressiv behandling med azathioprin eller methotrexat kan Prednisolon gives i doser på 0,5-0.75 mg/kg i 2-3 mdr. som bør søges aftrappet over de følgende 3-4 mdr.

4.3 Immunsupprimerende behandling

4.3.1 Azathioprin. Stoffet er en purin analog som blokerer syntesen af nukleinsyrer hvorved DNA og RNA syntesen hæmmes. Azathioprin virker først og fremmest på prolifererende lymfocytter og fremkalder B- og T-cellelymfopeni.

Enkelte patienter får akut idiosynkratisk reaktion på stoffet med ubehag, feber, gastrointestinale symptomer, kvalme og opkastninger. Reaktionen indtræder typisk efter den første dosis og medfører seponering af behandlingen. I nogle tilfælde skyldes reaktionen en defekt af thiopurin-methyltransferasen.

Stoffet har en reversibel og dosisafhængig virkning på knoglemarven med risiko for udvikling af anæmi, lymfopeni og trombocytopeni. Desuden giver azathioprin anledning til dosisafhængig og reversibel levertoksicitet. Derfor skal rødt og hvidt blodbillede, trombocytter, ALAT og LDH kontrolleres.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger til behandling med azathioprin er lav og stoffet tolereres godt af myastenikere. Azathioprin er derfor førstevalgspræparat ved behov for immunosuppression i Danmark, hvor stoffet har været brugt i betragteligt omfang siden 1980. En dobbeltblindet randomiseret undersøgelse af azathioprin kombineret med prednisolon versus prednisolon som monoterapi viste at azathioprin nedsætter behovet for prednisolon og at varigheden af den behandlingsinducerede remission forlænges (4).

Virkingen af stoffet på myastenien sætter langsomt ind typisk efter 3 mdr. med yderligere effekt over de næste 3-9 mdr.

- Azathioprin er førstevalgspræparat ved behov for immunosuppression ved myasteni i en dosis på 2-3 mg/kg

4.3.2 Methotrexat. Stoffet interfererer med nukleinsyresyntesen ligesom azathioprin.

Methotrexat hæmmer enzymet dihydrofolat-reduktase med nedsat purin- og pyrimidinsyntese til følge. Ligesom azathioprin hæmmer methotrexat proliferationen af B- og T-lymfocytter.

Bivirkningerne er knoglemarvsdepression og gastrointestinale gener. Langvarigt brug kan medføre lever- og lungefibrose.

Der er ingen randomiserede eller åbne studier om effekten af methotrexat hos myastenikere. Der er imidlertid stor erfaring med brug af stoffet til behandling af en række andre auto-

immune sygdomme. I mange guidelines anbefales brug af methotrexat til behandling af myasteni.

- Hos myastenikere som ikke tolererer behandling med azathioprin er methotrexat et alternativ i dosis 15-20 mg/uge.

4.3.3 Immunofilin-bindende stoffer. Ciclosporin og Tacrolimus udfører deres virkning ved en hæmning af T-celle proliferationen.

Begge stoffer kan give anledning til adskillige bivirkninger, specielt nefrotoksicitet med arteriel hypertension og hovedpine. Sensorisk neuropati ses og ciclosporin kan forårsage hyperurikæmi og diabetes. Alvorlig bivirkning er malignitet.

Små randomiserede undersøgelser har vist at begge stoffer er effektive. Ciclosporin har været sammenlignet både med placebo og prednisolon (5). Tacrolimus har været undersøgt i kombination med prednisolon versus prednisolon i monoterapi.

Ciclosporin og tacrolimus kan anvendes ved myasteni i situationer, hvor azathioprin ikke har tilstrækkelig effekt. Pga. nefrotoksiciteten anvendes små doser, typisk 1-2 mg/kg dagl. BT, s-creatinin og s-ciclosporin skal monitoreres løbende. Tacrolimus er muligvis mindre nefrotoksisk end ciclosporin.

- Ciclosporin i doser på 1 - 2 mg/kg dgl. eller Tacrolimus (0,1 mg/kg dagl.) kan anvendes til myastenikere som ikke har haft tilstrækkelig effekt af behandling med azathioprin eller methotrexat.

4.3.4 Mycofenolatmofetil. Metabolitten mycofenolsyre hæmmer inosinmonofosfatdehydrogenase som medvirker ved guanosin-nukleotidsyntesen. Den immunosuppressive virkning er en hæmning af B- og T-celleproliferationen.

Et randomiseret og dobbeltbundet studie fra 1993 viste terapeutisk effekt (6), men to efterfølgende studier (7) kunne ikke demonstrere nogen virkning.

Mycofenolatmofetil kan forsøges hos patienter, som ikke har haft tilstrækkelig effekt af azathioprin eller methotrexat. Dosis er 2 g dgl. Rødt og hvidt blodbillede skal kontrolleres pga. risiko for knoglemarvsdepression.

4.3.5 Cyclofosfamid. Stoffet bruges lejlighedsvist til behandlingsresistente autoimmune sygdomme. Cyclofosfamid blokerer DNA-syntesen og giver anledning til B- og T-celle depletering.

Bivirkningerne er knoglemarvsdepression, hæmragisk cystitis, alopeci og malignitet.

En enkelt mindre placebokontrolleret undersøgelse viste terapeutisk effekt af cyclofosfamid i kombination med prednisolon versus prednisolon i monoterapi. Men drop-out i begge grupper var stort, godt 50% (6).

Cyclofosfamid kan i særlige tilfælde anvendes ved behandlingsresistent myasteni, hvor azathioprin og ciclosporin har været forsøgt.

