

Retningslinjer for myastenibehandlingen i Danmark 2017

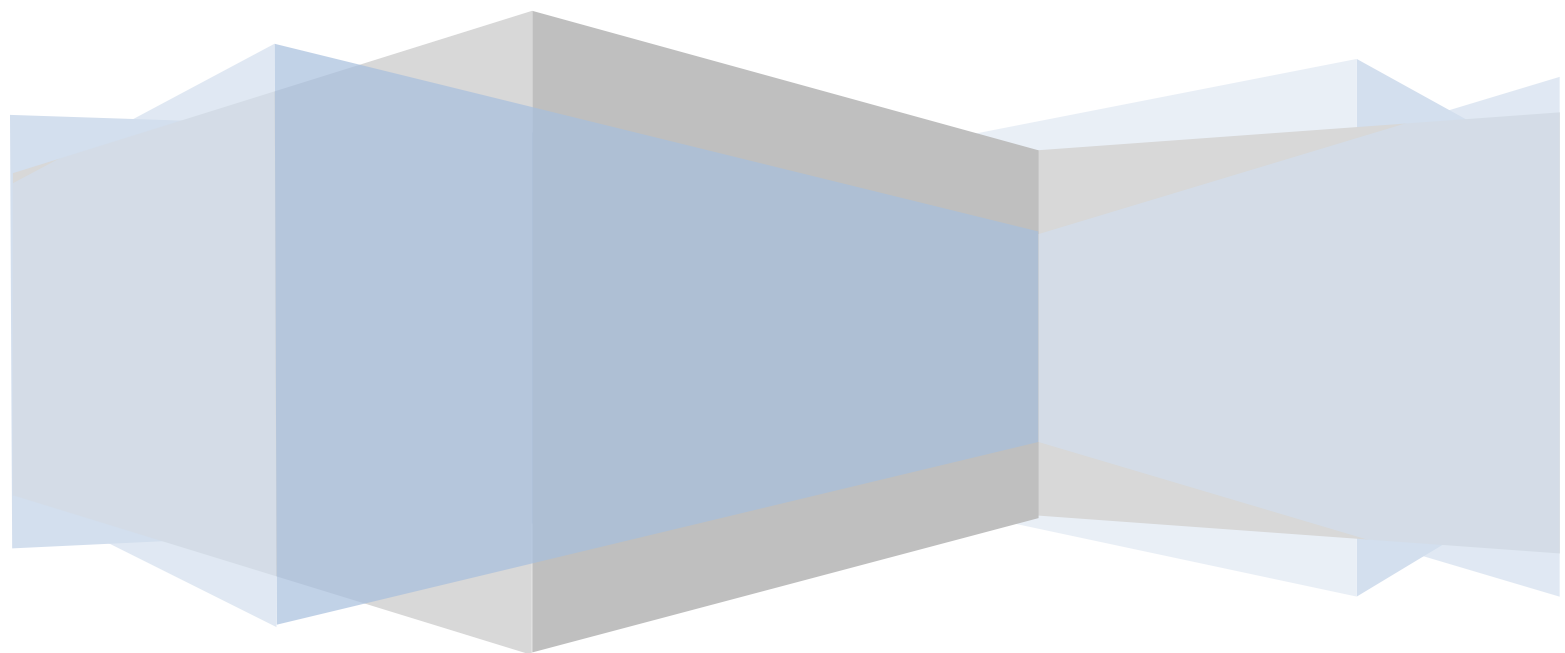
En arbejdsgruppe fra Dansk Neurologisk Selskab bestående af:

Henning Andersen
David Gaist
Klaus Hansen
Joan Lilja Sunnleyg Højgaard
John Vissing

har udarbejdet herværende dokument sammen med

Asger Frost
Jes Rahbek

begge fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind



Indholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| Indholdsfortegnelse | 2 |
| 1. Baggrund og formål..... | 3 |
| 2. Epidemiologiske forhold ved myastenia gravis..... | 4 |
| 3. Klinisk præsentation og forløb ved MG | 5 |
| 3.1 Kliniske former | 5 |
| 3.2 Klinisk monitorering med standardiseret scoring..... | 5 |
| 3.3 Autoantistoffer og fænotype | 5 |
| 4. Udredning af MG..... | 7 |
| 4.1 Antistoftest..... | 7 |
| 4.3 Edrophoniumtest ("Tensilonetest") og istest. | 9 |
| 4.4. Anbefalet udredningsplan..... | 9 |
| 4.5. CT-thorax med henblik på thymus status | 10 |
| 5. Medicinsk behandling | 12 |
| 5.1 Generelle betragtninger..... | 12 |
| 5.2 Gennemgang af specifikke medicinske behandlinger. | 13 |
| 5.3 Algoritme for vedligeholdelsesbehandling | 18 |
| 6. Myasten krise | 20 |
| 6.1 Klinik..... | 20 |
| 6.2 Monitorering..... | 20 |
| 6.3 Behandling | 21 |
| 7. Tymektomi | 23 |
| 7.1 Thymom | 23 |
| 7.2 MG uden thymom..... | 23 |
| 8. Behandling med andre farmaka og anbefalinger ved operative indgreb..... | 26 |
| 8.1 Farmaka som kan forværre myastenia gravis..... | 26 |
| 8.2 Operation og bedøvelse af patienter med MG..... | 26 |
| 9. Forholdsregler ved fertilitet, graviditet, fødsel og amning..... | 28 |
| 9.1 Graviditet og fødsel..... | 28 |
| 9.2 Neonatal MG..... | 28 |
| 9.3 Immunosuppressiv behandling: graviditet og amning | 29 |
| 10. Ambulant kontrol af MG patienter | 32 |
| 11. Forskning i myastenia gravis i Danmark..... | 35 |
| 12. Neurorehabilitering og socialneurologi | 37 |
| 12.1 Socialneurologiske tiltag fra behandlende neurolog:..... | 37 |
| 12.2 Neurorehabilitering og socialneurologisk behandling fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind: | 38 |

1. Baggrund og formål

Organiseringen af diagnostik og behandling af patienter med sygdommen myastenia gravis (MG) er ændret med Sundhedsstyrelsens nye specialevejledning for neurologi (2017). Som anført i specialeplanen, er regionsfunktionen for MG afskaffet, således at diagnostik og behandling nu alene er en selvstændig højt specialiseret funktion tre steder i landet (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital). Herudover foregår diagnostik og behandling på Aalborg Universitetshospital Nord i formaliseret samarbejde. Samtidigt tilsiger den nye specialeplan at vedligeholdelsesbehandling af stabile MG patienter kan foregå i formaliseret samarbejde med en af de tre højt specialiserede afdelinger på tre andre neurologiske afdelinger (Roskilde, Kolding og Holstebro). Som hidtil kan rehabiliteringscenter for muskelsvind i Århus og Høje-Tåstrup yde rehabiliteringshjælp og anden rådgivning efter henvisning fra behandlende hospitalsafdelinger. Det er denne retningslinjes formål at sikre optimal diagnostik og behandling af MG i Danmark.

2. Epidemiologiske forhold ved myastenia gravis

MG er en relativ sjælden autoimmun sygdom med en årlig incidensrate på 9,2 per mio. og en estimeret prævalens på 180 per mio. (1,2). Internationalt findes der dog betydelig variation i incidensrater og prævalenser, hvilket tilskrives genetiske og miljømæssige forhold samt forskel i de benyttede studiedesign (3,4).

Forekomsten af MG blandt mænd og kvinder er samlet set næsten ens, men sygdommen har et bimodalt forløb, hvor incidensraten i alderen 20-40 år er højst for kvinder (3:1), mens incidensraten i alderen 60-80 år er højst for mænd (2:1). Sygdommen er sjælden blandt børn (1). Tidligere var MG forbundet med en betydelig overdødelighed. Et nyligt dansk studie indikerer, at MG forsat er forbundet med en let øget dødelighed om end i mindre grad end tidligere beskrevet (mortalitets rate ratio; 1,41) (5). Årsagen til overdødeligheden er endnu ikke klarlagt til fulde, men komplikationer til MG, følger efter behandling og associerede sygdomme angives som mulige forklaringer (5).

