

Nöroloji: Teori, Metodoloji ve Uygulama

**Editör
Prof. Dr. Salim Güngör**

Nöroloji:
Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

İmtiyaz Sahibi Platanus
Publishing®

Editör

Prof. Dr. Salim Güngör

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım

Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No

45813

ISBN

978-625-8513-02-8

©copyright

Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak
gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla
  altılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118

web: www.platanuspublishing.com

e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Guillain-Barré Sendromu Acil Tanı ve Tedavi	
Dilek Atik	
BÖLÜM 2.....	11
Miyastenia Gravis Tedavisinde FcRn İnhibitörlerinin Yeri	
Berin İnan	



BÖLÜM 1

Guillain-Barré Sendromu Acil Tanı ve Tedavi

Dilek Atik¹

Guillain-Barré sendromu (GBS), tedavi edilebilir bir hastalık olmakla birlikte tedavi aşamasına girebilmek için öncesinde hastalıktan şüphelenmek gerekmektedir. Geçrilen enfeksiyon süreç sonrası, immün aracılı, monofazik bir poliradikülönöropati olan bu sendromdur(1). Prognozu iyiden hayati tehlikeye sokacak düzeyde olabilen nöromüsküler paralizinin önde gelen küresel bir hastalıktır(2). GBS'nin tanısının klinik örüntülerle birlikte büyük ölçüde laboratuvar bulguları ve elektrofizyoloji desteği ile konur (3). GBS'li hastaların %30'u ciddi, yaygın bir nöropati geliştirir ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. 20 hastadan biri ölür. GBS'ye ilişkin artan anlayış, tedavideki ilerlemeyle paralellik göstermemiştir. GBS prevalansı ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterir ve 100.000'de 0.44 ile 3.25 arasında değişir.(4-9). Dünya genelinde ülkeler arası demografik farklılıklardan ötürü prevalansı ve insidansı da farklılık gösterir. Özellikle enfeksiyöz odaklara göre şekillenir. GBS'nin en sık görüldüğü yaş 50 ile 70 yaş arasındadır. Erkek cinsiyet kadın cinsiyete göre daha fazladır(10-11).

PATOFİZYOLOJİSİ

GBS'nin patofizyolojisinde immünolojik bir tetikleyiciyle başlama sonrası akson ve/veya miyelin hücrelerinin immün aracılı bozulması ile hastalık başlar. GBS iki forma ayrılmıştır: akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN) şeklindedir. Çoğu durumda, GBS %60'ı gastrointestinal veya solunum semptomları sonrası geliştiği bildirmektedir. En sık tanımlanan patojenik tetikleyici olan *Campylobacter jejuni* olarak tanımlanır. GBS ile ilişkili diğer patojenler arasında Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), hepatit E virüsü (HEV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, influenza A virüsü ve Zika virüsü bulunur. *Mycoplasma pneumoniae*, çocuklarda daha sık olmak üzere IgG izotipinin anti-galaktoserebrozid antikorlarıyla ilişkilidir. Bu patojenlerin çoğu ile aksogial hasarın mekanik ilişki henüz net değildir(12,13).

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik olarak bacak ve kollarda alt kısımlardan yukarıya doğru ilerleyici şekilde ani şekilde gevşek paralizi ve derin tendon reflekslerinin yokluğu veya azalmasıyla ortaya çıkar. Duyusal bozukluk olma zorunluluğu yoktur. Yapılan çalışmalarda, hastaların özellikle enfeksiyöz süreç sonrası tipik olarak 10-14 gün

¹ Doç. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Acil Tıp A.B.D,
Orcid: 0000-0002-3270-8711

içinde başladığı belirtilmiştir. Hastalarda; hiçbir semptom olmayabileceği gibi kraniyal sinir tutulumu, solunum yetmezliği, otonomik disfonksiyon, sırt ve kemik ağrısı şeklinde kendini gösterebilir(14,15).

