

ILMUS ESIMENE JUHUSLIKUSTATUD TŮMEKTOOMIAUURING MŮASTEENIAGA PATSIENTIDE KOHTA

Myasthenia gravis (MG) on autoimmuunne antikehade vahendatud nŕvihaigus, mille korral hŕirub nŕviimpulsi ŕlekanne lihasele. Haigus avaldub vahelduva raskusega lihastenŕrkuse ja vŕsimusena. Tŕmuse osatŕhtsust on selle haiguse puhul tŕheldatud juba ammu: 10–15%-l MG-patsientidest on leitud tŕmoom ning 30%-l tŕmoomiga patsientidest esinevad mŕasteenia sŕmptomid (1).

Esimest korda kirjeldati teaduskirjanduses tŕmuse kirurgilist eemaldamist ehk tŕmektoomiat mŕasteenia ravimeetodina 1941. aastal. Kuuest patsiendist, kellel ei esinenud tŕmoomi, oli pooltel tŕmektoomia hilistulemus hea (2). Samas aga on jŕrgnevate vaatlusuringute ja retrospektiivsete uuringute tulemused vastukŕivad, kuid kuna immuunteraapia oli osutunud edukaks, tekkis kŕsimus, kas tŕmuse eemaldamine on patsiendil, kellel ei esine tŕmoomi, mŕasteenia korral ŕldse nŕidustatud.

Kauaoodatud rahvusvaheline pimehindamisega juhuslikustatud tŕmektoomiauuring mittetŕmoomse mŕasteeniaga patsientidel, kes on prednisoonravil, on nŕidseks avaldatud (3). Uuringus osales 67 meditsiinikeskust 18 riigist ŕle maailma. Neis keskustes leiti 2006. kuni 2012. aastani 231 kriteeriumitele sobivat patsienti, kellest lŕpuks vŕeti uuringusse 126 osalemisega nŕustunud. Kaasamise kriteeriumiteks oli vanus 18 kuni 60 aastat (vanuse ŕlempiiri tŕsteti 2008. aastal 65. eluaastani loodetust vŕiksema osalemismŕara tŕttu), vŕhem kui 3 aastat tagasi diagnoositud MG (ka seda piiri tŕsteti uuringu kŕigus 5 aastani), atsetŕlkoliiniretseptorite vastaste antikehade

sisaldus ŕle 1 nmol/l ja haiguse kliiniline raskusaste (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) II kuni IV ning osaleja vŕis tarvitada atsetŕlkoliinesteraasi inhibiitorit koos vŕi ilma glŕkokortikosteroidita. Vŕlistavateks kriteeriumiteks oli muu immuunsupressioonravi peale glŕkokortikosteroidi, rasedus vŕi laktatsioon, eelnevalt tehtud tŕmektoomia, tŕmoom anamneesis vŕi muu raske kaasuv haigus, mis vŕiks uuringus osalemist takistada.

Veebipŕhise juhuslikustamisega jagunes 66 patsienti tŕmektoomia ja prednisoonravi rŕhma ning 60 patsienti ainult prednisoonravi rŕhma. Patsiente hinnati jŕrgneva 36 kuu vŕltel. Ŕlepŕeviti manustatava prednisoonravi skeem sŕltus sellest, kas patsient oli juba uuringu alguses seda ravimit tarvitanud. Eesmŕrk oli raviga jŕuda haiguse minimaalsete avaldustega seisundini (*minimal-manifestation status*). Tŕmektoomia tehti pŕrast uuringusse arvamist 30 pŕeva jooksul ning kŕigile rakendati laiendatud tŕmektoomiat nii reprodutseeritavuse mŕttes kui ka selleks, et eemaldada kogu tŕmuse kude. Samuti hakati selles rŕhmas kohe tarvitama prednisooni.

Patsiente jŕlgiti 3 aasta jooksul ja tulemused nŕitasid, et tŕmektoomia rŕhmas esines patsientidel statistiliselt oluliselt vŕhem haiguse sŕmptomeid vŕi olid need kergemad (mŕddetuna kvantitatiivsel MG-skaalal (*quantitative myasthenia gravis score*) punktidenal 0–39). Samuti vajasis selle rŕhma patsiendid haiguse sŕmptomite kontrolliks oluliselt vŕiksemat prednisooniannust (44 mg vs. 60 mg, $p < 0,001$). Meeste ja naiste alarŕhmade analŕiisis olid tulemused sarnased, kuid meestel leiti tŕmek-

toomia jŕrel vŕiksema prednisooniannuse vajadus. Kompliktatsioonides rŕhmade vahel erinevusi ei leitud ($p = 0,73$), kuid tŕmektoomia rŕhmas esines uuringu lŕpus vŕhem mŕasteenia sŕmptomeid ($p < 0,001$), neist vŕiksem arv patsiente oli viibinud mŕasteenia ŕgenemiste tŕttu haiglas (9% vs. 37%, $p < 0,001$) ja nad hindasid oma haiguse sŕmptomitega seotud stressi taset madalamaks ($p = 0,003$). Samuti oli tŕmektoomia jŕrel vŕiksem vajadus kasutada teisi immuunsupressante (asatiopriin) (17% vs. 48%; $p < 0,001$).

Glŕkokortikosteroidi annuse kohta on nentunud ka uuringu autorid, et see oli suur mŕlemas rŕhmas, kuid kuna protokollis oli eesmŕrk saavutada minimaalsete sŕmptomitega seisund ja vŕltida teiste immuunsupressantide kasutamist, on need arvud mŕistetavad. Samas peab silmas pidama, et ŕksnes sŕmptomaatiline ravi atsetŕlkoliinesteraasi inhibiitoriga ei ole vŕljendunud haiguse korral piisav. Immuunsupressiivsetest ravimitest on esikohal glŕkokortikosteroidid ja asatiopriin ning ravi eesmŕrk on saavutada remissioon (4). On leitud ka, et MG silmavormi generaliseerumine on harvem juhul, kui patsient on olnud immuunsupressioonravil (5).