MG er ligeledes associeret til en øget forekomst af andre autoimmune sygdomme, herunder thyroidea sygdom, systemisk lupus erythematosus og reumatoid arthritis (6). Det estimeres, at ca 15% af MG patienterne har en anden autoimmun sygdom end MG (6).

Referencer:

1. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. *Eur J Neurol.* 2013;20:309-14.
2. Eaton WW, Rose NR, Kalajdjian A, Pederson MG, Mortensen PB: Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J. Autoim.* 2007;29:1-9
3. Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, Dekker L, Heldal AT, Lipka AF, Popperud TH, Niks EH, Verschuuren JJ, Tallaksen CM. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe--Results from a Population-Based Study from Two Countries. *Neuroepidemiology.* 2015;44:221-31.
4. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J: A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology* 2010;10:46
5. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, Andersen H. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016 Jan;53(1):73-7
6. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2570-2581

3. Klinisk præsentation og forløb ved MG

3.1 Kliniske former

MG præsenterer sig hos ca. 85% med okulære symptomer (ptose og diplopi). Cirka halvdelen af alle patienter 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 ofte mere generaliserede, men cirka 25% af patienterne vedbliver med udelukkende at have okulære symptomer. Man inddeler derfor patienterne i (a) en okulær og (b) en generaliseret form (1,2). Herudover kan MG optræde neonatalt, medikamentelt og som myasten krise.

For alle former 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 symptomerne forværres i løbet af dagen. Det er hyppigt at symptomerne er asymmetriske og skiftende, specielt omkring øjne og ansigt. Ved generaliseret affektion rammes proksimale muskelgrupper langt hyppigere end distale. En del patienter har thymom ved diagnostidspunktet (se kapitel 6)

3.2 Klinisk monitorering med standardiseret scoring

Der er de senere år udviklet kliniske skalaer (rating scales), der kan registrere og graduere de væsentligste kliniske deficits og symptomer hos patienter med MG, således at sygdommens sværhedsgrad kan følges mere præcist og standardiseret ved kliniske kontroller og således at effekten bedre kan udmåles ved behandlingsforsøg. I nyere kliniske studier er skalaernes sensitivitet og kliniske relevans analyseret, og på baggrund heraf har en international arbejdsgruppe udviklet en kort og hurtigt udført klinisk skala, der medtager de mest relevante punkter fra tidligere udviklede skalaer (MG Composite) (3). Skalaen udmærker sig ved at kunne bruges i klinisk praksis fordi den i forhold til andre skalaer (MG-ADL, QMG) kan udføres på 5 minutter i forbindelse med kliniske kontroller. MG Composite graderer de væsentligste deficits okulært, bulbært, respiratorisk samt i ekstremiteterne. Skalaen er et godt redskab ved monitorering, behandling og som statusredskab ved henvisning til anden instans (for dansk version - se appendix).

3.3 Autoantistoffer og fænotype

Antistoffer mod acetylcholinreceptoren (*AChR-ab*) kan påvises hos 80-85% af personer med generaliseret MG, men kun hos 50% med okulær MG. 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.

Hos en lille del af patienterne som er AChR-ab negative, kan man påvise anti-MuSK (muscle-specific kinase) antistoffer. I Danmark er disse antistoffer indtil videre påvist hos færre end 20 patienter. Fænotypen hos patienter med MuSK-antistoffer er sværere end hos AChR-positive. Patienter med MuSK-antistoffer er hyppigere yngre kvinder, og de har overvejende bulbære symptomer med karakteristisk tungeatrofi, oftere respirationspåvirkning, og har dårligere effekt af

medikamentel behandling. MuSK positive patienter er altid anti AchR-ab negativ fraset helt enkelte beskrevne tilfælde der var positive for begge.

Patienter med lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) antistof er endnu ikke påvist i Danmark, men angives at udgøre 2-4% af alle patienter i sammenlignelige lande. Patienter med LRP4 antistoffer har oftest en mild fænotype. LRP4 antistof kan testes via Serum Institutet. Der er ingen signifikant klinisk forskel på patienter uden påviselige antistoffer og AChR-positive patienter. Hos nogle personer ses AChR antistoffer i årevis uden kliniske tegn på MG hvilket ikke kræver behandling.

4. Udredning af MG

Følgende diagnostiske undersøgelser anvendes i diagnostikken af MG: Antistoftest, neurofysiologiske tests og edrophoniumtest (tidligere kendt som "tensilontest"). I testen omtales i samme afsnit.

4.1 Antistoftest

4.1.1 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 mellem laboratorier, hvilket influerer både på den absolutte værdimåling og grænserne for førnævnte kategorisering af svaret. Resultaterne er derfor ikke altid sammenlignelige. Den diagnostiske sensitivitet for AChR-ab varierer afhængigt af typen af MG. Ved generaliseret MG er den omkring 85%, hos patienter med thymom dvs paraneoplastisk MG 100% og ved okulær MG 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 MG må anses for diagnostisk. AChR-ab negative patienter med klinisk mistanke om MG 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-ab niveauet anvendes til monitorering af sygdomsaktiviteten, idet det stiger og falder afhængig af sygdomsaktiviteten eller som resultat af den immunsupprimerende behandling. Det er dog vigtigt at understrege at vurdering af sygdomsaktiviteten primært baseres på en klinisk vurdering. Antistofniveauet kan ikke bruges til sammenligning patienter imellem. Antistofniveauet i sig selv forudsiger intet om sygdommens sværhedsgrad. Ekstremt sjældent kan AChR-ab testen være falsk positiv (4).

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

4.1.2 Muskel specifik tyrosin kinase receptor (MUSK) antistoffer og lipoprotein receptor-relateret protein 4 (LRP4) antistoffer. En vis andel af AChR-ab seronegative patienter er i stedet MUSK-antistof seropositive (5). I Danmark er MUSK-positivitet sjælden. Prævalensen af MUSK antistof positive udviser en stærk geografisk nord-syd gradient i Europa med sjælden forekomst af MUSK på vore breddegrader (6).

En ny opdagelse er, at nogle patienter med MG, som er seronegative for såvel AChR-ab og MUSK, er positive for antistoffer mod LRP4 (7,8) I nogle opgørelser angives prævalensen af LRP4 positivitet blandt patienter med MG at være ca. halvt så stor som prævalensen for MUSK-positive (9). Om det også forholder sig sådan i Danmark er på nuværende tidspunkt ukendt.

Anti-MUSK testning bør udføres hos AChR-ab negative patienter med generaliseret MG, mens anti-LRP4 tesning bør overvejes hos patienter med okulær eller generaliseret MG, som tester negative for såvel AChR-ab som MUSK antistoffer (dobbelts seronegative).

- MUSK antistoffer forekommer sjældent i Danmark men bør bestemmes hos AChR-ab seronegative patienter med generaliseret MG. Bestemmelse af LRP4 antistoffer, som er yderst sjældent forekommende i Danmark, bør overvejes hos dobbelt seronegative patienter med okulær eller generaliseret MG.

4.1.3 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 MG. Anti-titin korrelerer til forekomst af thymom, men da alle patienter alligevel skal undersøges med CT af thorax er analysen ikke nødvendig.

4.1.4 Måling af anti-calcium-kanal antistoffer (VGCC-ab). Måling af VGCC-ab er differentialdiagnostisk relevant ved patienter, som har kliniske tegn på MG, men er antistof-negative (AChR-ab, MUSK og LRP4). Fund af VGCC-ab seropositivitet tyder på Lambert-Eatons syndrom.

4.2. Neurofysiologi

4.2.1 Repetitiv nervestimulation. Til repetitiv nervestimulation anvendes oftest nerverne n. accesorius, n. facialis eller n. musculocutaneus med registrering af det fremkaldte aktionspotentiale (compound muscle action potential (CMAP)) i henholdsvis m. trapezius, m. facialis og m. biceps brachii. Der anvendes repetitive stimuli med en frekvens på 3 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 reverterer dekrementet.

