

Generalizuotos miastenijos gydymo naujovės

A. Vaitkus*
J. Čiauškaitė*
M. Malakauskaitė**
M. Baublytė**

*Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto ligoninė Kauno
klinikos, Neurologijos klinika

**Lietuvos sveikatos mokslų
universitetas, Medicinos
akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka. Miastenija yra autoimuninė liga, kurios metu antikūnai (Ak), susidarę prieš neuroraumeninės jungties (NRJ) postsinapsinės membranos baltymus, trikdo impulso perdavimą ir taip sukelia pataloginį, per dieną kintantį raumenų silpnumą ir nuovargį. Nors ši liga nėra išgydoma, daugumai pacientų parinkus tinkamą gydymą galima pasiekti visišką simptomų kontrolę ir taip pagerinti gyvenimo kokybę. Klinikinėje praktikoje išskiriamos keturios gydymo strategijos, t. y. simptominis, imunosupresinis, imunomoduliuojantis ir chirurginis gydymas, gali padėti pasiekti ligos kontrolę, tačiau jos ne visiems pacientams yra vienodai veiksmingos. Dažnai simptominė terapija acetilcholinesterazės (AChE) inhibitoriais yra nepakankama, todėl reikalingas papildomas gydymas imunosupresantais. Pastarieji yra veiksmingi, tačiau ilgalaikis jų vartojimas sukelia sisteminius nepageidaujamus poveikius (NP). Neretai net ir politerapija nėra pakankamai efektyvi. Įprasto gydymo keliami iššūkiai skatina ieškoti alternatyvų. Vis daugiau dėmesio imta skirti miastenijos patogenezai svarbiems autoantikūnams (autoAk) prieš acetilcholino receptorius (AChR) ar kitas NRJ struktūras. Kuriami vaistai, kurių veikimas tikslingai nukreiptas į vieną imuninės sistemos grandį, dėl to mažėja sisteminio NP rizika. Šiuo metu generalizuotai miastenijai gydyti yra patvirtinti tik du biologinės terapijos vaistai – ekulizumabas ir efgartigimodas. Abiejų vaistų saugumas ir efektyvumas yra įrodytas klinikiniuose tyrimuose gydant generalizuotą miasteniją, kurios metu vyrauja anti-AChR Ak. Šiuo metu klinikinės studijos atliekamos net su 10 naujų vaistų. Šiame straipsnyje trumpai apžvelgsime publikacijas, kuriose analizuojamos miastenijos gydymo biologine terapija naujovės, daugiausia dėmesio skirdami jau patvirtintiems vaistams.

Raktažodžiai: miastenija, miastenijos potipiai, anti-AChR Ak, anti-MuSK Ak, anti-LRP4 Ak, efgartigimodas, ekulizumabas, zilukoplanas, ravulizumabas, rozanoliksizumabas, nipo-kalimabas, batoklimabas, rituksimabas, inebilizumabas, mezagitamabas, setralizumabas, CAR-T, CAAR-T.

ĮVADAS

Miastenija yra autoimuninė liga, kurios metu susidarę antikūnai (Ak) prieš neuroraumeninės jungties (NRJ) postsinapsinės membranos baltymus trikdo impulso perdavimą ir taip sukelia pataloginį raumenų silpnumą bei nuovargį [1].

Pagal 2021 m. gruodį atliktą miastenijos epidemiologinę metaanalizę nustatyta, kad bendras ligos paplitimas pasaulyje yra 12,4 atvejo 100 000 gyventojų

(12,4/100 000 gyv.). Europoje šis skaičius siekia 10 atvejų 100 000 gyventojų [2].

Apie 3/4 pacientų, kaip pirminė ligos išraiška, pasireiškia išorinių akies raumenų disfunkcija. Vėliau simptomai gali progresuoti ir apimti bulbarinius ir galūnių raumenis – išsivysto generalizuota miastenija [1]. Daliai pacientų akių miastenija per dvejus metus gali progresuoti iki generalizuotos formos [3]. Miastenija pagal klinikinius simptomus yra klasifikuojama remiantis Amerikos miastenijos fondo (angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) klasifikacija [4], kuri plačiai naudojama tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose (1 lentelė).