TANI

GBS hastalarda normal beyaz kan hücresi sayısı (WCC) ile birlikte BOS albüminositolojik ayrışması özelliği mevcuttur. GBS'nin yükselmiş BOS/serum albümin katsayısı (Qalb) ile birlikte, etkilenen sinir köklerinde kan-sinir bariyerinin bozulduğunu gösterir; böylece proteinler sızdıran damarlar yoluyla subaraknoid boşluğa sızar. Normal BOS proteinini hastalığın ilk haftasında yaygındır ve GBS'yi dışlamaz ve semptomların başlangıcından sonraki ikinci haftada normal veya yalnızca hafif derecede yükselmiş olabilir. Genellikle hem BOS proteinini hem de WBC'yi yükselten IVIg ile tedaviden önce BOS örneği alınmalıdır. Elektromiyografi sinir iletim çalışmaları değerlendirildiğinde ilk günlerde normal olabilir ancak hastalık başlangıcından haftalar sonra neredeyse ileti sıkıntısı artarak kendini gösterir. Başlangıçtaki refleks muayenelerinde hiperrefleksi ve sfinkter bozukluğu (mesane ve/veya bağırsak disfonksiyonu) olabilir. Ensefalopati veya bilinç düzeyindeki değişiklik zamanla gelişebilir. Bununla birlikte, torasik köklerin veya interkostal sinirlerin tutulumu zaman zaman GBS'de psödo spinal bir düzeye neden olabilir(14,15).

BİYOBELİRTEÇLER

GBS'de serum ve BOS biyobelirteçlerine olan ilgi giderek artmaktadır. GBS'de üç biyobelirtecin potansiyel olarak yararlı olduğu gösterilmiştir: 1.nörofilament hafif zincir (NfL), 2.periferin ve toplam 3.tau (T-tau). GBS'li hastalarda, **serum NfL** düzeyleri aynı yaş sağlıklı kişilere göre yüksektir ve hastalık şiddeti ile doğru orantılıdır.

Tip III ara filament proteinini olan periferinin serum düzeylerinin , akson hasarına dair elektrofizyolojik kanıt bulunan GBS hastalarında önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. GBS'de seçici olarak yükselerek ve multipl skleroz ve demans gibi MSS bozukluklarında yükselmeyerek merkezi ve periferik NfL yükselmelerini ayırt eder(18).

T-tau , hem merkezi hem de periferik aksonlarda ifade edilen mikrotübül ilişkili bir proteindir. T-tau'nun plazma seviyelerinde sağlıklı kişilere göre yüksektir. T-tau'nun plazma ve BOS seviyeleri korelasyon göstermez, bu durum distal periferik sinir hasarı göstermede etkili olduğunu düşündürmektedir (18,19).

TEDAVİ

GBS'de güncel hastalığı değiştiren tedaviler arasında IVIg ve Plazmaferez(PLEX) dir. Kortikosteroidler GBS'de önerilmez: Oral kortikosteroidler iyileşmeyi geciktirebilir veya yan etkilere neden olabilir.

IVIg ve PLEX karşılaştırması

Tedavi protokolünde IVIg ile Plazmaferez(PLEX) doğrudan karşılaştıran birebir randomize çalışmalar tedavi etkinliğinde önemli bir fark göstermemiştir, ancak IVIg'in Plazmafereze göre kesilme olasılığı daha düşüktür. IVIg Plazmafereze göre tromboemboli riski fazla olduğundan hasta seçimlerini bu doğrultuda yapmak daha doğru olur.]. PLEX de iyi tolere edilir ancak hızlı sıvı değişimleri, sıvı yüklenmesi ve vazovagal ataklar nedeniyle hipotansiyona neden olabilir. Bu tür komplikasyonlar, otonom sinir sistemi tutulumu nedeniyle genellikle labil kan basıncına sahip olan GBS hastalarında daha sık olabilir. Alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar nadirdir ve ortaya çıktıklarında genellikle plazma veya insan albümini solüsyonunun infüzyonundan kaynaklanırlar. Bir diğer komplikasyon grubu ise damar yolu enfeksiyonu, sepsis, hematomlar, venöz tromboz ve damar hasarı gibi damar erişimiyle ilgilidir(20-22).