4.3.6 Rituximab. Rituximab (RTX) er et monoklonalt antistof mod CD-20 receptoren på præB-lymfocytter og B-lymfocytter. Der er i enkelte rapporter om RTX behandling ved MG i små forløbsserier med 4-10 patienter beskrevet effekt hos en del patienter med svær generaliseret MG hvor anden immunosuppressiv behandling har vist sig ineffektiv (prednison, IvIG, PE og 2-3 andre immunosuppressiva). Erfaringsgrundlaget er endnu meget beske-

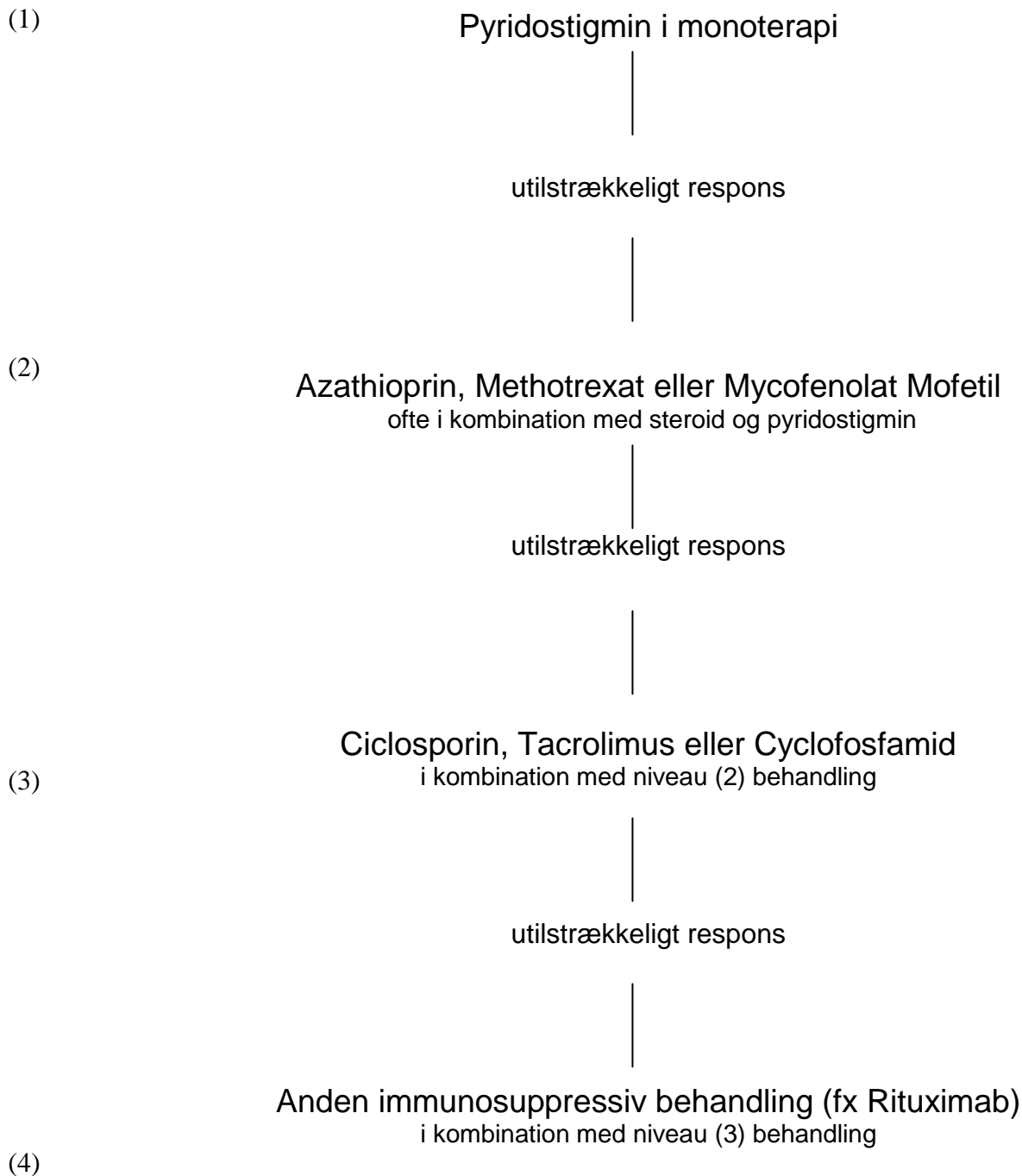
dent og opnået i små ukontrollerede studier (8). Behandlingen gives som en ugentlig intravenøs infusion (375 mg/m²) i 4 uger. Ofte gentages behandlingssessionen typisk med 6 måneders intervaller, men det er uafklaret hvilket behandlingsregime der skal anvendes ved langtidsbehandling. Effekten af RTX indtræder typisk efter 1-3 måneder.

- Rituximab kan anvendes ved svær generaliseret myasteni, hvor immunosuppressiv kombinationsbehandling ikke har tilstrækkelig effekt, som 4 intravenøse infusioner i en dosis på 375 mg/m², givet over 1 uge. Behandlingen kan gentages.

Referencer

1. Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4:CD002275
2. Zinman L, Ng E, Bril V: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. Neurologys 2007;68:837-41
3. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV et al.: Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2:CD002828
4. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B: A randomised double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology 1998;50:1778-83
5. Tindall RS, Philips JT, Rollins JA et al.: A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993;681:539-51
6. Hart IK, Sathasivam S, Shashar T: Immunosuppressive agents for myasthenia gravis Cochrane Database Syst Rev 2007; 4:CD005224
7. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al.: An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology 2008;71:400-4006
8. Back WS, Bashey A, Shean GL: Completer emission induced by Rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:771

Flow chart for iværksættelse af vedligeholdelsesbehandling mod myastenia gravis



I henhold til specialeplanens anbefaling skal det tilstræbes, at sufficient vedligeholdelsesbehandling er opnået indenfor 1 år.

5. Myasten krise

Myasten krise defineres som akut opstået respiratorisk insufficiens med behov for mekanisk ventilation hos patienter med neuromuskulær svækkelse som følge af myasteni.