Miastenija yra autoimuninė B ląstelių medijuota liga [5]. Jos patogenezai yra svarbūs imunoglobulino G antikūnai (IgG Ak), kurie jungiasi prie postsinapsinių acetilcholino receptorių (AChR) arba kitų NRJ komponentų, lemiančių AChR endocitozę ir sunykimą [6]. Ligos metu su-

Adresas:

Antanas Vaitkus
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos, Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas antanas.vaitkus@kaunoklinikos.lt

© Neurologijos seminarai, 2023. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

1 lentelė. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klinikinė klasifikacija. Modifikuota remiantis [4]

| Klasė | Būdingi simptomai |
|-------|--|
| I | Bet kurių akių raumenų silpnumas. Gali būti susilpnėjęs akies užmerkimas. Kitų raumenų jėga yra normali. |
| II | Nežymus silpnumas, atsirandantis kituose, nei akių, raumenyse. Gali būti bet kokio tipo akių raumenų silpnumas. |
| IIa | Daugiausia paveikiami galūnių ir (arba) ašiniai raumenys. Gali būti mažiau paveikti orofaringiniai raumenys. |
| IIb | Daugiausia paveikiami orofaringiniai ir (arba) kvėpavime dalyvaujantys raumenys. Gali būti mažiau ar daugiau paveikti galūnių ir (arba) ašiniai raumenys. |
| III | Vidutinio sunkumo silpnumas, atsirandantis kituose, nei akių, raumenyse. Gali būti bet kokio tipo akių raumenų silpnumas. |
| IIIa | Daugiausia paveikiami galūnių ir (arba) ašiniai raumenys. Gali būti mažiau paveikti orofaringiniai raumenys. |
| IIIb | Daugiausia paveikiami orofaringiniai ir (arba) kvėpavime dalyvaujantys raumenys. Gali būti mažiau ar daugiau paveikti galūnių ir (arba) ašiniai raumenys. |
| IV | Didelio sunkumo silpnumas, atsirandantis kituose, nei akių, raumenyse. Gali būti bet kokio tipo akių raumenų silpnumas. |
| IVa | Daugiausia paveikiami galūnių ir (arba) ašiniai raumenys. Gali būti mažiau paveikti orofaringiniai raumenys. |
| IVb | Daugiausia paveikiami orofaringiniai ir (arba) kvėpavime dalyvaujantys raumenys. Gali būti mažiau ar daugiau paveikti galūnių ir (arba) ašiniai raumenys. |
| V | Reikalinga intubacija su ar be mechaninės ventilacijos, išskyrus tada, kai naudojama įprastinio pooperacinio gydymo metu; neintubuotus pacientus su maitinimo zondų reikia priskirti IVb klasei. |

sidaro Ak prieš AChR, raumenims specifinę tirozino kinazę (angl. *muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK), su mažo tankio lipoproteino receptoriais susijęs baltymas 4 (angl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4), agriną, titiną ir rianodiną postsinapsinėje NRJ membranoje [5, 7]. Skirtingi autoantikūnai (autoAk) gali lemti klinikinę ligos išraišką, atsaką į gydymą ir prognozę [8] (žr. 2 lentelę).

Remiantis 2016 m. tarptautinėmis miastenijos gydymo gairėmis, išskiriamos keturios miastenijos gydymo strategijos: simptominis gydymas (AChR inhibitoriai); ilgalaikė imunoterapija (gliukokortikoidai (GKK), nesteroidiniai imunosupresantai, imunomoduliuojantys vaistai); greito poveikio ir trumpalaikis imunomoduliuojantis gydymas (plazmaferezė, intraveninis imunoglobulinas); chirurgi-

nis gydymas (timektomija) [9, 10]. Visiems pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti simptomų kontrolės su AChE inhibitoriais, turėtų būti skiriami GKK ir (arba) kiti imunosupresantai [11]. Tačiau maždaug 10 % sergančiųjų toks gydymas nėra pakankamai veiksmingas [12]. Be to, ilgalaikis GKK vartojimas sukelia sisteminius nepageidaujamus poveikius (NP), tokius kaip: nutukimas, arterinė hipertenzija, osteoporozė, hiperglikemija, gali padidėti infekcijų rizika [13]. Galima ir neuždegiminė miopatiya, kurios metu pasireiškęs raumenų silpnumas [14] gali būti klaidingai interpretuojamas kaip nepakankamas atsakas į gydymą ir lemti GKK dozės padidinimą. Vaistų sukelti NP, skirtingas atsakas į gydymą, nevienoda atsako pradžia kelia sunkumų parenkant tinkamiausią miastenijos gydymo strategiją. Patiriami iššūkiai skatina ieškoti naujų gydymo galimybių [10]. Šiuolaikiniai tyrimų metodai leidžia kurti biologinius vaistus, kurių veikimas būtų nukreiptas prieš konkrečius patogeninius mechanizmus, o efektyvumas vertinamas pacientų grupėse, suskirstytose pagal nustatytus autoAk [15].

BIOLOGINĖS TERAPIJOS GALIMYBĖS

Biologiniai vaistai pagal taikininį mechanizmą skirstomi į atitinkamas kategorijas: T ląstelių inhibitoriai, B ląstelių inhibitoriai, neonatalinių Fc receptorių (FcRn) antagonistai, komplemento (C5) inhibitoriai [16]. Kiekvienai kategorijai priskiriami vaistai pateikti schemeje (pav.).