KAYNAKLAR

- 1-Bellanti R, Rinaldi S. Guillain-Barré syndrome: a comprehensive review. *Eur J Neurol.* 2024 Aug;31(8):e16365. doi: 10.1111/ene.16365. Epub 2024 May 30. PMID: 38813755; PMCID: PMC11235944. *Deymeer F. Myastenia gravis'in tarihi yeniden ele alındı. Noro Psikiyatrs Ars.* 2020;58:154-62.
- 2-Guillain G. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1916;40:1462-1470
- 3-van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023;30:3646-3674. doi: 10.1111/ene.16073
- 4-Matsui N, Nodera H, Kuzume D, et al. Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006–2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):718-724. doi: 10.1111/ene.13569
- 5-Cheng Q, Wang DS, Jiang GX, et al. Distinct pattern of age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China. *J Neurol.* 2002;249(1):25-32. doi: 10.1007/pl00007844
- 6-Howlett WP, Vedeler CA, Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: a comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurol Scand.* 1996;93(1):44-49. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00169.x
- 7-Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Ruuskanen JO, Rautava P, Kytö V. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Finland 2004–2014. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22:440-445.
- 8-Rivera-Lillo G, Torres-Castro R, Burgos PI, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Chile: a population-based study. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(4):339-344. doi: 10.1111/jns.12182
- 9- Islam Z, Jacobs BC, Islam MB, Mohammad QD, Diorditsa S, Endtz HP. High incidence of Guillain-Barré Syndrome in children, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1317–1318.
- 10-Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388(10045):717-727. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1
- 11-Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2018;141(10):2866-2877. doi: 0.1093/brain/awy232

- 12-Meyer Sauteur PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, et al. *Mycoplasma pneumoniae triggering the Guillain-Barré syndrome: a case-control study. Ann Neurol.* 2016;80(4):566-580.
- 13- Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. *Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. Neurology.* 001;57(4):736-738.
- 14-Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9
- 15- Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. *Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain.* 2014;137(Pt 1):33-43.
- 16-Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, et al. *Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(1):70-77. doi: 10.1136/jnnp-2020-323899
- 17- Petzold A. *The 2022 Lady Estelle Wolfson lectureship on neurofilaments. J Neurochem.* 2022;163(3):179-219. doi: 10.1111/jnc.15682
- 18-Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, et al. *Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(1):70-77. doi: 10.1136/jnnp-2020-323899
- 19- Petzold A. *The 2022 Lady Estelle Wolfson lectureship on neurofilaments. J Neurochem.* 2022;163(3):179-219. doi: 10.1111/jnc.15682
- 20-Kapoor M, Hunt I, Spillane J, et al. *IVIg-exposure and thromboembolic event risk: findings from the UK Biobank. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(8):876-885. doi: 10.1136/jnnp-2022-328881
- 21-Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. *Guillain-Barré sendromu için kortikosteroidler. Cochrane Veritabanı Syst Rev.* 2016;10:CD001446. doi: 10.1002/14651858.CD001446.pub5
- 22- Grup GBSST. *Guillain-Barré sendromunda intravenöz metilprednizolonun çift kör denemesi. Lancet.* 1993;341(8845):586-590. doi: 10.1016/0140-6736(93)90351-G



BÖLÜM 2

Miyastenia Gravis Tedavisinde FcRn İnhibitörlerinin Yeri

Berin İnan¹

Giriş

Miyastenia gravis (MG), post-sinaptik nöromusküler kavşakta bulunan asetilkolin reseptörü (AChR), kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) veya lipoprotein ilişkili protein 4 (LRP4) gibi yapılara karşı gelişen otoantikorların aracılık ettiği kronik, otoimmün bir nöromusküler kavşak hastalığıdır (Bhandari & Bril, 2023; Gilhus et al., 2019). Hastalık, tipik olarak fiziksel aktiviteyle artan ve dalgalı seyir gösteren kas güçsüzlüğü ile karakterizedir (Gilhus et al., 2019). Klinik bulgular yalnızca göz kaslarının tutulduğu oküler MG'den ekstremit, bulbar ve solunum kaslarının etkilendiği ve yaşamı tehdit edici tablolara yol açabilen jeneralize MG'ye kadar değişkenlik göstermektedir (Bhandari & Bril, 2023; Gilhus et al., 2019). MG'nin standart tedavisi asetilkolinesteraz inhibitörleri, kortikosteroidler, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve rituksimab gibi immünsüpresif ajanlardan oluşmaktadır (Inan, Orhan, Bekircan-Kurt, Erdem-Ozdamar, & Tan, 2024; Rodolico, Bonanno, Toscano, & Vita, 2020; Sanders et al., 2016; Zhao et al., 2021). Miyastenik kriz ve kötüleşmelerin akut tedavisinde ise intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve plazmaferez gibi hızlı immünmodülasyon sağlayan tedaviler kullanılmaktadır (Sanders et al., 2016). Ancak tüm bu tedaviler her zaman yeterli etkinlik göstermemekte ve hastaların %10-30'u refrakter seyretmektedir (Suh, Goldstein, & Nowak, 2013; Zhao et al., 2021). Ayrıca kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif ajanların uzun dönem kullanımlarında ciddi yan etkiler (enfeksiyon riski, malignite riski, metabolik komplikasyonlar vb.) ortaya çıkabilmektedir (Wolfe, Hanson, & Silvestri, 2024). Bu nedenle MG tedavisinde daha seçici, hızlı etkili ve güvenli ajanlara duyulan ihtiyaç giderek artmıştır (Alfaidi, Karmastaji, Matic, & Bril, 2024; Bhandari & Bril, 2023). Son yıllarda özellikle IgG aracılı otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan neonatal Fc reseptörü (FcRn) dikkat çekmiş ve bu reseptörün farmakolojik inhibisyonu yeni bir tedavi paradigması olarak gündeme gelmiştir (Jaffry et al., 2023). FcRn inhibitörleri, dolaşımdaki patojenik IgG düzeylerini azaltarak nöromusküler kavşaktaki otoantikor aracılı blokajı hafifletmeyi amaçlamaktadır (Jaffry et al., 2023; Pyzik, Kozicky, Gandhi, & Blumberg, 2023).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2758-0207