Kirjeldatud tŕo tŕestab, et tŕmektoomia on ŕheks mŕasteenia ravimeetodiks, vŕhendades immuunsupressiivse ravi vajadust. Uuringu autorid on pannud rŕhku sellele, et tŕmuse kude tuleb operatsioonil eemaldada tŕiel mŕaral, kuna vastasel juhul vŕib tŕmuse alles jŕanud osa autoimmuunset reaktsiooni jŕtkuvalt alal hoida. Ja muidugi peab arvestama, et uuringu tulemused ei kehti juhul, kui mŕasteenia on seotud teist tŕupi autoantikehadega (nŕiteks lihasespetsiifilised tŕrosiinkinaasivastased ehk MuSK antikehad, lipoproteiiniretseptoriga seotud

proteiin-4 antikehad (LRP4) või agriinivastased antikehad) või kui autoantikehi ei ole vereseerumist üldse leitud.

KIRJANDUS

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14:1023–36.
2. Blalock A HA, Ford FR, Lilienthal JL. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941;117:1529–33.
3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511–22.
4. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893–902.
5. Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009;256:1314–20.

MÜASTEENIA RAVIJUHEND ON ENDEISELT POOLELE

Hiljuti avaldati *myasthenia gravis*'e (MG) konsensuslikud juhised, mis on praktilisest vaatenurgast neuroloogile abiks haiguse diagnoosimisel ja ravimisel (1). Selle koostamisel on arvesse võetud Saksamaa, Jaapani, Suurbritannia ja teisi Euroopa kohalikke ravijuhendeid. Samas on aga selle juhendi esimesed autorid maininud, et teistel müasteeniaga tegelevatel ekspertidel võivad olla vastupidised vaated, ning rõhutanud lugejale, et nende eesmärk oli anda välja konsensuslik suunis, mitte kirjutada kõigile kohustuslikku ravijuhendit.

Ilmunud ravijuhendis on soovitatud, et glükokortikosteroidid (GKS) või immuunsupressandid (IS) peaksid olema raviskeemis kõigil MG-patsientidel, kellel ei õnnestu ainult sümptomaatilise raviga (püridostigmiin) jõuda minimaalsete sümptomitega seisundini (*minimal manifestation status*). Juhendis on aga välja toodud ka, et patsientidel, kellel GKS on vastunäidustatud, või

juhul, kui patsient keeldub neist, on mittesteroidsed ISid (asatiopriin, mükofenolaat-mofetiin või tsüklosporiin) esimeseks ravivalikuks. Samas aga puudub sellel soovitusel tõenduspõhisus (2) ning kriitiseeritud on ka nende väidet, et GKS-ravi alustades võivad müasteenia sümptomid süveneda. Nimelt pärineb vastav uuring enam kui 30 aasta tagusest ajast, kui ravi alustati väga suurte GKS-i doosidega. Nüüdsetes ravisoovitustes domineerib alustamine väikese annusega ja selle aeglane suurendamine (3). Lisaks on hiljuti avaldatud väikese valimiga juhuslikustatud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring, kus uuriti prednisooni toimet MGga patsientide silmavormi korral (4). Leiti, et prednisoon on ohutu, hästi talutav ja tõhus. Juba varem on välja toodud, et GKS-i või IS-i tarvitamise korral on MG silmavormi generaliseerumise tõenäosus oluliselt väiksem (1, 5).

Selle aasta juulikuuks polnud kauaoodatud tümektoomia uuringut (6) veel avaldatud, seega on refereeritud ravijuhendis tümektoomiat nimetatud ravis valikmeetodiks.

Avaldatud töös tasub veel kriitiliselt suhtuda vastunäidustatud ravimitesse. Suuresti on need pärit ajast, kui patsiendid said raviks vaid püridostigmiini ja need soovitused põhinevad vähese tõenduspõhisusega uuringutel. Puuduvad tõendid, et β -blokaatorid või statiinid halvendaksid MG-patsiendi seisundit. Samuti pole tõestatud antibiootikumide MG-patsientide seisundit halvendav efekt ning suurema tõenäosusega on kaebuste süvenemise põhjuseks hoopis infektsioon, mida antibiootikumidega ravitakse (2). Kriitikat on tehtud ka juhendi

ravi lõpetamise kohta. Saavutada on vaja minimaalsete sümptomitega või kaebustevaba seisund ning see on sümptomaatilise ravi (püridostigmiin) lõpetamise otsustamisel oluline näitaja.

Konsensust pole *myasthenia gravis*'e ravi suhtes endiselt saavutatud, kuid MG ravijuhend on kindlasti vajalik ja abistav. Tuleb rõhutada, et hoolimata alustatud ravist vajavad MG-patsiendid pidevat jälgimist ja neuroloogilise seisundi hindamist.

KIRJANDUS

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016;7:419–25.
2. Dalakas MC. Treating myasthenia on consensus guide: helpful and challenging but still unfinished business. *Neurology* 2016;87:350–1.
3. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MJ, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;5:199–206.
4. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): a randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 2016;53:363–9.
5. Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009;256:1314–20.
6. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;75:511–22.



Liis Sabre –
TÜ Kliinikumi
närvikliinik



Maarika Liik –
TÜ Kliinikumi
närvikliinik