5.1 Klinik

Frem til 1960'erne var dødeligheden ved myasten krise (MK) 25-30 %. Mere effektiv behandling af den respiratoriske insufficiens medførte markant fald i dødeligheden til ca. 5 %. Risikofaktorer for død ved MK er høj alder og betydende komorbiditet (kardiopulmonal sygdom). Livstidsprævalensen af MK er i retrospektive studier angivet til 20-30 % men aktuelt dog sandsynligvis lavere set i lyset af en hurtigere iværksat og mere aggressiv behandling af MG end tidligere (1).

Recidivfrekvensen af MK er generelt ret lav, højest hos patienter med late-onset MG (> 50 år). Muligvis nedsættes risikoen for udvikling af MK ved at foretage tymektomi hos non-tymom patienter men det er endnu ikke endeligt afklaret (2).

MK udvikles typisk hos patienter med dårligt kontrolleret generaliseret og bulbær MG og udløses hyppigst af en infektion (pneumoni (aspiration), urinvejsinfektion eller sepsis) (1). Andre udløsende årsager er medicin med hæmmende virkning på den neuromuskulære transmission, kirurgisk indgreb, opstart af steroidbehandling og graviditet. MK udvikles ofte indenfor de første par år efter diagnosen er stillet men kan ses i alle faser af sygdommen. Såvel udviklingen af MK som behandling heraf er uafhængigt af antistofstatus. MK udviklet af overdosering med acetylkolinesterasehæmmere (kolinerg krise) er beskrevet men vurderes at være meget sjælden.

- Aggressiv antimyasten behandling skal iværksættes tidligt i sygdomsforløbet for at reducere risikoen for myasten krise

5.2 Monitorering

Tæt monitorering og behandling af patienter med akut forværring der har svær generaliseret eller bulbær MG er afgørende for at hindre udvikling af MK. Ved akut svær forværring vil tilstanden kræve akut indlæggelse og hurtig udredning med klinisk undersøgelse, rtg af thorax, urinundersøgelse, blodtrykninger, ekkokardiografi ved hjertemislyd etc. I øvrigt foretages kritisk gennemgang af given medicin og præparater der kan hæmme den neuromuskulære transmission. Det bør altid afklares om en pludselig forværring af den respiratoriske funktion hos en patient med MG kunne være forårsaget af lungeemboli, AMI eller akut hjerteinsufficiens.

Monitorering af en patient med truende MK inkluderer udover almindelig klinisk observation bestemmelse af lungekapaciteten (forceret vital kapacitet) og arterielle blodgasanalyser. FVC under 25-30 ml/kg angiver kritisk niveau og værdier lavere end 15 ml/kg vil normalt kræve intubering. Det er ikke tilstrækkeligt udelukkende at monitorere pO₂ og/eller O₂ saturationen, idet pludselig stigning i pCO₂ bedre indikerer respiratorisk insufficiens og medfører behov for prompte behandling med intubering og mekanisk ventilation. Patienterne bør kontinuerligt EKG monitoreres.

- Patienter med truende myasten krise skal monitoreres tæt med bestemmelse af lungekapacitet (forceret vitalkapacitet), arterielle blodgasanalyser og ekg

5.3 Behandling

5.3.1 Ventilation. Den helt akutte behandling af MK består af intubation og mekanisk ventilation. Patienter med begyndende respiratorisk insufficiens uden hyperkapni kan muligvis behandles med non-invasiv ventilation. I en retrospektiv opgørelse er det fundet at BiPAP behandling hos nogle patienter med MK medførte at man kunne undgå intubation (3). Den eneste risikofaktor for at BiPAP ikke var tilstrækkelig behandling for MK var $pCO_2 > 45$ mm Hg. Risikoen for langvarigt behov for mekanisk ventilation (> 7 dage) øges hvis patienten tidligere har haft MK, har atelektaser og pneumoni, har fået binyrebarkhormon iv samt tidligere er opereret for tymom. - Patienter med MK tilrådes tromboseprofylakse i form af lavdosis lavmolekylært heparin s.c.

5.3.2 Medikamentel behandling. Den akutte immunmodulerende behandling af MK består af intravenøs immunoglobulin (IvIG) og plasmaferese/immunoabsorption. De to behandlingsformer vurderes lige effektive (4). Muligvis har plasmaferese en lidt hurtigere indsættende effekt end IvIG men er til gengæld forbundet med hyppigere udvikling af komplikationer. Plasmaferese gives typisk 2-5 gange. IvIG gives i doseringen 2 g/kg fordelt på 2-5 dage. Det er uvist om kombinationsbehandling bestående af plasmaferese efterfulgt af IvIG har en større effekt end hver behandlingsform for sig. Kombinationsbehandling anvendes ofte hos patienter med svær MK.

Hvis der ikke allerede gives binyrebarkhormon, tilrådes prednisolon i en dosis på mindst 1 mg/kg eller øgning af dosis. Der er ikke enighed om præcis hvornår prednisolon skal opstartes i forløbet af MK. Hvis patienten ikke allerede får prednisolon og er inficeret afventes til infektionen er tilstrækkeligt behandlet. Flere foreslår at prednisolon administreres peroralt via nasogastrisk tube, idet intravenøs administration muligvis øger risikoen for udvikling af critical illness myoneuropati.

Mange tilråder at behandlingen med acetylkolinesterasehæmmer pauseres under MK på grund af de potentielle kardielle bivirkninger (vasospasmer), den øgede spytt- og mavesekretion der kan føre til aspiration samt for at undgå udvikling af kolinerg krise. Hvis det vælges at fortsætte behandlingen kan den gives intravenøst (neostigmin). Under alle omstændigheder er effekten ikke væsentlig for behandlingen af MK.

Hvis patienten er i behandling med andre immunosuppressive end steroid kan behandlingen hermed fortsætte. Ellers afventes opstart hermed indtil den akutte tilstand er kommet under kontrol og eventuel infektion er tilstrækkeligt behandlet idet effekten tidligst indtræder efter et par måneder.