FcRn'in Biyolojisi ve Terapötik Hedeflenmesi

FcRn, immün sistemin homeostazında kritik bir rol oynayan, immünglobulin G (IgG) ve albüminin yarılanma ömrünü düzenleyen bir hücresele reseptördür (Pyzik et al., 2023). FcRn aslında bir yanlış isimlendirmedir. Yani, FcRn neonatal dönemin ötesinde erişkin hayatta da hepatosit, keratinosit, epitel, endotel, hematopoietik hücreler gibi pek çok yerde yaygın olarak bulunmaktadır (Jaffry et al., 2023; Pyzik et al., 2023). FcRn, yapısal olarak majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I molekülüne benzerlik gösterir ve $\beta 2$ -mikroglobulin ile non-kovalent bağlarla birleşerek oluşturduğu heterodimer yapı sayesinde işlevsel hale gelir (Pyzik et al., 2023). FcRn'nin ana işlevi, asidik endozomlarda IgG'leri bağlamak, lizozomal degradasyondan korumak ve nötral pH koşullarında IgG'leri yeniden dolaşıma salmaktır (Jaffry et al., 2023; Pyzik et al., 2023). FcRn'nin albümin metabolizmasında da benzer bir rolü vardır; albümini proteolitik yıkımdan koruyarak plazmadaki stabilitesini sağlar. Bu mekanizma sayesinde IgG antikorlarının biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 21–28 güne kadar uzamaktadır. FcRn'in doyunluğa ulaşması nedeniyle bağlanamayan IgG'ler ise lizozomlarda yıkılırlar (Pyzik et al., 2023).

FcRn'in immün sistemdeki bu koruyucu fonksiyonu, normal koşullarda savunma yanıtının devamlılığını sağlar (Jaffry et al., 2023). Ancak patojenik otoantikorların rol oynadığı miyastenia gravis gibi hastalıklarda bu mekanizma ters etki yaparak zararlı otoantikorların da dolaşımında uzun süre kalmasına neden olur (Alfaidi et al., 2024; Bhandari & Bril, 2023; Jaffry et al., 2023; Menon & Bhandari, 2025). İşte bu noktada FcRn'nin farmakolojik blokajı, patojenik IgG'lerin hızla elimine edilmesini sağlayarak klinik yarar sağlamaktadır (Alfaidi et al., 2024; Menon & Bhandari, 2025). FcRn inhibitörleri, reseptörün IgG'nin Fc bölgesine bağlanmasını engelleyerek endozomal geri dönüşüm döngüsünü kesintiye uğratar ve IgG'nin lizozomlarda yıkıma yönlendirilmesine yol açar. Böylece toplam IgG düzeylerinde hızlı, derin ve kontrollü bir azalma sağlanır (Jaffry et al., 2023; Zhu et al., 2023). Klinik araştırmalar, FcRn inhibitörlerinin bu etkisinin MG hastalarında semptomları hızla düzelttiği ve hastaların yaşam kalitesini anlamlı ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir (Antozzi, Frangiamore, et al., 2025; Benatar, Wiendl, Nowak, Zheng, & Macias, 2024; Bril, Druzd, Grosskreutz, Habib, Kaminski, et al., 2025; J. F. Howard et al., 2024).