Sensitiviteten af repetitiv nervestimulation rapporteres at være ca. 75% ved generaliseret MG (10), mens den er under 20% ved okulær MG (11). Med baggrund i dette forhold bør patienter med ren okulær MG undersøges med single-fiber EMG (se nedenstående) (9). Inden neurofysiologisk testning er det vigtigt at eventuel behandling med Mestinon® har været pauseret i mindst 12 timer, da behandlingen ellers kan give et falsk negativt resultat.

Specificiteten af repetitiv nervestimulation ved MG er ringe belyst, men det skal understreges 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 (12).

4.2.2 Single-fiber EMG (SF-EMG). SF-EMG er en teknisk krævende undersøgelse, hvor der bestemmes aktionspotentialer fra enkelt muskelfibre, 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 abnorm og tages som udtryk for en neuromuskulær transmissionsdefekt.

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

4.3 Edrophoniumtest ("Tensilontest") og istest.

4.3.1 Edrophoniumtest. Edrophonium (tidligere kendt som "Tensilon") er en hurtigvirkende acetylcholinesterasehæmmer til intravenøs brug. Ved Tensilontesten indgives først en testdosis på 2 mg, efterfulgt af yderligere 8 mg, medens 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, oftalmoplegi, 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 MG og 88%/97% ved generaliseret MG (13).

Indgift af edrophonium 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. Normofre-kvens forud for tensilontest bør sikres ved EKG.

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

4.3.2 Istest. Istesten udføres ved at sammenligne ptose før og efter placering af is over øjet i en engangshandske i ca. 2 minutter (4). Ved MG 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 MG - en diagnostisk ydeevne som er blevet betvivlet. I praksis kan istesten være nyttig når man ikke ønsker at anvende edrophonium (Tensilon), f.eks. ved kardielle forstyrrelser.

4.4. Anbefalet udredningsplan

4.4.1 Seropositive patienter. Patienter som klinisk mistænkes for at have MG videre udredes paraklinisk. Måling af AChR-ab er det første skridt i den videre udredning. Patienter som er seronegative for AChR-ab bør have foretaget bestemmelse af MUSK antistoffer. Er disse antistoffer også negative, bør LRP4 antistoffer bestemmes. Hos patienter med en overbevisende klinik vil forekomst af AChR-ab være tilstrækkeligt til at stille diagnosen. For MUSK og LRP4 antistoffer, bør vurderingen af hvorvidt antistofpositivitet er tilstrækkelig til at stille diagnosen overlades til en specialist med betydelig erfaring med MG.

4.4.2 Seronegative patienter. Patienter negative for AChR-ab foreslås videreudredt differentieret, afhængigt af hvilken type MG der er mistanke om; (a) generaliseret eller (b) okulær MG. Ved mistanke om generaliseret MG bør den videre udredning 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 nervestimulation hos denne patientgruppe er lav. Ved negativ SF-EMG kan man gå videre med Tensilon-test. Tensilon-testen kan også anvendes "bedside" når situationen tilsiger det, oftest i akutte scenarier, hvor hurtig afklaring er krævet. Sådanne patienter bør endvidere tilbydes videre udredning med antistofmåling og neurofysiologiske undersøgelser som anført ovenfor.

- AChR-ab seropositive patienter med typisk klinik har MG
- Patienter som er seropositive for andre antistoffer (MUSK, LRP4) bør få stillet diagnosen MG ved specialist, som kan bedømme om der er brug for yderligere parakliniske undersøgelser.
- Antistof seronegative patienter og patienter med tvivlsomt positive antistoffer skal tilbydes elektrofysiologisk udredning og evt. Tensilontest.
- Når hurtig diagnose er påkrævet skal patienten udredes elektrofysiologisk og/eller med Tensilontest og efterfølgende suppleres med antistofbestemmelse.

4.5. CT-thorax med henblik på thymus status

Alle patienter med MG 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 (14). Thymusvæv kan vanskeligt skelnes fra fedtvæv på konventionelle MR-sekvenser, hvorfor der bør suppleres med fedt-suppressionssekvenser (13). 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. Merrigioli 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. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69: 418-22.
8. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69: 445-51.
9. Gilhus & Verschuuren. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-36.
10. Meriggioli M, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475-90.
11. 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.
12. 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.
13. Nicholson GA, McLeod JG, Griffiths LR. Comparison of diagnostic tests in myasthenia gravis. *Clin Exp Neurol* 1983; 19: 45-9.
14. Marom E. Imaging thymoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S296-S303.

5. Medicinsk behandling

5.1 Generelle betragtninger

Farmakologisk behandling for MG inddeles traditionelt i tre grupper.

- A. Symptomatisk,
- B. Immunsupprimerende behandling
- C. Immunmodulerende

I det følgende gennemgås indikationen og tidsvinduet for forventet effekt af disse behandlinger. For gennemgang af de enkelte præparater i grupperne henvises til afsnit 4.2.

(A) Symptomatisk behandling.

Acetylcholinesterase behandling. Den immunologiske forstyrrelse kompenseres ved at øge koncentrationen af acetylkolin i synapsen. Virkningen er hurtigt indsættende (1-2 timer) og behandlingen anvendes som langtidsbehandling og ved myasten forværring.

(B) Immunsupprimerende behandling.

Immunsuppressiva er den foretrukne langtidsbehandling ved moderat til svær MG. Virkningen indtræder først i løbet af få måneder. Glukokortikoider har en hurtigere indsættende virkning (uger), indtager virkningsmæssigt en mellemposition mellem (B) og (C), og bør i store doser (>15 mg) kun anvendes i en kortere periode pga. bivirkningerne. Immunsupprimerende behandling forårsager lymfopeni.

Alle patienter behandles initialt med pyridostigmin. Hos en del patienter har pyridostigmin i monoterapi tilstrækkelig effekt initialt i forløbet, hvorimod resten af patienterne har behov for supplerende immunosuppression. Immunosuppression foretages med et eller flere præparater i kombination. Kun hos et mindre antal patienter kan der ikke opnås et tilfredsstillende antimyastent respons med de almindelige immunosuppressiva. Der findes til disse patienter nye behandlingsmuligheder med bl.a. monoklonale antistoffer (f. eks: rituximab).

Myasten krise eller for langsom opnåelse af en medicinsk velkompenseret myasten tilstand er en særlig risiko ved sygdomsdebut, hvor tilstanden ofte progredierer over få mdr.

Behandlingsstrategien ved debut af MG er derfor hurtig afklaring af behov for immunosuppressiv behandling og monitorering af den kliniske tilstand: (1) I løbet af de første 1-2 måneder 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. Der er derfor behov for hyppige kliniske kontroller det første halve år, gerne ved den samme erfarne specialist

(C) Immunmodulerende behandling.

Plasmaferese og immunglobulin. Behandlingen påvirker immunresponsen uden suppression af lymfocytter og plasmaceller. Virkningen indtræder i løbet af få dage og varer typisk 2-4 uger. Behandlingen anvendes ved betydelig myasten forværring og truende myasten krise.

5.2 Gennemgang af specifikke medicinske behandlinger.

(A) Symptomatisk behandling

Acetylkolinesterasehæmmere

Disse præparater udgør basisbehandlingen ved MG. Virkningen indsætter hurtigt via blokering af acetylkolinesterasen hvorved virkningen af acetylkolin øges og transmissionen forbedres.

Virkningen er symptomatisk og kan opnås ved alle typer af MG, dog ses ved MUSK-positiv MG at virkningen er beskeden eller helt fraværende.

Der findes flere acetylcholinesterasehæmmere. Edrophonium 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 og afhængig af symptomernes sværhedsgrad. De mest almindelige bivirkninger er mavesmerter og diaré (muskarinerge) samt muskelsitringer (nikotinerge), som alle er dosisafhængige.

Startdosis er typisk 60 mg x 4-5 dagligt og maksimumdosis er 120 mg x 4-6 dagl., evt. suppleret med 180 mg depotpræparat til natten. Hos ældre hvor risikoen for bivirkninger er størst gives tbl. Atropin 0,25 mg x 1-5 dagl. for at undgå muskarinerge bivirkninger med diaré i optrappingsfasen. Der foreligger ikke placebokontrollerede undersøgelser af virkningen af acetylkolinesterasehæmmere, men virkningen vurderes sikker efter mere end 50 års brug. Ved de angivne doseringer er risikoen for kolinerg krise med muskelsvækkelse, øget slimsekretion, kvalme og bradykardi meget beskeden.