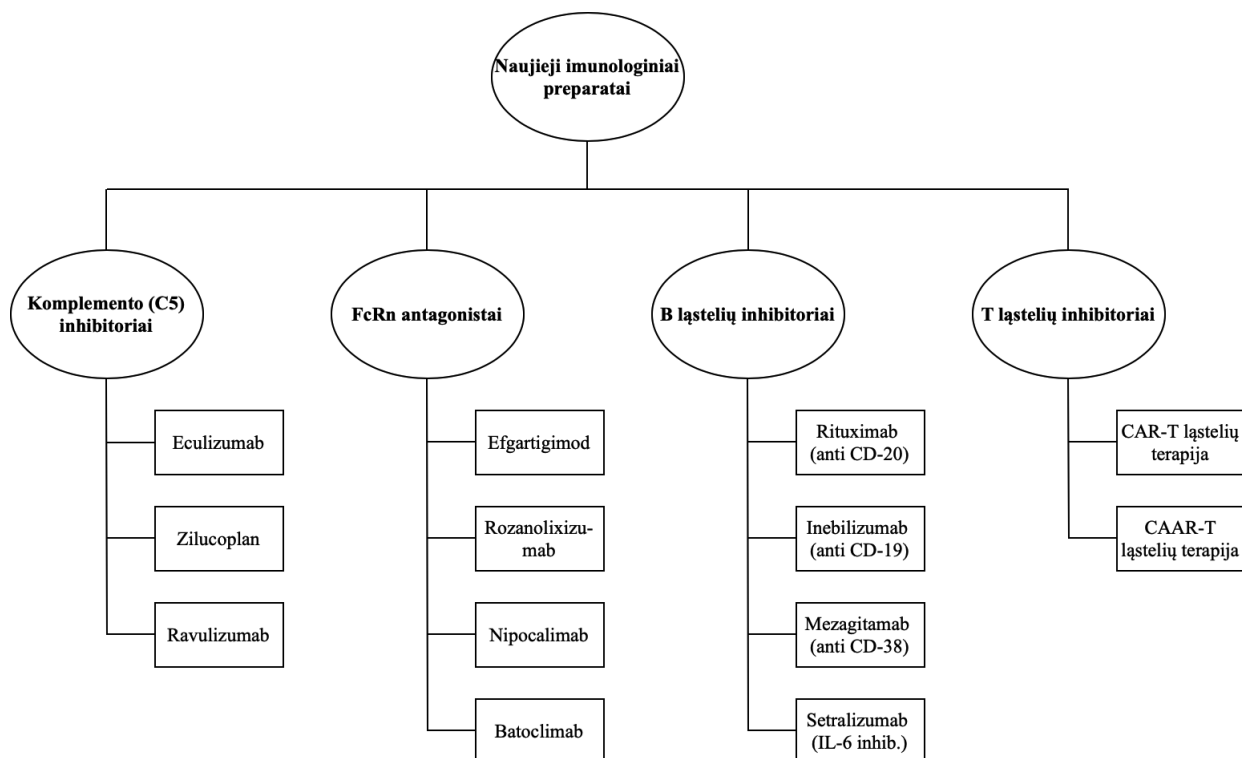
Biologiniai vaistai, patvirtinti miastenijai gydyti

Ekulizumabas – humanizuotas monokloninis Ak (mAk), nukreiptas prieš komplemento baltymą C5. Tai vienintelis patvirtintas komplemento inhibitorių kategorijos vaistas [17]. Komplemento kaskada turi svarbų vaidmenį miastenijos patogenezėje, siejamą su IgG1 arba IgG3 Ak prieš AChR [18]. Ekulizumabas inhibuoja baltymo skilimą ir taip sustabdo uždegimą skatinančių mediatorių išsiskyrimą bei membranos atakos komplekso (MAC) susiformavimą. Taip išvengiama komplemento medijuoto NRJ pažeidimo [17]. Šis vaistas geriausiai ištirtas tarp pacientų, sergančių sunkia, gydymui atsparia generalizuota AChR+ miastenija. Klinikiniai tyrimai parodė, kad šioje pacientų populiacijoje ekulizumabas yra saugus ir efektyvus vaistas, kurį vartojant greitai ir ilgam pasiekiamas ligos kontrolė [19]. Po vienerius metus trukusios terapijos daugiau nei 50 % pacientų, sergančių refrakterine miastenija, būklė pagerėjo ir išliko tik minimalūs simptomai (nėra funkcijos apribojimo, tačiau galimas kai kurių raumenų silpnumas) [20]. Pastebėta, kad dažniausi vaisto sukelti NP yra galvos skausmas ir nazofaringitas [21]. Kadangi C5 inhibavimas didina *Neisseria Meningitidis* infekcijos išsivystymo riziką, iki gydymo pradžios rekomenduojama pacientus paskiepyti vakcina nuo meningokoko [10]. Vaistas skiriamas intraveniškai. Pacientams, sergantiems generalizuota miastenija, biologinės terapijos skyrimas susideda iš kelių etapų, t. y. pirmas 4 savaites vaisto dozė siekia