FcRn İnhibitörleri

Efgartigimod

Efgartigimod, insan IgG1 molekülünden türetilmiş modifiye bir Fc fragmanıdır ve FcRn reseptörüne hem asidik hem de fizyolojik pH'de yüksek afinite ile bağlanacak şekilde tasarlanmıştır (Bhandari & Bril, 2023; Ulrichs et al., 2018). Bu bağlanma sayesinde IgG'nin endozomal geri dönüşümü

engellenmekte ve dolaşımdaki patojenik antikorlar azalmaktadır (Howard et al., 2019; Ulrichts et al., 2018).

Efgartigimod'un etkinliği ilk olarak faz 1 ve faz 2 çalışmalarında gösterilmiştir (Howard et al., 2019; Ulrichts et al., 2018). Ulrichts ve ark. tarafından 62 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan faz 1 çalışmasında katılımcılara tek ya da multipl asendan dozlarda intravenöz (iv) efgartigimod ya da plasebo verilmiştir (Ulrichts et al., 2018). Tek asendan doz uygulanan grupta IgG seviyelerinde %50, multipl asendan doz uygulanan grupta ise %75 oranında azalma gözlemlenmiştir. Son infüzyondan yaklaşık olarak 8 hafta sonra IgG seviyelerinin başlangıç düzeyine döndüğü görülmüştür. Diğer immünglobulin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Efgartigimoda bağlı en sık görülen yan etki hafif baş ağrısı olup çalışma boyunca ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (Ulrichts et al., 2018). Efgartigimodun jeneralize MG hastalarında etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği faz 2 çalışmasına ise hafif ve üzeri hastalık şiddetindeki 24 MG hastası dahil edilmiştir (Howard et al., 2019). On iki hastaya efgartigimod, 12 hastaya da plasebo verilmiştir. Efgartigimod, 3 hafta boyunca haftada bir 10 mg/kg dozunda toplam 4 kez uygulanmıştır. Efgartigimod alan hastalarda MG yaşam kalitesi ve hastalık aktivitesi ölçeklerinde anlamlı ve sürdürülebilir bir iyileşme gözlenmiştir. Maksimum klinik iyileşme, son infüzyondan bir hafta sonra ortaya çıkmış ve ilaç kesildikten sonra dahi bu etki devam etmiştir. Efgartigimod IgG seviyelerinde %70'e varan hızlı bir azalma sağlamıştır. Anti-AChR antikor seviyelerindeki azalma da, toplam IgG seviyelerindeki düşüşle paralellik göstermiştir. Tedaviyle ilişkili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (Howard et al., 2019). Ardından yapılan faz 3 ADAPT çalışmasına da yine hafif ve üzeri hastalık şiddetindeki 167 jeneralize MG hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %77'sinde anti-AChR antikoru pozitifdir. Efgartigimod alan hastaların %68'inde MG günlük yaşam aktivitesi skorlarında (MG-ADL) anlamlı iyileşme gözlenirken plasebo alan grupta bu oran %30 seviyesinde kalmıştır. İlaç uygulamasını takiben birinci haftadan itibaren tüm sonlanım ölçütlerinde (MG-ADL ve kantitatif MG (QMG) skorları) iyileşme gözlenmeye başlanmış ve 7. Haftaya kadar olumlu etki devam etmiştir. Çalışma süresinde en sık gözlenen yan etkiler baş ağrısı ve nazofarenjit iken hastaların %5'inde ise ciddi yan etki geliştiği ancak ölümle sonlanan bir vaka olmadığı bildirilmiştir (Howard et al., 2021). Efgartigimodun hastaların yaşam kalitesi üzerine olan olumlu etkisi ADAPT çalışmasının ek analizlerinde de gösterilmiştir (Sacca et al., 2023).