- Akut behandling for myasten krise udføres kun i den højt specialiserede funktion med intubation og mekanisk ventilation, suppleret med plasmaferese og/eller intravenøs immunoglobulin samt prednisolon (mindst 1 mg/kg legemsvægt)

Referencer

1. Lacomis D: Myasthenic crisis. Neurocrit Case. 2005;3:189-94
2. Soleimani A, Moayyeri A, Akonddzadeh S, Sadatsafavi M, Tavakoli Shalmani H, Soltanzadeh A: Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. BMC Neurol 2004;11:4-12

3. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijedicks EF, Rabinstein AA: Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. Arch Neurol 2008;65:54-8
4. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchout C, Chastanq C: Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997;47:789-96

6. Tymektomi

Tymektomi, kirurgisk fjernelse af tymus kan foregå transsternalt, transscervicalt eller transthoracalt endoskopisk. Indgrebet er foretaget ved Myastenia Gravis (MG) siden 1939. Indikationen er enten konstateret tymom eller fremme af klinisk remission hos patienter uden tymom.

6.1 Tymom

Generelt forekommer tymom hos 10-20% af patienter med MG med stigende prævalens med alderen. Således findes tymom hos 24-38% af patienter med sent debuterende MG med størst forekomst i sjette og syvende dekade. 15% af patienter med tymom har MG (1).

Ved MG og billedmæssig mistanke om tymom, bør tymus fjernes kirurgisk, da der er risiko for lokal spredning. Indgrebet er ikke akut og bør foretages, når patienten er velkompenseret med stabil myasten tilstand. Kun meget høj alder eller dårlig almentilstand er kontraindikationer. Der er ikke pålideligt holdepunkt for forskelle i effekten af operation ved forskellige kirurgiske adgange.

6. 2. MG uden tymom

Ca. 70% af patienter med MG har lymfoid follikulær hyperplasi i tymus. Det formodes, at tymus hos patienter med MG inducerer dannelsen af acetylkolinreceptor antistoffer (AChR-ab), og det er vist, at celler fra tymus i patienter med MG kan inducere dannelse af AChR-ab og tab af AChR i mus (2).

Der pågår i øjeblikket et internationalt multicenterstudium, hvor 200 patienter med MG uden tymom randomiseres til tymektomi eller ingen operation med symptomkontrol og steroid-sparende effekt som primære effektmål. I litteraturen findes et stort antal rapporter om behandlingen, overvejende i form af ikke-randomiserede og mangelfuldt kontrollerede studier. Det seneste gennemgribende systematiske review er foretaget af "Quality Standards Subcommittee" under American Academy of Neurology publiceret i 2000 (3). Det konkluderedes, at tymektomerede patienter med MG har 1,6 gange større chance for at blive asymptomatiske og 1,7 gange større chance for at blive bedre. Ingen studier har fundet forværring som følge af tymektomi. Undergrupper med okulær myasteni og de mildeste grader af MG havde ikke gavn af operationen. Forfatterne rekommanderer på baggrund af studiet, at tymektomi ved MG uden tymom er en behandlingsmulighed (evidensklasse II). Det er uafklaret om tymektomi har effekt ved MG uden AChR-ab. Denne rekommandation støttes af EFNS task force i 2006 som en niveau B anbefaling (4). Et meget stort opfølgingsstudium med 662 patienter fandt, at patienter yngre end 40 år med mild MG og sygdomsvarighed mindre end 1 år havde bedst effekt (5).

- Tymektomi anbefales hos alle patienter med tymom, når de er klinisk stabile og myastent velkompenserede.
- Tymektomi anvendes ikke ved okulær MG eller mild generaliseret MG uden tymom
- Ved moderat eller svær generaliseret ACh-ab seropositiv MG uden tymom kan tymektomi overvejes, især hos yngre i de første år efter diagnosen og ved utilfredsstillende respons på immunsupprimerende behandling.

Referencer

1. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 1971;38:497-537.
2. Hohlfeld R, Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. Neurol Clin 1994;12:331-42.
3. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:7-15.
4. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol; 2006;7:893-902.
5. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 1989;3:504-9; discussion 510-1.

7. Behandling med andre farmaka og anbefalinger ved operative indgreb

7.1 Farmaka som kan forværre myastenia gravis

Den neuromuskulære transmission er ved myastenia gravis (MG) og Lambert Eaton myastent syndrom (LEMS) mindre tolerant overfor medikamina, som direkte eller indirekte påvirker præ- og postsynaptiske ionkanaler eller actylcholinesterasen. Talrige substanser kan interferere med den synaptiske transmission og derved forværre MG eller demaskere en latent forstyrrelse. Principielt bør man derfor være opmærksom på en evt symptomforværring ved enhver ny ordination. Velvidende at listen over farmaka i mange lærebøger og oversigter er meget mere omfattende er de vigtigste medikamina og stofgrupper anført i nedenstående tabel. I praksis har følgende stoffer den største betydning: muskelrelaksantia af curare-typen og nogle antibiotika (aminoglykosider, DNA-gyrasehæmmere (=flourquinoloner) og makrolider) foruden D-penicillamin og chloroquin. De sidste to præparater bruges i reumatologien (og chloroquin som malariabehandling og -forebyggelse) og bør ikke anvendes ved MG. De kan i sig selv udløse en autoimmun AChR-positiv MG, som er reversibel efter seponering (1).

I praksis afhænger risikoen for interaktionen for de fleste stoffer af, hvor velkompenseret patientens myasteni er. Problemet er størst ved den symptomatiske patient med generaliseret sygdom. Der skal således altid foretages en individuel afvejning, der tager hensyn til indikationen og den myastene tilstand. Er indikationen tvingende fx sepsis skal nødvendige antibiotika selvfølgelig anvendes under hensyntagen til, at en forværring kan indtræde. Dette kan kræve overflytning til et hospital, hvor der er neurologer med neuromuskulær ekspertise. I al almindelighed medfører frygten for at udløse en forværring af MG ofte til en restriktiv holdning, som fx ikke at tillade sovemedicin af benzodiazepin-gruppen til en velkompenseret MG patient, smertebehandling med morfin eller antibiotika ved infektion.