2 lentelė. Miastenijos potipiai ir jiems būdingos savybės

| Potipis | Ig poklasis | Paplitimas/predispozicija | Imuninis mechanizmas | Ypatumai |
|----------------|-----------------------------------|---|---|--|
| AChR+ | IgG1, IgG3 [40] | Apie 85 % visų ligos atvejų [8]. Dažniau serga moterys. Generalizuota AChR+ miastenija koreliuoja su šeimine autoimuninių ligų anamneze, labiausiai su HLA-DR3, HLA-DR2, HLA-B7, HLA-B8, HLA-DRB1*15:01 haplotipais [41]. | Prisijungia prie AChR ir blokuoja ar moduliuoja jų veiklą. Aktyvuojama komplemento kaskada, susiformuoja membraną atakuojantis kompleksas (MAC) ir pažeidžiami postsinapsinėje membranoje esantys AChR [40]. | Vyrauja akių, su timoma asocijuota ir generalizuota miastenija [42]. Timektomija rekomenduojama: generalizuotos AChR+ miastenijos pacientams, kuriems adekvatus gydymas nepadeda ar yra netoleruojamų NP; ankstyvoje generalizuotos AChR+ miastenijos stadijose be timomos esantiems pacientams [9]. |
| MuSK+ | IgG4 [43] | Apie 6 % visų ligos atvejų [8]. Dažniau serga moterys [41]. Siejama su genetinė predispozicija: DQB1*05 ir HLA-DRB1*14/DRB1*16 [44]. | Ak sutrikdo Arginin-LRP4-MuSK-Dok7 signalų kelią [45] ir taip lemia AChR kiekio sumažėjimą postsinapsinėje membranoje [46]. | Timektomijos efektyvumas nėra įrodytas [47]. MuSK+ pacientų atsakas į gydymą AChE inhibitoriais yra blogas, tačiau gerai reaguoja į imunosupresinę terapiją [47]. |
| MuSK+ ir AChR+ | Vyrauja MuSK+ ir AChR+ būdingi Ig | Retai pasitaikantys atvejai [48]. | Vyrauja MuSK+ ir AChR+ būdingi imuniniai mechanizmai. | Būdingesnė bulbarinė disfunkcija, dažnesnės miasteninės krizės, didesnis imunosupresinio gydymo reikalingumas, blogesnė prognozė, rečiau pasireiškia remisijos, blogas atsakas į AChE inhibitorius [48]. |
| LRP4+ | IgG1 ir IgG2 [43] | Vyrauja vidutinio amžiaus moterys su lengvesne ligos forma [49]. | Labiausiai tikėtinas pataloginis anti-LRP4 Ak mechanizmas yra sumažėjęs AChR telkimas (angl. <i>clustering</i>), tačiau galimi ir kiti veikimo mechanizmai, nes IgG1 gali aktyvuoti komplemento sistemą. Dažnai pacientai, sergantys generalizuota LRP4+ miastenija, turi ir Ak prieš agriną [50]. | Timektomijos efektyvumas nėra įrodytas [47]. |

AChR+ - aptinkami anti-AChR Ak; MuSK+ - aptinkami anti-MuSK Ak; LRP4+ - aptinkami anti-LRP4 Ak.



Pav. Naujieji imunologiniai preparatai miastenijai gydyti. Modifikuota remiantis [16]

900 mg/sav., 5-oji dozė (1200 mg) suleidžiama po 1 sav., vėliau vaistas skiriamas 1200 mg kas 2 sav. [22]. Lietuvoje vaistas patvirtintas generalizuotai AChR+ miastenijai gydyti [23], tačiau nėra kompensuojamas.