- Pyridostigmin gives i dosering 60-120 mg x 4-5 dagl. som basisbehandling
- Tbl. Atropin 0,25-0,50 mg x 1-5 dagl. kan anvendes mod muskarinerge bivirkninger (diaré).

(B) Immunsupprimerende behandling

Azathioprin

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 (1). Virkningen af stoffet sætter langsomt ind, typisk efter 3-6 mdr., med yderligere effekt over de næste 6 mdr. Hos patienter med svær sygdom er der derfor brug for behandling med f.eks. glukokortikoid i 3-6 mdr. (se ovenfor). I nogle tilfælde er det nødvendigt at starte med plasmaferese, idet glukokortikoideffekten først sætter ind efter 3-6 uger.

Enkelte patienter får akut idiosynkratisk reaktion på azathioprin med ubehag, feber, gastrointestinale symptomer, kvalme og opkastninger. Reaktionen indtræder typisk under dosisoptrappingen og bør medføre 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 basisk fosfatase kontrolleres hver 14. dag de første 3 mdr. og derefter hver 2.-3. md., så længe der behandles.

Den alvorligste, og heldigvis særdeles sjældne langtidsbivirkning er forekomst af lymfom. Noget hyppigere, ser der en øget forekomst af spinocellulære carcinomer i huden samt godartede hudvorter.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger til behandling med azathioprin er lav og stoffet tolereres godt af langt de fleste patienter. Azathioprin er derfor stadig førstevalgspræparatet ved behov for immunosuppression i Danmark, hvor stoffet har været brugt i betragteligt omfang gennem de sidste mange år. Stoffet er en purin analog som blokerer syntesen af nukleinsyrer hvorved DNA og RNA syntesen blokeres. Azathioprin virker først og fremmest på prolifererende lymfocytter og fremkalder B- og T-cellelymfopeni.

- Azathioprin er førstevalgspræparat ved behov for immunosuppression og bør gives i en dosis på 2-3 mg/kg, dog eventuelt lavere dosis hos ældre.
- Blodprøver til monitorering af reversibel knoglemarvsdepression og levertoksicitet tilrådes hver 14. dag de første 2-3 mdr., derefter hver 3. md.

Methotrexat

Der foreligger et nyligt publiceret randomiseret studie af effekten af methotrexat ved MG (2). Der var ingen statistisk signifikant steroidbesparende effekt af behandlingen. Methotrexat (MTX) har dog været anvendt igennem mange år til MG og vurderes af mange eksperter til at have effekt ved MG.

Stoffet interfererer med nukleinsyresyntesen ligesom azathioprin. MTX hæmmer enzymet dihydrofolat-reduktase med nedsat purin- og pyrimidin-syntese til følge. Ligesom azathioprin hæmmer methotrexat proliferationen af B- og T-lymfocytter.

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

- Hos patienter med MG der ikke tolererer behandling med azathioprin er methotrexat et alternativ der typisk gives i en dosis på 15-20 mg en gang ugentligt .
- Rødt og hvidt blodbillede, trombocytter, ALAT og basisk fosfatase kontrolleres hver 14. dag de første 2-3 mdr. og derefter hver 2.-3. md. så længe behandlingen gives.

Mycofenolatmofetil

Et ældre randomiseret og dobbeltbundet studie viste terapeutisk effekt (3), men nyere studier (4) har ikke kunnet påvise nogen sikker effekt.

Mycofenolatmofetil kan forsøges hos patienter, som ikke har haft tilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger af azathioprin eller methotrexat. Typisk døgndosis er 2 g dgl. Hvis dette tolereres kan der gives op til 3 gr dgl hvis der er behov herfor. Metabolitten mycofenolsyre hæmmer inosin-monofosfatdehydrogenase som medvirker ved guanosin-nukleotidsyntesen. Den immunosuppressive virkning er en hæmning af B- og T-celleproliferationen.

På grund af risiko for knoglemarvsdepression og leverpåvirkning skal rødt og hvidt blodbillede samt levertal kontrolleres med samme interval som azathioprin.

Immunofilin-bindende stoffer

I Danmark er ciclosporin anvendt ved MG i situationer, hvor azathioprin ikke har været tilstrækkelig. Pga. nefrotoksiciteten anvendes kun 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 og Tacrolimus bindes intracellulært til proteiner (cyclofilin og FK-506), hvilket hæmmer calcineurin hvorved cytokinerne (især IL-2) blokeres. Konsekvensen er hæmning af T-celle proliferationen.

Begge stoffer kan give anledning til adskillige bivirkninger, især nefrotoksicitet med arteriel hypertension og hovedpine ligesom sensorisk neuropati kan ses. Ciclosporin kan forårsage hyperurikæmi og diabetes. Alvorlige bivirkninger er teratogenecitet og 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 i doser på 1-2 mg/kg dagl. eller Tacrolimus (0,1 mg/kg dagl.) kan anvendes til patienter med MG som ikke har haft tilstrækkelig effekt af behandling med azathioprin eller methotrexat.

Cyclofosamid

Stoffet har tidligere været anvendt ved sværere MG men bruges ikke længere i Danmark, blandet andet grundet den ret udtalte toxicitet.

Rituximab

Rituximab (RTX) er et monoklonalt antistof mod CD-20 receptoren på præ B-lymfocytter og B-lymfocytter. RTX anvendes primært ved lymfoproliferative tilstande (non-Hodgkin lymfom) men har også fundet stigende anvendelse ved en række autoimmune tilstande. Der foreligger en række publikationer om RTX behandling ved MG, men der mangler endnu en egentlig større randomiseret dobbeltblindet undersøgelse. RTX anvendes kun til patienter med sværere generaliseret MG hvor anden immunosuppressiv behandling har vist sig ineffektiv (se nedenfor). I de seneste reviews er der samlet erfaringer fra behandling af mere end 160 patienter hvor der angives at der er effekt hos ca. 45 % af patienterne, defineret som at patienterne har minimale manifestationer af sygdommen efter behandlingen (6). Effekten synes at være større hos MUSK positive end hos AChR positive patienter. Det skal understreges at der sandsynligvis også er publikationsbias med insufficient rapportering af tilfælde med manglende effekt. I opgørelserne vurderes det at rituximab tolereres godt hos langt de fleste af patienterne. De hyppigste bivirkninger er infusionsrelaterede (hypotension, hovedpine, kulderystelser og feber) samt cytopenier. Reaktivering af hepatitis B og udvikling af progressiv multifokal leukoencefalopati ses meget sjældent efter rituximab behandling og er endnu ikke beskrevet hos MG patienter.

- Rituximab kan anvendes ved svær generaliseret MG, hvor immunosuppressiv kombinationsbehandling ikke har tilstrækkelig effekt, som 4 ugentlige intravenøse infusioner i en dosis på 375 mg/m². Alternativt kan behandlingen gives som 2 infusioner givet med 2 ugers mellemrum i en dosering på 1000 mg per gang.

Anden immunsupprimerende behandling

Der pågår aktuelt flere undersøgelser af andre præparater til patienter med sværere medicinsk intraktabel MG.

Eculizumab er i en nyligt gennemført randomiseret og placebokontrolleret undersøgelse vist at have effekt ved sværere medicinsk intraktabel MG. Aktuelt behandles ansøgning om godkendelse ved de regulatoriske myndigheder. Det er derfor endnu uafklaret om eculizumab vil blive anvendt til behandling af patienter med MG og i givet fald i hvilket omfang det vil ske.