7.2 Operation og bedøvelse af patienter med MG

Generel anæstesi (GA) ved MG er i reglen uproblematisk, men kræver særlig agtpågivenhed. Selv velkompenserede MG patienter anbefales derfor henvist til et hospital med anæstesiologisk og neurologisk erfaring med neuromuskulære sygdomme.

7.2.1 Myastenitilstanden. For at undgå perioperative og især postoperative komplikationer (forlænget respiratorbehandling, hypoventilation, aspiration mm.) er det vigtigt forud for en operation i GA, f.eks. en tymektomi, at opnå en optimal medikamentel konditionering af patientens MG. Denne optimering kan evt. accelereres med en forudgående plasmaferese eller IVIG behandling.

7.2.2 Muskelrelaksantia. Anvendelse af muskelrelaksantia kan være problematisk. MG medfører en øget følsomhed for nondepolariserende stoffer (Nimbex, Esmeron, Mivacron) og dermed risiko for en forlænget virkningsvarighed. Initial dosis bør reduceres til 10-50%.

Depolariserende stoffer (Suxamethon) har en acetylcholinlignende virkningsmekanisme og har derfor ved MG a priori en nedsat effekt. Actylcholinesterasehæmmere som neostigmin og pyridostigmin forlænger derimod Suxamethon effekten uforudsigeligt - ofte i flere timer ("dual block"). Suxamethon bør derfor principielt ikke anvendes ved MG.

Tabel 1. Farmaka som kan forværre myastenia gravis (modificeret fra Meriggioli & Sander) (2)

<p>Farmakon som er kontraindiceret ved myasteni</p> <ul style="list-style-type: none"> • D-penicillamin
<p>Farmaka som hyppigt forværer den neuromuskulære transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuromuskulære blokkere: non depolariserende curarelignende: Nim-bex, Esmeron, Mivacron. • Øget følsomhed ved MG depolariserende blokker: Suxamethon – nedsat effekt ved MG; men øget effekt hvis patienten får mestinon • Botulinum toxin • Aminoglycosider: gentamycin, canamycin neomycin, streptomycin, tobramycin • Makrolider: erythromycin, azathromycin, roxythromycin • Flourquinoloner: ciprofloxacin, norfloxacin • Quinin, Chloroquin, procainamid • Interferon-alfa • Magnesium: salte til i.v. substitution el til behandling af eklampsi
<p>Farmaka som kan påvirke den neuromuskulære transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcium kanal blokkere • Beta-blokkere • Lithium • Jodholdig røntgen kontrast • Statiner

7.2.3 Pyridostigmin. Mestinon vil ofte forbigående være seponeret i forbindelse med operation i GA. Virkningen indtræder hurtig igen (1-2 timer) efter genoptagelse af behandlingen. Kan en patient postoperativt ikke tage per os mestinon kan man anvende i.v. mestinon eller neostigmin, hvor 60mg peroral mestinon ækvivalerer 2 mg mestinon i.v. eller 1 mg neostigmin i.v.

7.2.4 Lokalbedøvelse. Lokalanæstetika, nu til dags af amid-typen (Lidocain, Carbocain, Marcain), er uproblematisk ved MG.

Reference

1. Wittbrodt ET: Drugs and myasthenia gravis. An update. Arch Intern Med 1997;157:399-408
2. Meriggioli MN, Sanders DB: Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8:475-90

8. Forholdsregler ved fertilitet, graviditet, fødsel og amning ved myasteni

MG rammer mange yngre patienter, hvorfor det er nødvendigt med et indgående kendskab til

- myastenien indflydelse på graviditet, foster og fødsel
- den immunosuppressive behandlings konsekvens for fertilitet, antikonception, graviditet, teratogenicitet, , evt. abort og amning.

8.1 Graviditet og fødsel

Forløbet af MG under graviditet mht. opblussen eller bedring af sygdommen er uforudsigelig. Ca $\frac{1}{3}$ vil opleve en hvis forværring oftest i 1. trimester, men også efter fødslen. Det anbefales at patienterne forud for en planlagt graviditet dels drøfter de relevante aspekter og dels planlægger forløb, behandling og kontrol med den behandlende neurolog. Hyppigere kontrolbesøg i sidste trimester inklusive måling af ACR-ab koncentrationen bør sikre en optimering af behandling og tilstanden før fødslen. Ansvar for gravide MG patienter bør centraliseres ved henvisning til et hospital med en obstetrisk afdeling med særlig erfaring, hvor der er neurologer med neuromuskulær erfaring og et neonatalafsnit - i praksis RH, Århus og Odense Universitetshospital. Generelt er der hos mødre med MG ingen øget forekomst af spontan abort, præmaturitet, lav fødselsvægt. Men der er øget frekvens af perinatal spædbarnsdødelighed.

Der bør stiles mod en normal fødsel gerne i epiduralanæstesi for at mindske fysisk og emotionel stress. Sectio bør primært udføres på de vanlige obstetriske indikationer, og ikke pga. MG per se. Sectio kan dog være nødvendig ved betydende myasten dekomensation. Efter behov bør den gravides MG status optimeres i ugerne før fødslen ved steroid behandling, plasmaseparation eller IVIG.

MG patienter der udvikler præeklampsi og eklampsi bør ikke behandles med Mg-sulfat som interfererer med acetylcholinfrigørelse og dermed kan udløse udtalt forværring.