Efgartigimodas – tai pirmasis FcRn antagonistas, kurio intraveninė forma pirmą kartą buvo patvirtinta JAV 2021 m. gruodį suaugusiųjų generalizuotai AChR+ miastenijai gydyti [24]. Europoje efgartigimodas (Vyvgart) buvo patvirtintas 2022 m. rugpjūtį [25] ir yra prieinamas Lietuvoje [26], tačiau nėra kompensuojamas. Efgartigimodas yra humanizuotas IgG1 Fc fragmentas su padidintu afinitetu jungtis prie FcRn neutralioje ar rūgščioje pH terpėje [27]. FcRn inhibitoriai, tokie kaip efgartigimodas, jungiasi prie FcRn ir sutrikdo jų sąveiką su IgG, taip sumažindami šių Ak antrinį panaudojimą ir didindami jų suirimą, kas lemia selektyvių serumo IgG sumažėjimą be įtakos kitiems Ig ir albuminui [25]. Kita vertus, pastebėta, kad bendras IgG kiekis, po paskutinės intraveninės efgartigimodo dozės, grįžta į normos ribas per kelis mėnesius [27, 28]. Tiriamas vaisto efektyvumą III fazės klinikiniame tyrime, trukusiame 26 savaites, buvo pastebėta, kad efgartigimodas greitai pagerino generalizuotos miastenijos simptomus ir pacientų kasdieninę veiklą. Mažiau nei pusės AchR+ miastenijos pacientų, gydytų efgartigimodu, būklė pagerėjo iki minimalių simptomų, o daugeliui pacientų pasireiškė teigiamas kliniškai reikšmingas atsakas jau po 2 savaičių nuo gydymo pradžios [27]. Teigiamas efgartigimodo poveikis buvo stebimas nepriklausomai nuo paciento lyties, amžiaus, paveiktų raumenų grupių, skiriamo papildomo gydymo nesteroidine imunosupresine terapija, steroidais ar AChE inhibitoriais. Dažniausias NP buvo galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų ir šlapimo takų infekcijos [27]. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas mažesnis leukocitų, limfocitų ir neutrofilų skaičius pacientams, gydytiems šiuo vaistu, todėl taikomą terapiją infekcijos metu rekomenduojama atidėti. Imunizacija gyvomis ar gyvomis susilpnintomis vakcinomis nėra rekomenduojama gydymo metu, nes vaistas sukelia trumpalaikį IgG kiekio sumažėjimą [25]. 2022 m. klinikinis tyrimas, vertinantis vakcinų efektyvumą gydant efgartigimodu, parodė, kad, skiriant FcRn antagonistą, nesutriko gebėjimas sukelti naujus specifiskus IgG atsakus, nepaisant sumažėjusio bendro IgG titro [28]. Efgartigimodas gali sąveikauti su vaistais, kurie jungiasi prie FcRn – imunoglobulinais, mAk ir sumažinti jų efektyvumą [25]. Rekomenduojama vaisto dozė yra 10 mg/kg intraveninė infuzija, suleidžiama per 1 val., kartą per savaitę. Gydymo kursas apima 4 sav. Tolimesnio gydymo ciklas skiriamas atsižvelgiant į klinikinį ligos vaizdą [25].

Kiti dar nepatvirtinti biologiniai vaistai miastenijai gydyti

Komplemento (C5) inhibitoriai

Zilukoplanas – trumpas 35 kDa makrociklinis peptidas, kuris jungiasi prie baltymo C5 ir blokuoja jo skilimą į C5a ir C5b, taip neleidamas C5b susijungti su C6 ir inhibuodamas MAC aktyvaciją [29]. II klinikinių tyrimų fazėje pa-

stebėtas statistiškai reikšmingas būklės pagerėjimas skiriant vaistą 0,3 mg/kg injekcijomis poodiniu būdu 12 savaičių. Be to, vertinant vaisto saugumą, gauti palankūs rezultatai, kadangi stebėta mažai NP pasireiškimo atvejų, nė vienam pacientui nepasireiškė meningokokinė infekcija [30]. Šiuo metu vaisto saugumas ir efektyvumas yra toliau stebimi ir vertinami III fazės klinikiniuose tyrimuose [16].

Ravulizumabas – humanizuotas mAk, aukšto afiniteto C5 inhibitorius, pasižymintis ilgesniu už ekulizumabą pusinės eliminacijos laiku. Dėl šios priežasties vaistas skiriamas rečiau, t. y. 1 kartą kas 8 savaites [31]. Šiuo metu vaistas tiriamas III fazės klinikiniuose tyrimuose. Vertinant vaisto saugumą, dažniausiai iš NP reiškesi galvos skausmas, pykinimas ir viduriavimas. Vartojant vaistą, taip pat išlieka *Neisseria Meningitidis* sukeltos infekcijos išsivystymo rizika [16].

FcRn antagonistai

Rozanoliksizumabas – tai žmogaus IgG4 Ak, kuris jungiasi prie FcRn ir jį blokuoja, taip sukeldamas cirkuliuojančių IgG kiekio sumažėjimą [32]. I fazės klinikiniuose tyrimuose buvo stebimas žymus IgG kiekio sumažėjimas, priklausomai nuo vaisto dozės ir nepriklausomai nuo vaisto skyrimo būdo (į veną, po oda). NP, tokie kaip galvos skausmas, lydimas pykinimo, vėmimo ir pireksijos, dažniau buvo asocijuoti su intravenine, nei su poodine vaisto forma. Šiuo metu vaistas dalyvauja III fazės klinikiniuose tyrimuose [16].