Efgartigimodun uzun dönem güvenlik ve etkinliği ise ADAPT+ uzatma çalışması ile değerlendirilmiştir (J. F. Howard et al., 2024). ADAPT çalışmasından 151 hasta (%91) ADAPT+ uzatma çalışmasına katılmıştır, 106 hasta anti-AChR antikoru pozitifdir. Hastalara efgartigimod 10 mg/kg dozunda iv

olarak haftalık 4 doz şeklinde uygulanmış ve sonraki tedavi döngüleri hastaların klinik seyrine göre bireyselleştirilmiş olarak belirlenmiştir. Hastalar ortalama olarak 5.1 tedavi döngüsü almıştır ve çalışmaya katılım süresi medyan olarak 371 gündür. İlacın etkinliği her döngüde MG-ADL ve QMG skorları ile değerlendirilmiştir. MG-ADL skorunda ortalama değişim -5.1, QMG skorunda ise -4.7 olarak bildirilmiştir. Çalışma süresince ciddi güvenlik sorunu bildirilmemiştir. Yan etkilerin çoğu hafif veya orta şiddette olmuştur. Bu veriler, efgartigimodun uzun dönem kullanımının güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi döngüleri boyunca klinik iyileşme tutarlı bir şekilde devam etmiştir (J. F. Howard et al., 2024). ADAPT-sc çalışmasında ise subkutan (sc) efgartigimod PH20 ile iv efgartigimod tedavisi karşılaştırılmış ve sc efgartigimod PH20'nin iv efgartigimoda kıyasla IgG seviyelerindeki azalma açısından "noninferior" (eşdeğer) olduğu gösterilmiştir. Her iki tedavi yöntemi de IgG seviyelerinde benzer ve anlamlı düşüşler sağlamış, bu düşüşler klinik iyileşmelerle de paralellik göstermiştir (J. F. Howard, Jr. et al., 2024). Bu bulgu, hasta uyumunu artıran ve tedaviye erişim kolaylığı sağlayan önemli bir gelişmedir. Subkutan formun kullanıma girmesi, özellikle evde veya ayaktan tedavi gören hastalar için önemli bir rahatlık sağlamaktadır (J. F. Howard, Jr. et al., 2024).

Gerçek yaşam verileri de klinik çalışmaların bulgularını desteklemektedir. IV uygulamadan sc uygulamaya geçişin güvenli ve etkili olduğu aynı zamanda tedaviye uyumu ve hasta memnuniyetini artırdığı bildirilmiştir (Yoshikawa et al., 2025).

Anti-AChR antikoru negatif MG alt tiplerinde ve refrakter olgularda efgartigimodun kullanımına ilişkin veriler de giderek güçlenmektedir (Antozzi, Frangiamore, et al., 2025; Cheng, Wang, Dai, Wang, & Wang, 2025; Remijn-Nelissen, Tannemaat, Ruiter, Campman, & Verschuuren, 2024). Hollanda merkezli 16 hastalık bir retrospektif kohort çalışmasında dört haftalık ilk ilaç döngüsü sonunda hastaların %50'sinde MG-ADL skorlarının iyileştiği, uzun dönemde ise %80 hastada prednizolon, azatioprin, IVIG gibi eşlik eden tedavilerin dozlarının azaltıldığı ya da tedavilerin kesildiği bildirilmiştir (Remijn-Nelissen et al., 2024). Benzer şekilde refrakter MG hastalarında efgartigimodun etkinliğine ilişkin bir meta analizde de MG hastalarında tedavi yanıtılığının %78 olduğu saptanmıştır (Cheng et al., 2025). Bu veriler, efgartigimodun klasik tedavilere yanıt vermeyen hasta grubunda önemli bir tedavi seçeneği haline geleceğini düşündürmektedir.

Anti-MuSK pozitif (n=5), anti-LRP4 pozitif (n=2) veya üçlü-negatif (n=6) olmak üzere toplam 13 jeneralize MG hastasında iki yıllık klinik takip sürecini içeren bir çalışmada efgartigimodun etkinliği ve güvenliği incelenmiştir. Efgartigimod ile MG günlük yaşam aktivitesi ve hastalık aktivitesi skorlarında

anamlı ve tekrarlanabilir iyileşmeler kaydedilmiştir. Hastaların %22'si minimal semptomatik hale gelmiştir. Tedavi sırasında hastaların hiçbir hastaneye yatmamış veya ek immünomodulator tedaviye ihtiyaç duymamıştır. Kortikosteroid dozları önemli ölçüde azaltılmış ve 3 hastada tamamen kesilmiştir. Tedavi genellikle iyi tolere edilmiş olup en sık izlenen yan etkilerin üst solunum yolu enfeksiyonu, diyare ve baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (Antozzi, Frangiamore, et al., 2025). Bu bulgular, efgartigimodun anti-AChR antikoru negatif jeneralize MG hastalarında da etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Rozanoliksizumab