Udtrapning af immunosuppressiva

Der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser af hvornår og hvordan udtrapning af behandlingen bedst foregår. Det er en klinisk erfaring at når patienten har været velkontrolleret i flere år uden eller med minimale sygdomsmanifestationer af sin MG sygdom vil det være relevant at påbegynde udtrapning af behandlingen. Hastigheden af udtrapningen, som er en specialstopgave, bør individualiseres afhængig af bl.a. tidligere sværhedsgrad af sygdommen, komorbiditet og alder. Udtrapningen bør foregå med regelmæssige kontroller med henblik på at sikre at behandlingen igen intensiveres hvis symptomerne recidiverer.

(C) Immunmodulerende behandling

Plasmaferese (PF)

PF anvendes ved truende eller manifest myasten krise. Virkningen er hurtigt indsættende (typisk 5 – 10 dage).

Et non-randomiseret studie sammenlignede PF vs pyridostigmin og viste effekt på respirationsmål. De bedste studier har sammenlignet PF med IVIG (7).

Med baggrund i klinisk erfaring anbefales det at anvende PF ved truende myasten krise for at undgå intubering og respiratorbehandling. Der anvendes typisk udskiftning af 3 liter plasma per behandling, i alt (3–) 5 gange, gerne med 1 dages mellemrum mellem behandlingerne. Der er kasuistiske meddelelser om brug af PF som langvarig vedligeholdelsesbehandling, hvilket generelt ikke kan anbefales fraset i meget specielle situationer.

Intravenøs behandling med immunglobulin (IVIG)

Placebokontrollerede og randomiserede studier har vist effekt af 2g/kg IVIG på muskelfunktion ved forværring af MG (8). Flere mindre sammenlignende studier af IVIG og PF tyder på at behandlingerne er lige effektive. Muligvis indsætter virkningen ved PF lidt hurtigere.

Et Cochrane review fra 2012 fastslår at behandlingen er virkningsfuld ved myasten forværring (9). Et studie kunne ikke vise forskel i effekt ved dosis på 1 gr/kg og 2 gr/kg. Der er ikke data til støtte for brug af IVIG som langvarig vedligeholdelsesbehandling ved MG.

Glukokortikoider

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 muskelstyrke efter 2 uger. Et åbent studie af peroral prednisolonbehandling versus højdosis intravenøs behandling med methylprednisolon viste at effekten af højdosisbehandling indtrådte hurtigere (10)

I forbindelse med start på immunosuppression kan prednisolon gives i doser på 0,50 mg-0,75 mg/kg i 2-3 mdr. efterfulgt af gradvis aftrapning til fuld seponering i løbet af yderligere 3-4 mdr. i kombination azathioprin eller methotrexat. Alternativt kan der opstartes med en lavere dosis (typisk 25 mg dgl) med langsommere udtrapning afhængig af effekt. Ved manglende effekt af denne dosering kan dosis eventuelt øges til 0,50 mg-0,75 mg/kg. Steroider bør kun gives som langtidsbehandling i små doser (<20 mg dagl.), typisk 5-15 mg dagl. suppleret med kalk og vitamin D-tilskud. Stofferne har antinflammatorisk virkning med lymfopeni, neutrofili og hæmning af lymfocytmigrationen til følge. Den immunosuppressive virkning skyldes muligvis nedsat sekretion af cytokiner og andre immunmedierende signalmolekyler.

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

- I forbindelse med påbegyndelse af immunosuppressiv behandling med azathioprin, mycophenolat eller methotrexat kan prednisolon gives i initiale doser på 0,5-0,75 mg/kg i 2-3 mdr. med aftrapning til 0 over de følgende 3-4 mdr. Alternativt kan lavere startdosis anvendes (25 mg dgl), specielt ved lettere sværhedsgrader af MG. Prednisolon bør undgås som langtidsbehandling og om nødvendigt kun anvendes i små doser (<15 mg dagl.).

5.3 Algoritme for vedligeholdelsesbehandling

(1) Pyridostigmin i monoterapi



Ved utilstrækkeligt respons



(2) Steroid kombineret med Azathioprin.
Steroid søges udtrappet over måneder mhp AZA i monoterapi.
Ofte i kombination med pyridostigmin.
Alternativt til AZA kan anvendes Mycofenolat Mofetil eller Methotrexat



Ved utilstrækkeligt respons og stadig betydende MG deficits



(3) 1. Rituximab eller
2. Tillæg af Ciclosporin eller Tacrolimus
i kombination med niveau (2) behandling



Ved utilstrækkeligt respons



(4) Anden immunmodulerende behandling
i kombination med niveau (3) behandling

-Det skal tilstræbes, at sufficient vedligeholdelsesbehandling er opnået indenfor 1 år.

Referencer

1. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B: A randomised double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. MGa Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50:1778-83
2. [Pasnoor M](#), [He J](#), [Herbelin L](#), [Burns TM](#), [Nations S](#) et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016 Jul 5;87(1):57-64.
3. Hart IK, Sathasivam S, Shashar T: Immunosuppressive agents for myasthenia gravis *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005224
4. 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
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. [Tandan R](#), [Hehir MK 2nd](#), [Waheed W](#), [Howard DB](#): . Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. [Muscle Nerve](#).2017 Feb 6. doi: 10.1002/mus.25597
7. Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4:CD002275
8. Zinman L, Ng E, Brill V: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-41
9. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. [Cochrane Database Syst Rev](#).[Ⓢ] 2012 Dec 12;12:CD002277
10. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV et al.: Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD002828

6. Myasten krise

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

6.1 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, specielt kardiopulmonal sygdom. I retrospektive studier er livstidsprævalensen af MK angivet til 20-30 %, men aktuelt dog sandsynligvis væsentligt lavere primært grundet 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).

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 højdosis steroidbehandling, manglende kontrol ved udtrapning af antimyasten behandling samt graviditet. MK udvikles oftest 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.

- Intensiv antimyasten behandling skal iværksættes tidligt i sygdomsforløbet ved generaliseret MG for at reducere risikoen for myasten krise

6.2 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 (tælletest og vital kapacitet (VC)) og arterielle blodgasanalyser. VC under 25-30 ml/kg angiver kritisk niveau og værdier lavere end 15 ml/kg vil normalt kræve intubation. 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 (tælletest og vital kapacitet), arterielle blodgasanalyser og ekg

6.3 Behandling

6.3.1 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 (2). Den eneste risikofaktor for at BiPAP ikke var tilstrækkelig behandling for MK var $p\text{CO}_2 > 45$ 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 thymom. Patienter med MK tilrådes tromboseprofylakse i form af lavdosis lavmolekylært heparin s.c.

6.3.2 Medikamentel behandling. Den akutte immunmodulerende behandling af MK består af intravenøs immunoglobulin (IvIG) eller plasmaferese. De to behandlingsformer vurderes lige effektive (3). Muligvis har plasmaferese en lidt hurtigere indsættende effekt end IvIG men er til gengæld forbundet med hyppigere udvikling af komplikationer. Plasmaferese gives typisk 3-5 gange. IvIG gives i doseringen 2 g/kg fordelt på 5 dage. Det er uvist om kombinationsbehandling bestående af plasmaferese efterfulgt af IvIG har en større effekt end hver behandlingsform for sig. 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. Muligvis er prednisolon administreret peroralt via nasogastrisk tube bedre end intravenøs administration da sidstnævnte muligvis øger risikoen for udvikling af critical illness myoneuropati.

Mange tilråder pause med acetylkolinesterasehæmmer behandling under MK på grund af den øgede sput- og mavesekret produktion der kan føre til aspiration, de potentielle kardielle bivirkninger (vasospasmer) 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 immunosuppresiva 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 er 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 Care*. 2005;3:189-94
2. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijedicks EF, Rabinstein AA: Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008;65:54-8
3. 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

7. Tymektomi

Tymektomi, kirurgisk fjernelse af tymus, kan foregå transsternalt, transcervicalt, eller transthorakalt endoskopisk (video- eller robotassisteret). Ved MG udføres tymektomi på to forskellige indikationer, nemlig enten (a) grundet konstateret thymom, en malign tilstand, eller (b) med henblik på at fremme klinisk remission hos patienter uden thymom.

Vurdering af thymusforhold ved CT-thorax kræver stor rutine og ekspertise. Grundet det relativt beskedne antal patienter med nydiagnosticeret MG, hvor CT af thorax primært foretages, anbefales derfor, at det billeddiagnostiske materiale vurderes af ekspert(er) ved Diagnostisk Center, Rigshospitalet (RH), som er specifikt udpegede til at varetage denne funktion.