Nipokalimabas – žmogaus IgG1 Ak, kuris blokuoja IgG prisijungimą prie FcRn endosominėje ir ekstraląstelinėje pH terpėje [33]. II fazės klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp IgG koncentracijos sumažėjimo ir teigiamo klinikinio efekto. Šis vaistas tarp generalizuota miastenija sergančių pacientų buvo gerai toleruojamas, saugus ir be sunkių NP [34]. Nipokalimabas taip pat pasižymi labai maža penetracija per placentos barjerą [35]. Šiuo metu vaistas yra tiriamas su miastenija sergančiais suaugusiais pacientais III fazės klinikiniuose tyrimuose [16].

Batoklimabas – žmogaus IgG1 mAk, nukreiptas prieš FcRn, todėl pagreitina patogeniškų autoAk suirimą [36]. Dabar vaistas yra tiriamas III fazės klinikiniuose tyrimuose, kur tiriamoji grupė yra generalizuota AChR+ miastenija sergantys suaugę pacientai [37]. Atliktame II fazės klinikiniame tyrime su seroteigiamos generalizuotos miastenijos pacientais jau pirmąją gydymo savaitę buvo stebimas labai greitas IgG kiekio sumažėjimas. Greitas vaisto efektas koreliavo su klinikinės pacientų būklės pagerėjimu. Pastebėtas laikinas albumino kiekio sumažėjimas kraujo plazmoje su skirtingomis batoklimabo dozėmis, stebėta neryški periferinė edema. Dažniausi NP: hipercholesterolemija, hiponatremija, šlapimo takų infekcijos ir reakcijos, pasireiškusios injekcijos vietoje [36].

B ląstelių inhibitoriai

Rituksimabas (RTX) – B ląstelių inhibitorių klasės chimerinis mAk, kuris jungiasi prie B ląstelių paviršiuje esančio CD20 baltymo [16]. RTX pasižymi CD20+ B ląstelių

kiekio sumažinimu, truncančiu 6–12 mėnesių, indukuodamas jų apoptozę. Imuninis poveikis apima antigeno pristatymo, citokinų produkcijos, T ląstelių bei makrofagų aktyvacijos mažėjimą [29]. 2021 m. atlikta sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė, kurios metu pastebėta, kad, skiriant RTX, geresnių rezultatų sulaukta tarp MuSK+ pacientų nei tarp sergančiųjų AChR+. Be to, remisija po RTX skyrimo greičiau pasiekta pacientams su naujai pasireiškusia miastenija nei tiems, kurie sirgo refrakterine miastenija. Analizuojant vaisto saugumą, NP stebėti penktadaliui tiriamųjų. Dažniausiai pacientai patyrė reakcijas infuzijos vietoje, 5,8 % pasireiškė pneumonijos, *Herpes zoster*, virusinis gastroenteritas ir cholecistitas, o tik 0,2 % pacientų išsivystė progresuojanti multifokalinė leukoencefalopatija (PML) [38]. Vis dėlto, šiuo metu nėra nustatyto gydymo RTX algoritmo, nes vaistas nėra patvirtintas miastenijai gydyti.

Inebilizumabas – humanizuotas anti-CD19 mAk, kuris mažina CD19 ekspresuojančias B ląsteles per nuo Ak priklausomą ląstelių medijuotą citotoksiškumą [39]. Šiuo metu atliekami III fazės klinikiniai tyrimai su pacientais, sergančiais vidutine ar sunkia AChR+ ar MuSK+ miastenija [16], tačiau kol kas rezultatai dar nepaskelbti.

Mezagitamabas – pilnai humanizuotas anti-CD38 mAk. Vaistas šiuo metu dalyvauja II fazės klinikiniuose tyrimuose, kurių metu vertinamas poveikis sergantiesiems miastenija [16].

Satralizumabas – humanizuotas anti-interleukino-6 receptoriaus mAk. Kol kas vaisto efektyvumas, gydant miasteniją, vertinamas III fazės klinikiniuose tyrimuose [16].

T ląstelių inhibitoriai

CAR-T ir CAAR-T ląstelių terapija – chimerinės auto-Ak receptorių ekspresuojančios T ląstelės, nukreiptos prieš autoreaktyvias B ląsteles. Šios terapijos vertinamos I fazės klinikiniuose tyrimuose, tačiau pastebėta, kad jos gali sukelti gyvybei pavojingą citokinų audros sindromą [16].