Rozanoliksizumab, insan kaynaklı bir anti-FcRn antikoru olup FcRn'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Smith et al., 2018). Efgartigimoda benzer şekilde FcRn'i bloke ederek IgG'nin geri dönüşümünü engellemekte ve serum IgG düzeylerinde hızlı bir düşüş sağlamaktadır (Kiessling et al., 2017).

Rozanoliksizumabın faz 1 çalışması 49 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilmiş olup 13 kişiye plasebo, 36 kişiye de rozanoliksizumab verilmiştir (Kiessling et al., 2017). Rozanoliksizumab grubu üç farklı dozda (1, 4 veya 7 mg/kg tek doz) iv ve sc uygulama yapılan 6 kohorta ayrılmıştır. Hem iv hem de sc uygulama ile doz bağımlı bir IgG düşüşü gözlemlenmiştir. IgG seviyelerindeki azalma 7-10. günlerde maksimum etkiye ulaşmış ve haftalarca devam etmiş, ardından yavaşça bazal düzeylere dönmüştür. SC uygulama iv uygulamaya göre daha iyi tolere edilmiş ve daha iyi bir güvenlik profili sunmuştur. IV uygulama ile baş ağrısı, bulantı-kusma, ateş gibi yan etkilerin doz bağımlı olarak arttığı görülmüştür. Yüksek doz iv uygulama ile 4 kişide ciddi yan etki geliştiği bildirilmiştir, sc uygulamada ise ciddi yan etkiye rastlanmamıştır. Bu çalışma (Kiessling et al., 2017) ile rozanoliksizumabın IgG seviyelerini güvenli ve etkili bir şekilde düşürdüğü ve sc uygulamanın daha iyi tolere edildiğini gösterilmiştir.

Rozanoliksizumabın faz 2 çalışması ise randomize, çok merkezli, çift kör ve iki dönemli bir çalışmadır (Bril et al., 2021). Çalışmaya anti-AChR ve ya anti-MuSK antikoru pozitif olan orta-ağır şiddetteki jeneralize MG hastaları dahil edilmiştir. Çalışmanın 29 günlük ilk döneminde hastalara haftada bir kez 7 mg/kg sc rozanoliksizumab veya plasebo uygulanmıştır. 29.-43. günler arasındaki çalışmanın ikinci döneminde ise hastalar yeniden randomize edilerek haftada bir kez 7 mg/kg veya 4 mg/kg sc rozanoliksizumab almıştır. 44-99. günler arasında da bir gözlem dönemi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk döneminde tedavi grubunda QMG skorlarında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme izlenmemiştir (sırasıyla -1,8 ve -1,2; p=0.221) (Bril et al., 2021). MG-ADL ve kompozit MG (MGC) skorlarındaki iyileşme ise anlamlıdır. Çalışmanın ikinci döneminde 7 mg/kg rozanoliksizumab tedavisinin devam ettirilmesiyle sonlanım MG-ADL, QMG ve MGC skorlarında daha fazla iyileşme

sağlanabildiği, 99 günlük gözlem süresinin sonunda ise tüm bu skorların başlangıç seviyelerine döndüğü görülmüştür. Rozanoliksizumab, serum IgG seviyelerinde hızlı ve doz bağımlı bir azalma sağlamıştır. İlk dönemde IgG seviyelerinde %52'lik bir azalma gözlenirken ikinci dönemde bu oran 7 mg/kg dozu ile %68'e ulaşmıştır. Rozanoliksizumab genel olarak iyi tolere edilmiştir. En sık görülen yan etki hafif-orta şiddette baş ağrısı olmuş, ciddi bir yan etki ya da fırsatçı enfeksiyon bildirilmemiştir.