- Gravide med myasthenia gravis bør henvises til den højst specialiserede funktion

8.2 Neonatal MG

Under graviditeten vil moderens IgG inkl AChR antistoffer passere placenta og kan påvirke fosteret. Fordi fosterets AChR overvejende består af den føtale subunit er betydende krydsreaktion sjældent, men kan medføre nedsatte fosterbevægelser inkl. hydramnion. Ved mistanke om føtal hypokinesi bør fosterbevægelser monitoreres fx ved ultralyd. Ved termin ses neonatal MG hos 5-10 % af de nyfødte oftest mild og altid reversibel indenfor 3-4 uger. Neonatal MG viser sig i reglen 12-48 timer efter fødslen. Barnet kan være slapt, hypotont, med nedsat Moro-refleks, respiratorisk distress, svagt skrig, ptose og dysfagi. Behandling af den nyfødte vil omfatte neostigmin og sjældent plasmaferese. De seneste års konsekvente behandling med immunosuppressiva har generelt reduceret forekomsten af klinisk betydende neonatal MG. Der er ingen korrelation af det materielle AChR antistofniveau og risikoen for neonatal MG.

Ved neonatal MG bør barnet afhængig af symptomgraden ikke ammes, fordi modermælken indeholder AChR IgG, som vil kunne vedligeholde evt. forværre tilstanden.

8.3 Immunosuppressiv behandling: graviditet og amning

Rådgivning i forbindelse med graviditetsønske, fertilitet, svangerskab, fødsel og amning især mht. implikationer af den immunosuppressive vedligeholdelsesterapi er en hyppig og væsentlig opgave i et myasteni ambulatorium. Opgaven er kompleks og svær at overskue på grund af de talrige behandlingsmuligheder, patientens køn og om rådgivningen gives før eller efter konceptionen. For at lette overblikket og især patientrådgivningen er de forskellige situationer, spørgsmål og anbefalinger mht. fertilitet, antikonception, graviditet, teratogenicitet, abortrisiko, medicinsk indiceret abort og amning derfor resumeret i nedenstående tabel 2 (1,2,3,4)

Behandling med acetylcholinesterasehæmmere (mestinon, neostigmin) kan fortsætte under graviditeten og kan evt. gives intravenøst under fødslen.

Såfremt der er indikation for steroidbesparende immunosuppression ved MG vil imurelbehandling være første valg. Derfor er det af stor praktisk betydning at netop denne behandling er relativ risikofri mht. både fertilitet og teratogenicitet. Der er derfor i praksis ikke grund til at afbryde behandlingen forud for eller under graviditet.

Ifølge medicin.dk er der data for ca. 1.300 imurel-eksponerede gravide kvinder, men uklart hvor mange af disse i 1. trimester. De fleste data stammer fra nyretransplanterede patienter, som oftest har været i behandling med andre immunosuppressiva samtidigt. Hyppigheden af medfødte misdannelser synes svagt øget til ca. 4%. Der synes at være en overhyppighed af lav fødselsvægt og for tidlig fødsel. De relativt beskedne risici skal dog holdes op imod fordelene ved at vedligeholde en velkompenseret MG.

Laktation på imurel er ikke kontraindiceret vel vidende at det modsatte anbefales i medicin.dk og produktinformationen for azathioprin.

Planlægges cyklofosamid behandling bør nedfrysning (cryopreservation) af sæd eller ovariekilebiopsi overvejes. Kontakt herfor afdeling for vækst og reproduktion eller fertilitetsklinikken.

Referencer

1. Myasthenia Gravis: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, ISBN9783131324146; Georg Thieme Verlag Stuttgart
2. Eller : <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-087.htm>
3. Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. Expert Rev Neurother. 2008 Jun;8(6):979-88.
4. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. Eur J Neurol. 2007 Jan;14(1):38-43.
5. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. Eur J Neurol. 2004 Aug;11(8):559-62.

Tabel 2 Forholdsregler for kvinder i immunosuppressiv behandling

	Nedsat fertilitet	Teratogenicitet rådgivning før og efter koncep- tion	Graviditets test før opstart	Sikker anti- koncep- tion tilrådes	Abort risiko	Lakta- tion tilladt
Prednisolon	nej	nej	nej	nej	nej	ja
Imurel (azathioprin)	nej	(nej) i praksis ubety- dende risiko i praksis ingen kontraindikation	nej	nej	(↑)	ja
Cellcept (mycophenolat- mofetil)	nej	ja ++ der tilrådes 3 mdrs pause før konception. Er graviditet indtrådt tilrådes abort	+	+	↑↑↑	nej
Methotrexat	nej	ja + især i 6-8uge hvis dosis >10g/uge der tilrådes 3 mdrs pause før konception. er graviditet ind- trådt er der ikke indikation for abort	ja	ja	?	nej
Ciclosporin	nej	nej	nej	nej	nej	nej
Tacrolimus	nej	nej	nej	nej	nej	nej
Cyclofosfamid	ja evt varigt især ved kumuleret dosis > 6-10g +cryopreservation af ovariekilebiopsi ved højdosis eller behandling over 6 mdr	ja ++ der tilrådes 6 mdrs pause før konception. er graviditet ind- trådt tilrådes abort	ja	ja	↑↑	Nej

Tabel 3 Forholdsregler for mænd i immunosuppressiv behandling

	Nedsat fertilitet	Teratogenicitet rådgivning før og efter kon- ception
Prednisolon	nej	nej
Imurel (azathioprin)	ja forbigående nedsat	(nej) i praksis ubetydende risiko i praksis ingen kontraindikation
Cellcept (mycophenolatmofetil)	ja forbigående nedsat	(ja) der tilrådes 3 mdrs pause før konception. Skulle konception ske, er risiko for fosterskade formentlig meget lav
Methotrexat	ja forbigående nedsat	(ja) der tilrådes 3 mdrs pause før konception. Skulle konception ske, er risiko for fosterskade formentlig meget lav
Ciclosporin	nej	nej
Tacrolimus	nej	nej
Cyclofosfamid	ja evt varigt især ved kumuleret dosis > 6- 10g + cryopreservation af sæd	ja der tilrådes 6 mdrs pause før konception. er graviditet indtrådt skønnes der at være øget risiko for fosterskade. Erfaringen er sparsom.