7.1 Thymom

Generelt forekommer thymom hos 10-20% af patienter med MG med stigende prævalens med alderen.(1,2) Således findes thymom hos op mod 25-35% af patienter med sent debuterende MG med størst forekomst i sjette og syvende dekade.(2,3) Blandt patienter med thymom har 30% MG (4).

Ved MG og billedmæssig mistanke om thymom, bør tymus fjernes kirurgisk, da der er risiko for lokal spredning. Indgrebet er ikke akut og bør foretages, når patienten er velbehandlet med stabil myasten tilstand. Kun meget høj alder eller dårlig almentilstand er kontraindikationer. Video- og robotassisterede metoder er mindre invasive, foretrækkes af de fleste patienter, og har samme fordele som den traditionelle transsternale thymektomi, under den forudsætning at al thymus væv fjernes (1). Det er forfattergruppens opfattelse at sidstnævnte bedst sikres ved at indgrebet foretages af eksperter med betydelig rutine i anvendelsen af pågældende teknikker. Alle patienter der har fået fjernet et thymom bør henvises af opererende afdelings læger eller behandlende neurolog til videre opfølgning på onkologisk afdeling på Rigshospitalet.

7.2 MG uden thymom

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 thymus i patienter med MG kan inducere dannelse af AChR-ab og tab af AChR i mus.

I litteraturen findes et stort antal rapporter om behandlingen, overvejende i form af ikke-randomiserede og mangelfuldt kontrollerede studier. I et systematisk review foretaget af "Quality Standards Subcommittee" under American Academy of Neurology publiceret i 2000 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.(4) Ingen studier har fundet forværring som følge af tymektomi. Undergrupper med okulær MG og de mildeste grader af MG havde ikke gavn af operationen. Forfatterne tilråder på baggrund af studiet, at tymektomi ved MG uden thymom er en behandlingsmulighed (evidensklasse II).

Denne rekommandation støttes af EFNS task force i 2010 som en niveau B anbefaling (6) og i en nylig publiceret konsensus guideline. (7) 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 (8).

Resultaterne af det første klinisk kontrollerede studie på området understøtter ligeledes anvendelsen af tymektomi hos patienter med MG uden thymom (9). I dette internationale multicenterstudium, blev 126 patienter med generaliseret AChR-ab MG uden thymom i alderen 18 til 65 år randomiseret til tymektomi eller ingen operation med symptomkontrol og steroid-sparende effekt som primære effektmål. Patienterne blev fulgt i 3 år og alle fik som udgangspunkt prednisolon. Tymektomerede patienter klarede sig bedre på en række klinisk relevante parametre, inklusiv lavere doser prednisolon og mindre behov for behandling med azathioprin, sammenlignet med de ikke-thymektomerede patienter.

Tymektomi anbefales ikke hos patienter med MG med antistoffer mod MUSK (6,7), eller LRP4 (7). Tymektomi anbefales heller ikke ved okulær MG

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

Referencer

1. Gilhus NE. Myasthenia gravis. NEJM 2016; 375: 2570-81.
2. Mao Z-F, Mo X-A, Yong-Rong L, Hackett ML. Incidence of thymoma in myasthenia gravis: A systematic review. J Clin Neurol 2012; 8: 161-9.
3. 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.
4. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang W-Y, Schalke B, Nix W et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity 2010; 43: 413-27.
5. 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.
6. 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; 2010;17:893-902.

7. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli E, Gilhus NE, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87: 419-25.

8. 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 510-1.9.

9. Wolfe GI, Kaminsky HJ, Aban IB, Inmaculada AB, Minisman G, Kuo H-C, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *NEJM* 2016; 375: 511-22.

8. Behandling med andre farmaka og anbefalinger ved operative indgreb

8.1 Farmaka som kan forværre myastenia gravis

Den neuromuskulære transmission er ved 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 er meget mere omfattende er de vigtigste medikamina og stofgrupper anført i nedenstående tabel 1. 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 ligesom chloroquin anvendes som malariabehandling og -forebyggelse. De 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 MG 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. Hyppigt medfører frygten for at udløse en forværring af MG ofte til en for restriktiv holdning, som fx ikke at tillade sovemedicin af benzodiazepin-gruppen til en velkompenseret MG patient, smertebehandling med morfin eller antibiotika ved infektion.

8.2 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.

8.2.1 MG-tilstanden. 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 ved forudgående plasmaferese eller IVIG behandling.

8.2.2 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 MGa gravis (modificeret fra Meriggioli & Sander) (2)

| |
|---|
| Farmaka som er kontraindiceret ved MG <ul style="list-style-type: none">• D-penicillamin |
| Farmaka som hyppigt forværre den neuromuskulære transmission <ul style="list-style-type: none">• Neuromuskulære blokkere: non depolariserende curarelignende: Nimbex, Esmeron, Mivacron.• Øget følsomhed ved MG depolariserende blokkere: Suxamethon – nedsat effekt ved MG; men øget effekt hvis patienten får Mestimon®• Botulinum toxin (indikation må nøje overvejes)• Aminoglycosider: gentamycin, canamycin neomycin, streptomycin, tobramycin• Makrolider: erythromycin, azathromycin, roxithromycin• Flourquinoloner: ciprofloxacin, norfloxacin• Quinin, Chloroquin, procainamid• Interferon-alfa• Magnesium: salte til i.v. substitution el til behandling af eklampsi |
| Farmaka som kan påvirke den neuromuskulære transmission <ul style="list-style-type: none">• Calcium kanal blokkere• Beta-blokkere• Lithium• Jodholdig røntgen kontrast• Statiner |

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

8.2.4 Lokalbedøvelse. Lokalanæstetika af amid-typen (Lidocain, Carbocain, Marcain) er uproblematisk ved MG.

Referencer

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

9. Forholdsregler ved fertilitet, graviditet, fødsel og amning

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

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

9.1 Graviditet og fødsel

Forløbet af MG under graviditet mht. opblussen eller bedring af sygdommen er uforudsigelig. I 1. trimester vil ca 1/3 opleve en forværring, men også efter fødslen ses forværring. 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 3. trimester inklusiv måling af AChR-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 også er neurologer med specialiseret erfaring i MG sygdommen. Mødre med MG har ikke øget forekomst af spontan abort, præmaturitet eller lav fødselsvægt, men der er øget frekvens af perinatal spædbarnsdødelighed. Der bør stiles mod en normal fødsel, gerne i epiduralanæstesi for at reducere fysisk og emotionel stress. Sectio bør udføres på de vanlige obstetriske indikationer, og ikke grundet MG *per se*. Ved betydende myasten dekomensation kan sectio dog være nødvendig. Efter behov bør den gravides tilstand optimeres i ugerne før fødslen ved steroid behandling, plasmaferese eller IVIG. MG patienter der udvikler præeklamsi og eklamsi bør ikke behandles med Mg-sulfat som interfererer med acetylcholinfrigørelse og dermed kan udløse udtalt forværring.

- Gravide med myasthenia gravis bør følges på en afdeling med højst specialiserede funktion

9.2 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 sjælden, 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 der oftest er 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 Mororeflex, 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 sammenhæng mellem det materielle AChR antistofniveau og risikoen for neonatal MG. Ved neonatal MG bør barnet, afhængig af symptomernes sværhedsgrad, ikke ammes, da modermælken indeholder AChR IgG, som vil kunne vedligeholde og eventuelt forværre tilstanden.

9.3 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 MG ambulatorium. Opgaven er kompleks og svær at overskue på grund af de talrige behandlingsmuligheder, og afhænger naturligvis af 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 og 3 (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 behandling med azathioprin være første valg. Det er derfor af stor praktisk betydning at netop denne behandling er relativ risikofri mht. både fertilitet og teratogenicitet. Det betyder i praksis at der ikke er 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 der er behandlet 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 velkompenseret MG. Azathioprin er ikke kontraindiceret ved laktation, vel vidende at det modsatte anbefales i medicin.dk og produktinformationen for azathioprin.