APIBENDRINIMAS

Miastenijos gydymo strategijų pasirinkimas klinikinėje praktikoje kelia daug iššūkių dėl ligos heterogeniškumo, nevienodo atsako į gydymą, skiriamų vaistų sukeltamų nepageidaujamų poveikių. Kaip vienas šių problemų sprendimo būdų galėtų būti selektyvi imunoterapija. Iki šiol biologiniai vaistai, sukurti kitoms ligoms gydyti, buvo sėkmingai pritaikyti valdant miasteniją, tačiau šiuo metu tik vienas iš jų, t. y. ekulizumabas, yra patvirtintas. Vienintelis miastenijai gydyti patvirtintas specifinis vaistas – FcRn antagonistas efgartigimodas. Iš pritaikytų biologinių vaistų jis išsiskiria tuo, kad kol kas nėra kitų patvirtintų šio vaisto indikacijų. Vaistas selektyviai sumažina patologiinių Ak kiekį, o jo teigiamas efektas stebimas nepriklausomai nuo taikyto papildomo gydymo ir ligos klinikinės iš-

raiškos. Ekulizumabas ir efgartigimodas pasižymi kliniškai reikšmingu veiksmingumu gydant generalizuotą AChR+ miasteniją. Tikimasi, kad artimiausiu metu bus patvirtinti ir kiti biologinės imunoterapijos vaistai, kurie leis praplėsti miastenijos gydymo specifikacijas. Nipokalimabas gali būti perspektyvus gydant miastenija sergančias nėščiąsias dėl savo itin mažos penetracijos per placentos barjerą. Ravulizumabas skiriamas gana retai, kas būtų itin patogu pacientams. Pastebėta, kad rituksimabas yra efektyvesnis gydant MuSK+ miasteniją, o inebilizumabas galėtų būti skiriamas tiek AChR+, tiek MuSK+ miastenijos atveju. Visgi, biologinė terapija yra gana naujas miastenijos gydymo būdas, todėl ilgalaikio biologinių vaistų vartojimo veiksmingumas nėra žinomas. Tikimasi, kad tolimesni klinikiniai tyrimai padės atsakyti į šiuos klausimus ir suteiks naujas biologinės terapijos pritaikymo galimybes, gydant miasteniją.

Literatūra

1. Beloor Suresh A, Asuncion RMD. Myasthenia gravis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644757/>
2. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazemina M, Fatahian R, Mohammadi P, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 2021; 19(1): 516. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03185-7>
3. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983; 14(5): 516–9. <https://doi.org/10.1002/ana.410140504>
4. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [accessed 2022 Dec 6]. Available from: <https://myasthenia.org/>
5. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life* 2021; 14(1): 7. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0145>
6. Lünemann JD. Getting specific: targeting Fc receptors in myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol* 2017; 17(10): 597–8. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00547-z>
7. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004; 29(4): 484–505. <https://doi.org/10.1002/mus.20030>
8. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Front Immunol* 2020; 11: 212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00212>
9. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2021; 96(3): 114–22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011124>
10. Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2021; 20(1): 102712. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102712>
11. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand* 2014; 130(4): 211–21. <https://doi.org/10.1111/ane.12261>
12. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;

- 11: 1756285617749134. <https://doi.org/10.1177/1756285617749134>
13. Menon D, Barnett C, Bril V. Novel treatments in myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 538. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00538>
14. Surmachevska N, Tiwari V. Corticosteroid induced myopathy. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557731/>
15. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31(6): 623–33. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000647>
16. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of generalized myasthenia gravis with special emphasis on newer biologicals. *Drugs* 2022; 82(8): 865–87. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01726-y>
17. Monteleone JPR, Gao X, Kleijn HJ, Bellanti F, Pelto R. Eculizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol* 2021; 12: 696385. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.696385>
18. Albazli K, Kaminski HJ, Howard JF. Complement inhibitor therapy for myasthenia gravis. *Front Immunol* 2020; 11: 917. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00917>
19. Waheed W, Newman E, Aboukhatwa M, Moin M, Tandan R. Practical management for use of eculizumab in the treatment of severe, refractory, non-thymomatous, AChR+ generalized myasthenia gravis: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2022; 18: 699–719. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S266031>
20. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien FL, et al. Post-intervention status in patients with refractory myasthenia gravis treated with eculizumab during REGAIN and its open-label extension. *Neurology* 2021; 96(4): e610–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011207>
21. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60(1): 14–24. <https://doi.org/10.1002/mus.26447>
22. European Medicines Agency. Soliris [accessed 2022 Dec 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>
23. VVKT - Vaistai [accessed 5 2022 Dec 5]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/19782>
24. Heo YA. Efgartigimod: first approval. *Drugs* 2022; 82(3): 341–8. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01678-3>
25. European Medicines Agency. Vyvgart [accessed 2022 Dec 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart>
26. VVKT - Vaistai [accessed 5 2022 Dec 5]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/31734>
27. Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(7): 526–36. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00159-9)
28. Guptill JT, Sleasman JW, Steeland S, Sips M, Gelinis D, de Haard H, et al. Effect of FcRn antagonism on protective antibodies and to vaccines in IgG-mediated autoimmune diseases pemphigus and generalised myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2022; 55(8): 620–31. <https://doi.org/10.1080/08916934.2022.2104261>
29. Schneider-Gold C, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211065406. <https://doi.org/10.1177/17562864211065406>
30. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, et al. Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 582–92. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5125>
31. Dalakas MC. Expert review of clinical immunology role of complement, anti-complement therapeutics, and other targeted immunotherapies in myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(7): 691–701. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2082946>
32. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: a randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017; 9(414): eaan1208. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan1208>
33. Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T, van Iersel MP, Nix DJ, et al. M281, an anti-FcRn antibody: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IgG reduction in a first-in-human study. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(4): 1031–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1276>
34. Guptill J, Antozzi C, Bril V, Gamez J, Meuth SG, Blanco JLM, et al. Vivacity-MG: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of nipocalimab administered to adults with generalized myasthenia gravis. *Neurol* 2021; 96(15).
35. Roy S, Nanovskaya T, Patrikeeva S, Cochran E, Parge V, Guess J, et al. M281, an anti-FcRn antibody, inhibits IgG transfer in a human ex vivo placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(5): 498.e1–498.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.058>
36. Yan C, Duan RS, Yang H, Li HF, Zou Z, Zhang H, et al. Therapeutic effects of batoclimab in Chinese patients with generalized myasthenia gravis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II study. *Neurol Ther* 2022; 11(2): 815–34. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00345-9>
37. Phase 3 study to assess the efficacy and safety of batoclimab as induction and maintenance therapy in adult participants with generalized myasthenia gravis [accessed 2022 Dec 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05403541>
38. Da Y, Zhang G, Guo J, Zhao C, Pu M, Chen D, et al. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Neurol* 2021; 12: 736190. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736190>
39. Frampton JE. Inebilizumab: first approval. *Drugs* 2020; 80(12): 1259–64. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01370-4>
40. Morgan BP, Chamberlain-Banoub J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clin Exp*