9. Ambulant kontrol af myasteni patienter

Myasten krise eller forsinket genetablering af en medicinsk velkompenseret myasten tilstand er en særlig risiko ved sygdomsdebut, hvor tilstanden ofte progredierer over få mdr. Behandlingsstrategien ved myastenidebut er derfor hurtig afklaring af behov for immunosuppressiv behandling og monitorering af den kliniske tilstand: (1) I løbet af den første måned skal det afklares, om der er behov for immunosuppression og (2) indenfor det første halve år skal der være taget stilling til, om immunosuppressiv kombinationsbehandling skal iværksættes. (3) Der er derfor behov for hyppige kliniske kontroller det første halve år gerne af den samme erfarne specialist. (4) Senere bør patienten som et minimum ses 1 gang årligt:

- Der spørges til bivirkninger, interkurrente sygdomme og gøres medicinstatus også for de øvrige ikke MG relaterede farmaka. Patienterne skal være informeret om behandlingsrisici, faresignaler og evt. særlige forhold vedr. fertilitet og graviditet.
- Steroid behandlede patienter skal hver 2-3 mdr. evt. ved egen læge kontrolleres for BT og b-glukose. Alle skal have Calcichew + D3 profylakse, osteoporosegraden skal kontrolleres med DEXA scan min. hvert 2. år og der skal tages stilling til evt. bifosfonatbehandling (se i øvrigt under steroidbehandling).
- Patienter i behandling med imurel, cellcept eller MTX skal evt. via egen læge hver 3-4 måned have kontrolleret: Hgb, MCV, trombocytter, L+D, creatinin, Na, K, ALAT, LDH, alkalisk fosfatase og INR. Svaret skal hver gang vurderes af den ansvarlige læge. De første 3 mdr. skal blodprøver kontrolleres min. 1x mdl. Ved imurelbehandling indicerer en forhøjet MCV biologisk effekt.
- Patienter i behandling med ciclosporin eller tacrolimus skal min. hver 2. måned kontrolleres med: BT, se ciclosporin, tacrolimus, b-glucose, se-creatinin (evt. kreat.clearance ved mistanke om begyndende nyrepåvirkning), Na, K, Mg, Hgb, L+D, trombocytter, levertal inkl INR. Se-creatinin må maks. stige til 150% af udgangsværdien. De første 2 mdr. kontrol 2 x ugentlig derefter hver 1-2 måned. BT og blodprøvekontrol kan evt. ske hos egen læge men svar skal vurderes af den ansvarlige læge. Mhp. se-konc. m.m. se under ciclosporin og tacrolimus.
- Vaccinationer. Patienter i steroid el. imurel, cellcept eller MTX behandling må vaccineres med "levende svækket vaccine" fx mod influenza. Ved andre levende ikke svækkede vacciner bør man forespørge vaccinationsspecialist fx på Infektionsmedicinsk Afdeling eller Statens Seruminstitut.
- Graviditet og fødsel kræver særlige forholdsregler – se under dette afsnit.

- Kontrol af se-AchR antistof er ikke indiceret regelmæssigt, men bør gøres:
 - 6-12 mdr efter opstart af immunosuppressiv behandling
 - ved mistanke om terapivigt eller sygdomsprogression
 - før seponering af immunosuppression overvejes.
 - 3-6 mdr. efter seponering eller væsentlig ændring i den immunosuppressive behandling.

10 Neurorehabilitering og socialneurologi

Myasthenia Gravis er en sjælden sygdom, som kræver specialviden og specialbehandling. Ca. halvdelen af patienterne, der får diagnosen inden de fylder 50 år vil have behov for hjælp til og koordinering af socialneurologiske behandlingstiltag.

Det er vanskeligt at vurdere sygdommens sociale og jobmæssige konsekvenser - også nogle gange ved de initialt lette former af sygdommen, fordi sygdommen kan udvikle sig eller kan vise sig at være behandlingsresistent (1). Nogle med MG får således, selv om den medicinske behandling bliver optimeret, *en varigt nedsat funktionsevne*.

For at kunne bedømme behovet, og for at opnå det bedste rehabiliteringsforløb for de, som har behovet, er det afgørende med en *tidlig socialneurologisk indsats* med vurdering, rådgivning og koordinering af indsatsen på det socialneurologiske område.(2, 3, 4)

10.1 Socialneurologiske tiltag fra behandlende neurolog:

10.1.1 Henvisning til RehabiliteringsCenter for Muskelsvind (RCfM)- se specialevejledningen

- Hvem: alle patienter med sikker MG-diagnose tilbydes henvisning til RCfM .
- Henvisningstidspunktet: så tidligt som muligt efter påbegyndt behandling og gerne på diagnostetidspunktet.
- Indhold: kort oplæg samt *kopi af den neurologiske journal* og evt. statusattest vedlægges.

10.1.2 Statusattest og speciallægeerklæring fra behandlende neurolog – vigtige pkt. for sagsbehandleren i Jobcentret:

- Beskrivelse af om funktionsevnen er nedsat, f.eks. hvilken indflydelse har MG-trætheden og den svingende tilstand for pt.
- Er tilstanden *for alle væsentlige forhold* kronisk og varig, dvs om alle behandlingsmuligheder er udtømte eller er der fortsat behandlingsmuligheder, der *markant* kan forbedre tilstanden.
- Medfører MG-tilstanden aktuelle skånebehov? Hvilke?

10.1.3 Henvisning til vederlagsfri fysioterapi

- Til forebyggelse og behandling af følgetilstande som inaktivitetsatrofi, nedsat kondition og/eller overbelastning af svage muskler.