Kvinder i rituximab behandling må ikke amme, og der skal gå mindst 12 mdr efter seneste infusion før en ny graviditet (5).

Tabel 2 Forholdsregler for kvinder i immunosuppressiv behandling

| | Nedsat fertilitet | Teratogenicitet rådgivning før og efter konception | Graviditets test før opstart | Sikker anti- koncepti on tilrådes | Abort risiko | Lakta- tion tilladt |
|---------------------------------------|---|---|------------------------------------|---|-----------------|---------------------------|
| Prednisolon | nej | nej | nej | nej | nej | ja |
| Imurel (azathioprin) | nej | (nej) i praksis ubetydende risiko i praksis ingen kontraindikation | nej | nej | (↑) | ja |
| Cellcept (mycophenolatmof etil) | 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 indtrådt 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 indtrådt tilrådes abort | ja | ja | ↑↑ | nej |

Tabel 3 Forholdsregler for mænd i immunosuppressiv behandling

| | Nedsat fertilitet | Teratogenicitet rådgivning før og efter konception |
|-----------------------------------|--|--|
| 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 |
| Cyclofosamid | 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. |

Referencer

1. MGa Gravis: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie;
<http://www.dgn.org/leitlinien> (revideret 2017)
2. Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother.* 2008 Jun;8(6):979-88.
3. 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.
4. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J Neurol.* 2004 Aug;11(8):559-62.
5. Stiegelbauer K, Pichler R, Topakian R. 10 year –outcomes after rituximab for myasthenia gravis: efficacy, safety, cost of in-hospital care and impact on childbearing potential. *J Neurol Sci.* 2017 375;241-44.

10. Ambulant kontrol af MG patienter

Ambulant opfølgning af MG patienter er vigtig. Intervallet mellem besøg må afhænge af sværhedsgraden af symptomer samt hvilken behandling der gives. Behandlingsstrategien ved sygdomsdebut er en 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 kontrolleres mindst en gang årligt.

Følgende disposition til en ambulant kontrol anbefales

- Siden sidst : +/- MG symptomer, stabil, progression eller bedring.
+/- bivirkninger
+/- interkurrente sygdomme
- Svar på parakliniske undersøgelser
- Medicinstatus inklusiv ikke MG relaterede medicin
- Objektiv status: tælletest, Vital Kapacitet, blodtryk, puls og vægt.
- MG composite skema anbefales anvendt til alle kontrolbesøg.
- Stillingtagen til evt ændring af behandlingen.
- Stillingtagen til blodprøvekontrol
- Pt i immunosupprimerende behandling forklares vigtigheden af blodprøvekontrol og at de bliver kontaktet ved uacceptable svar på blodprøver.

I øvrigt anbefales

- Patienterne skal være informeret om bivirkninger, 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 blod-glukose. Alle skal have uspecifik osteoporose profylakse (f.eks. Calcium + vitamin D). Knoglemineraltætheden skal kontrolleres med DEXA scanning min. hvert 2. år og der skal tages stilling til evt. specifik osteoporose profylakse, f.eks. bifosfonatbehandling (se i øvrigt under steroidbehandling).
- Patienter i behandling med azathioprin, mycofenolatmofetil eller MTX skal evt. via egen læge hver 3. måned have kontrolleret: hæmoglobin (Hgb), middelcellevolumen (MCV), trombocytter, leukocytter og differentialtælling (L+D), creatinin, Na, K, ALAT og gamma glutamyltransferase (GGT). Svaret skal hver gang vurderes af den ansvarlige læge. De første 2 mdr. skal blodprøver kontrolleres hver 14. dag derefter hver 2-3 mdr. Behandling med azathioprin kan inducere en relativ lymfopeni og en forhøjet MCV biologisk effekt.

- Patienter i behandling med ciclosporin eller tacrolimus skal min. hver 2. måned kontrolleres med: BT, se-ciclosporin, se-tacrolimus, b-glucose, se-kreatinin (evt. kreatinin clearance ved mistanke om begyndende nyrepåvirkning), Na, K, Mg, Hgb, L+D, trombocytter, levertal inkl INR. Se-kreatinin 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 neurolog. Der stiles mod følgende se-koncentrationer: ciclosporin 100-200 ng/ml og tacrolimus 7-10 ng/ml.
- Patienter i RTX behandling bør kontrolleres med leukocytalt differentialtælling og trombocytter hver 14. dag i 2 mdr derefter hver 3.mdr. pga risiko for neutrocytopeni og trombocytopeni. Celletal for T-lymfocytter, B-lymfocytter og NK celler bør foreligge før første RTX-infusion og 1 uge efter sidste infusion. Der er ingen grund til yderligere kontrol heraf idet eventuel fornyet behandling afhænger af evt recidiv og ikke af om B-cellerne atter vender tilbage.
- Vaccinationer: Patienter i immunsupprimerende behandling må gerne vaccineres med ikke levende vacciner. Ved levende svækkede vacciner bør man forespørge vaccinationsspecialist fx på en infektionsmedicinsk afdeling eller på Statens Seruminstitut.
- Graviditet og fødsel kræver særlige forholdsregler – se under dette afsnit.
- Hos ptt i immunosuppression bør kontrollen skærpes hvis total leukocytaltal er <2, eller hvis de neutrofile leukocytter er <1,5. Første tiltag vil være en dosisreduktion og ved yderligere fald pausering af medicinen eller seponering. Lymfopeni vil være tilsigtet men bør ikke være lavere end 0,3. Ved vedvarende lymfopeni <0,4 bør pneumocyste profylakse med sulfametizol/trimetoprim overvejes.
- Moderat forhøjede transaminaser (x 2-3) bør kontrolleres; er de fortsat forhøjede overvejes dosisreduktion hhv pause; ved markant forhøjelse (>x5) tilrådes pause og konference med hepatolog.
- Kontrol af se-AChR antistof og MUSK-antistoffer er ikke indiceret regelmæssigt, men bør gøres:
 - 6-12 mdr efter opstart af immunosuppressiv behandling
 - ved mistanke om terapisvigt eller sygdomsprogression
 - før seponering af immunosuppression overvejes.
 - 3-6 mdr. efter seponering eller væsentlig ændring i den immunosuppressive behandling.

Hos MG-patienter i den erhvervsaktive alder bør man ved kliniske kontroller de første 2 år efter diagnosticering, løbende spørge ind til den sociale situation, herunder varetagelse af jobfunktionen. I tilfælde af udvikling af

symptomerne i forhold til de initialt konstaterede, behandlingsresistens eller vedvarende sygemelding tilrådes henvisning til RCFM, som kan bistå i forhold til forlængelse af sygemelding, kontakt til jobcentre samt tidspunkt for jobafprøvning mv.

Herudover vil det være relevant at informere patienterne om at:

1. undersøge om diagnosen "myasteni gravis" er rubriceret som kritisk sygdom ved deres forsikring.
(www.forsikringogpension.dk)
2. Uddannelsessøgende kan søge om handicaptilskud.
(www.su.dk (handicaptillæg)).
3. Pillepas ikke er nødvendigt idet medicin for MG ikke er euforiserende medicin.
(www.min.medicin.dk (pillepas))
4. Diagnosen MG generelt ingen indflydelse har på kørekortet, men at dette naturligvis må vurderes individuelt.
(www.neuro.dk/nNBV/kørekort og neurologisk udfald/.)

11. Forskning i myasthenia gravis i Danmark

Der har tidligere været beskeden forskning i MG i Danmark og den har hovedsageligt koncentreret sig om epidemiologiske aspekter. Det er derfor glædeligt at der de senere år har været megen aktiv forskning i alle tre højt specialiserede centre for MG i Danmark. Forskningen, som i flere tilfælde har været samarbejder mellem de højt specialiserede centre, har fokuseret på styrkeundersøgelser hos MG patienter (1-4), undersøgelse af betydningen af træning ved MG (5), undersøgelse af cancer forekomst (6-8), og andre epidemiologiske studier (9,10). I København startes et PhD-studie om MG, som skal se på fysisk aktivitet og udtrætning blandt danske patienter med MG, både observationelt og interventionelt, også hos gravide patienter. En anden nylig aktivitet er deltagelse i kliniske behandlingsstudier af MG, sponsoreret af lægemiddelindustrien. Tre studier; et som kører i forlængelsestudie, et som har sluttet inklusion af patienter, men som er aktivt, og et som opstartes medio 2017, kører i Aarhus og København. Alle studier afprøver immunmodulerende behandlinger mod nye targets i immunsystemet.