- Immunol 2006; 146(2): 294–302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03205.x>
41. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1023–36. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
 42. Dresser L, Wlodarski R, Reznica K, Soliven B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Med* 2021; 10(11): 2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
 43. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells* 2019; 8(7): 671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>
 44. Alahgholi-Hajibehtad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, Aysal F, Oflazer P, Deymeer F, et al. Association of HLA-DRB1*14, -DRB1*16 and -DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol* 2013; 74(12): 1633–5. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.08.271>
 45. Okada K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, Jigami T, et al. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006; 312(5781): 1802–5. <https://doi.org/10.1126/science.1127142>
 46. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(51): 20783–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1313944110>
 47. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87(4): 419–25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>
 48. Zhang J, Chen Y, Chen J, Huang X, Wang H, Li Y, et al. AChRAb and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis: a distinct subtype? *Neurol Sci* 2021; 42(3): 863–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05042-3>
 49. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, Yu Z, Howard JF, Corse A, et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: a multicenter study. *Muscle Nerve* 2020; 62(3): 333–43. <https://doi.org/10.1002/mus.26985>
 50. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmeas B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69(4): 445–51. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2393>

A. Vaitkus, J. Čiauškaitė, M. Malakauskaitė, M. Baublytė

NEW TREATMENT OPTIONS FOR GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS

Summary

Myasthenia gravis is an autoimmune disease in which autoantibodies against the postsynaptic membrane proteins of the neuromuscular junction disrupt impulse transmission thus causing pathological muscle weakness and fatigue that worsens throughout the day. Although the disease is not yet curable, most patients can achieve complete symptom control and improved quality of life with appropriate treatment. Four treatment strategies are used in clinical practice: symptomatic, immunosuppressive, immunomodulatory, and surgical treatment, which can help control the disease but are not equally effective for all patients. Symptomatic treatment with acetylcholinesterase (AChE) inhibitors is often not effective enough, so additional treatment with immunosuppressants is indicated. These are effective, but can cause systemic side effects if taken for long periods. Even polytherapy is often not sufficient enough to treat patients with myasthenia gravis. The challenges of treating this disease are encouraging to seek alternatives. Increasing attention is being paid to antibodies against acetylcholine receptors (AChRs) and other structures of the neuromuscular junction that are important in pathogenesis of myasthenia gravis. Drugs are being developed that target specific links in the immune system to reduce the risk of systemic adverse effects. Currently, only two drugs are approved for the treatment of generalized myasthenia gravis – eculizumab and efgartigimod. Both of them are safe and effective in treating generalized myasthenia gravis with prevalent anti-AChR antibodies. Currently, 10 other drugs are clinically tested for their safety and efficacy in treating patients with myasthenia gravis. In this article, we review publications that analyze biological therapy and its novelty in the treatment of myasthenia gravis. We focus more on already approved biological drugs.

Keywords: myasthenia, subtypes of myasthenia, anti-AChR-Ab, anti-MuSK-Ab, anti-LRP4-Ab, efgartigimod, eculizumab, zilucoplan, ravulizumab, rozanolixizumab, nipocalimab, batoclimab, tiruximab, inebilizumab, mezigatamab, setralizumab, CAR-T, CAAR-T.

Gauta:
2023 01 04

Priimta spaudai:
2023 03 08