10.2 Neurorehabilitering og socialneurologisk behandling fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind:

10.2.1 RCfM's tilbud til MG-patienten

Behovsvurdering på baggrund af grundig socialneurologisk anamnese, herunder beskrivelse af:

- funktions- og arbejdssevne

- familiesituation
- evt. behov for boligændring, hjælpe- og transportmidler mv.

Rådgivning, vejledning og koordinering af indsatsen på ovenstående områder i forhold til MG-patientens helhedssituation, herunder stillingen til evt. tilbud om:

- Udfærdigelse af aftale- og rehabiliteringsplan
- Psykolog-samtale i forhold til coping-processer
- RCfM's deltagelse i tværfagligt lokalt møde med ex. Jobcenter, kommune mv.
- Tilbud om kursus i RCfM's regi mhp vidensformidling om MG og erfaringsudveksling med ligestillede.
- Orientering og tilbud fra patientforeningen, Muskelsvindfonden
- Løbende kontakt ved ændringer i tilstanden eller den sociale situation, dvs åbent forløb.

10.2.2 RCfM's tilbud til primær- og sekundærsektorerne

På baggrund af RCfM's beskrivelse fremsendes resume, aftale og rehabiliteringsplan til den neurologiske specialafdeling og samarbejdspartnere i sekundærsektoren, indeholdende ovenstående punkter.

- En rational og optimal medicinsk behandlingsplan med hyppige ambulante kontroller og justering af den medicinske behandling er en forudsætning for den socialneurologiske indsats. På forespørgsel fra Jobcenter eller kommunernes lægekonsulent er det væsentligt for den socialneurologiske indsats at tage stilling til, om der vil være en varig funktionsnedsættelse, og om de medicinske behandlingsmuligheder for alle væsentlige formål er hensigtsmæssigt udtømte.
- Det er en forudsætning for et vellykket rehabiliteringsforløb, at myastenipatienten med et muligt varigt nedsat funktionsniveau tilbydes, ikke blot en fysisk genoptræning, men at der fokuseres på en vifte af indsatsmuligheder, for såvel social deltagelse i familielivet, som fastholdelse på arbejdsmarkedet.

Referencer

1. Frost A (ed). Det myasteniske puslespil. Brikker til forståelse af sygdommen Myasthenia Gravis. Udgivet af Institut for Muskelsvind, 2001.
2. Greenwood R, et. al. (eds.): Neurological Rehabilitation (pp. 41-49). Psychology Press, East Sussex, UK. 1997.
3. Rehabiliteringsforum Danmark: Hvidbog om Rehabiliteringsbegrebet. Marselisborg-Centret, Århus. 2004.
- 4.
5. Raggi A et al. [Social support and self-efficacy in patients with Myasthenia Gravis: a common pathway towards positive health outcomes](#). *Neurol Sci.* 2010;31(2):231-5

English summary of recommendations

Clinical condition

- It is recommended that the myasthenic condition is monitored with MG Composite scores for follow-up and evaluation of therapeutic effects.

Diagnosis

- All patients evaluated for myasthenia gravis should be examined for the presence of serum antibodies against the acetylcholine receptor.
- Acetylcholin receptor antibody seronegative patients with generalized myasthenia gravis or a limited therapeutic response should be examined for the presence of MUSK-receptor serum antibodies.
- The decremental reaction to repetitive nerve stimulation can be studied in patients considered for generalized myasthenia gravis.
- Single-fiber EMG can be applied in antibody seronegative patients considered for ocular or generalized myasthenia gravis.
- The effect of the diagnostic edrophonium test should be evaluated for weak muscular performances, ptosis or ophtalmoplegia preferentially.
- (1) Antibody seropositive patients with typical clinical manifestations have myasthenia gravis.

(2) Antibody seronegative patients should be studied electrophysiologically and with the edrophonium test if necessary.

(3) In case of immediate need for diagnosis electrophysiological studies and the edrophonium test are recommended.

Pharmacotherapy

- Myasthenic patients in whom a satisfactory therapeutic response cannot be obtained within 6 months should be referred to a department with highly specialised functions for myasthenia gravis. (Recommendation from the Danish Health Board, 2010)
- Pyridostigmine is the primary anti-myasthenic treatment at a dosage of 60-120 mg, 5-6 times daily.
- Steroids are used in myasthenic crisis, in ocular myasthenia and to initiate therapy with other immuno-suppressants.

- Azathioprine at a daily dosage of 2-3 mg/kg bw is the primary immunosuppressant for maintenance therapy. Methotrexate is an alternative.
- Cyclosporine (1-2 mg daily/kg bw) or tacrolimus (0,1 mg daily/kg bw) can be applied in myasthenic patients with an insufficient therapeutic response to azathioprine or methotrexate.
- Rituximab (4 intravenous infusions of 375 mg/m² during 1 week) can be applied in severe generalized myasthenia gravis when treatment with other immunosuppressants have failed.

Myasthenic crisis

- Aggressive anti-myasthenic therapy should be initiated early to reduce the risk of development of myasthenic crisis.
- Patients with threatening myasthenic crisis should be referred to departments with highly specialized functions for myasthenia gravis where they are observed monitoring vital lung capacity, arterial blood gases and the ECG.
- Treatment of myasthenic crises includes acute tracheal intubation, mechanical ventilation, plasmapheresis and/or intravenous immunoglobulins and prednisolone at a dose of 1 mg/kg bw..

Thymectomy

- Thymectomy is recommended in patients with thymoma and in moderate to severe generalized myasthenia gravis when the therapeutic response is insufficient and the patient is at a younger age.

Pregnancy

- Pregnant patients should be referred to departments with highly specialized functions for myasthenia gravis.

Rehabilitation

- To maintain the individual, social and professional life-style of myasthenic patients, they should early be referred to Rehabilitation Center for Muscular Dystrophy for rehabilitation.
- An optimal and clearly defined medical treatment plan following the guidelines in the present report is a precondition for successful rehabilitation and collaboration with public and social authorities.