Referencer

1. Cejvanovic S, Vissing J. Muscle strength in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014; 129(6): 367-373.
2. Citirak G, Cejvanovic S, Andersen H, Vissing J. Effect of gender, disease duration and treatment on muscle strength in myasthenia gravis. *PLoS ONE* 2016 Oct 14; 11(10): e0164092. doi: 10.1371/journal.pone.0164092.
3. Vinge L, Andersen H. Muscle strength and fatigue in newly diagnosed patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016 Oct;54(4):709-14.
4. Vinge L, Jakobsen J, Pedersen AR, Andersen H. Diurnal and day-to-day variation of isometric muscle strength in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016 Jan;53(1):67-72.
5. Rahbek MA, Mikkelsen EE, Overgaard K, Vinge L, Andersen H, Dalgas U. Exercise in myasthenia gravis: A feasibility study of aerobic and resistance training. *Muscle Nerve*. 2017 Jan 13. doi: 10.1002/mus.25552. [Epub ahead of print].
6. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Myasthenia and risk of cancer: a population-based case-control study. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):773-8.
7. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine. *Eur J Neurol*. 2014 Mar;21(3):454-8.

8. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Use of azathioprine for non-thymoma myasthenia and risk of cancer: a nationwide case-control study in Denmark. *Eur J Neurol.* 2013 Jun;20(6):942-8
9. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, Andersen H. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016 Jan;53(1):73-7
10. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):309-14.

12. Neurorehabilitering og socialneurologi

Blandt patienter, der får diagnosen inden de fylder 50 år vil ca. halvdelen 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, 5)

12.1 Socialneurologiske tiltag fra behandlende neurolog:

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

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

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

- Beskrivelse af om funktionsevnen er nedsat, f.eks. hvilken indflydelse har 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 tilstanden aktuelle skånebehov? Hvilke?

12.1.3 Henvisning til vederlagsfri fysioterapi

- Til forebyggelse og behandling af følgetilstande som inaktivitetsatrofi, nedsat kondition og/eller overbelastning af svage muskler.
- Der er få og små studier om træning og MG, men forskningen tyder på, at balance og bevægelighed kan forbedres, og at træning kan have en gavnlig effekt på træthed (6, 7)
- Personer med en mild form for MG kan opnå effekt af konditions- og styrketræning (8), mens der mangler viden om dette ved personer med moderat til svær MG (9)
- Træning i ekstrem varme og luftfugtighed kan forværre symptomerne (10)

- Fysioterapi med balance, mobilitet og respirationsøvelser kan påbegyndes på et tidligt tidspunkt, men det anbefales, at MG symptomerne er behandlet og stabile før der begyndes et egentligt træningsprogram. Behandlingsintensitet og varighed skal tilrettelægges individuelt under hensyntagen til graden af MG og personens generelle fysiske status.
- Personer med MG er berettiget til vederlagsfri fysioterapi. Behandlingen vil som udgangspunkt være holdbaseret, men er afhængig af graden af funktionsnedsættelse (11).

12.2 Neurorehabilitering og socialneurologisk behandling fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind:

12.2.1 RCfM's tilbud til MG-patienten

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

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

Rådgivning, vejledning og koordinering af indsatsen på ovenstående områder i forhold til patientens helhedssituation, herunder stillingtagen 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.

12.2.2 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 rationel 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 patienten med et muligt varigt nedsat funktionsniveau tilbydes, ikke blot 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 myastenske puslespil. Brikker til forståelse af sygdommen Myasthenia Gravis. Udgivet af Institut for Muskelsvind, 2001.
2. Frost A et al. Labour Market participation and sick leave among patients diagnosed with Myasthenia Gravis in Denmark 1997-2011: A Danish nationwide cohort study. BMC Neurology 2016;16:224
3. Greenwood R, et. al. (eds.): Neurological Rehabilitation (pp. 41-49). Psychology Press, East Sussex, UK. 1997.
4. Rehabiliteringsforum Danmark: Hvidbog om Rehabiliteringsbegrebet. MarselisborgCentret, Århus. 2004.
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
6. Davidson L, Hale L, Mulligan H (2005) Exercise prescription in the physiotherapeutic management of myasthenia gravis: A case report. NZ Journal of Physiotherapy 33: 13-17.
7. Wong SH, Nitz JC, Williams K, Brauer SG (2014) Effects of balance strategytraining in myasthenia gravis: A case study series. Muscle Nerve 49: 654-660.
8. Rahbek MA, Mikkelsen EE, Overgaard K, Vinge L, Andersen H, Dalgas U. Exercise in myasthenia gravis: A feasibility study of aerobic and resistance training. Muscle Nerve. 2017 Jan 13. doi: 10.1002/mus.25552. [Epub ahead of print]
9. Cass S. Myasthenia Gravis and Sports Participation: Curr Sports Med Rep. 2013;12(1):18–21.

10. Sheer BV et al. Myasthenia Gravis and Endurance Exercise. Am J Phys Med Rehabil; 2012; 91 (8): 725-7
11. Vejledning om adgang til vederlagsfri fysioterapi. ©Sundhedsstyrelsen 2008, version 2.0, 12.01.2017. Udgivet af Sundhedsstyrelsen, februar 2017. Elektronisk ISBN: 978-87-7104-757-8

13. APPENDIX

MG Composite (oversat fra engelsk af arbejdsgruppen)

Dato : /

| | | | | |
|---|-------------|--|---|----------------------------|
| <u>Ptose, ved blik opad</u> (lægeundersøgelse) | > 45 s 0 | 11-45 s 1 | 1-10 s 2 | straks 3 |
| Score: | | | | |
| <u>Dobbeltsyn ved blik til siden (hø. el ve.)</u> (lægeundersøgelse) | > 45 s 0 | 11-45 s 1 | 1-10 s 3 | straks 4 |
| Score: | | | | |
| <u>Øjenlukning</u> (lægeundersøgelse) | normal 0 | let svaghed 0 | moderat svaghed 1 | svær svaghed 2 |
| Score: | | | | |
| <u>Talefunktion</u> (patient anamnese) | normal 0 | intermit sløret/nasal tale 2 | konstant sløret/nasal tale men forståelig 4 | svært forståelig tale 6 |
| Score: | | | | |
| <u>Tyggefunktion</u> (patient anamnese) | normal 0 | Udtrætning ved fast føde 2 | Udtrætning ved blød føde 4 | Nasalsonde/PEG sonde 6 |
| Score: | | | | |
| <u>Synkefunktion</u> (patient anamnese) | normal 0 | sjældne episoder med hoste eller problemer med at synke 2 | hyppige problemer med at synke føde hvilket f.eks medfører ændring af kosten 5 | Nasalsonde/PEG sonde 6 |
| Score: | | | | |
| <u>Veirtrækning</u> (patient anamnese) | normal 0 | kortåndet ved anstrengelse 2 | kortåndet i hvile 4 | respirator afhængig 9 |
| Score: | | | | |
| <u>Nakkeflexion eller extension (svageste)</u> (lægeundersøgelse) | normal 0 | let svaghed 1 | moderat svaghed (~ 50%) 3 | svær svaghed 4 |
| Score: | | | | |
| <u>Skulder abduktion</u> (lægeundersøgelse) | normal 0 | let svaghed 2 | moderat svaghed (~ 50%) 4 | svær svaghed 5 |
| Score: | | | | |
| <u>Hofte flexion</u> (lægeundersøgelse) | normal 0 | let svaghed 2 | moderat svaghed (~ 50%) 4 | svær svaghed 5 |
| Score: | | | | |

SAMLET SCORE : _____