Rozanoliksizumabın MG'deki klinik etkinliğinin değerlendirilmesi ve geliştirilmesinin omurgasını temel olarak MycarinG adı verilen adaptif faz 3 çalışması oluşturmaktadır (Bril et al., 2023). Çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bu çalışmaya anti-AChR veya anti-MuSK antikoru pozitif, hafif ve üzeri hastalık şiddetindeki 200 MG hastası dahil edilmiştir. Hastalar haftada bir kez 6 hafta boyunca 7 mg/kg veya 10 mg/kg dozunda sc rozanoliksizumab veya plasebo almıştır. Her iki tedavi grubunda da (7 mg/kg ve 10 mg/kg) plasebo grubuna kıyasla MG-ADL, MGC ve QMG skorlarında anlamlı iyileşme izlenmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler genellikle hafif-orta şiddette olup en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, diyare, bulantı ve ateş olmuştur (Bril et al., 2023). Altı haftalık bu döngüden sonra rozanoliksizumabın uzun süreli güvenliği, etkinliği ve tolere edilebilirliği MG0004 ve MG0007 olmak üzere iki açık etiketli uzatma (OLE) çalışması ile değerlendirilmiştir (Bril, Druzdz, Grosskreutz, Habib, Kaminski, et al., 2025; Habib et al., 2025). MG0004 OLE çalışmasına 70 hasta dahil edilmiş ve hastalar 52 infüzyona kadar düzenli olarak haftalık olarak 7 mg/kg ya da 10 mg/kg dozlarında sc rozanoliksizumab almıştır (Bril, Druzdz, Grosskreutz, Habib, Kaminski, et al., 2025). Hastaların MG-ADL, MGC ve QMG skorlarında anlamlı iyileşme olduğu ve bu iyileşmenin 10 mg/kg doz grubunda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. IgG seviyelerinde hızlı bir düşüş sağlanmış ve bu düşüşün klinik fayda ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Hastaların %85,7'sinde çoğu hafif-orta şiddette olan advers olaylar kaydedilmiş olup en yaygın yan etkiler baş ağrısı, diyare ve kan IgG seviyelerinde azalma olmuştur.

MG0007 OLE çalışmasında (Habib et al., 2025) ise hastalar 7 mg/kg veya 10 mg/kg dozlarında 6 haftalık rozanoliksizumab tedavi döngüleri almıştır. En az on altı haftalık gözlem dönemini takiben bir sonraki tedavi döngüsü hastaların bireysel semptomları dikkate alınarak miyastenik kötüleşme (MG-ADL'de ≥ 2 ya da QMG'de ≥ 3 puan artış vb.) olduğunda verilmiştir. Faz 3 MycarinG ve MG0007'den havuzlanan uzun dönem güvenlik verilerinin analizinde en az bir döngü rozanoliksizumab alan 188 hasta için toplam 174,71 hasta-yılı izlem rapor edilmiştir (Habib et al., 2025). Hastaların %89,9'unda tedaviyle ilişkili yan etki görülmüş olup, en yaygın yan etkiler baş ağrısı, enfeksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları olmuştur. Çoğu yan etki hafif-orta şiddette olup, tekrarlayan tedavi

döngüleriyle yan etki sıklığı artmamıştır. Şiddetli yan etkiler %26.6 oranında görülmüş, en yaygın olanları MG kötüleşmesi ve baş ağrısıdır. Bir hastada rozanolixizumab kaynaklı aseptik menenjit görülmüş, ancak hasta tamamen iyileşmiştir. Enfeksiyonlar genellikle hafif-orta şiddette olup, ciddi enfeksiyonlar COVID-19 pandemisi sırasında beklenen düzeyde gözlenmiştir (Habib et al., 2025). MycarinG ve iki OLE çalışmasının toplu etkinlik değerlendirmesinde de, döngüler boyunca MG-ADL, MGC ve QMG skorlarında klinik açıdan anlamlı iyileşmelerin sürdüğü ve ilacın genel olarak iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Bril, Druzdz, Grosskreutz, Habib, Mantegazza, et al., 2025). Rozanoliksizumabın anti-MuSK antikoru pozitif alt gruptaki etkisi ayrıca incelenmiştir (Habib et al., 2024). MycarinG'e katılan 200 hastanın 21'i anti-MuSK antikoru pozitif olup bu alt grupta rozanoliksizumabın etkinliği ve güvenlik profili değerlendirildiğinde rozanoliksizumabın anti-MuSK pozitif MG'de de MG-ADL skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür. Rozanoliksizumab, IgG ve özellikle IgG4 seviyelerinde hızlı ve belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Tedaviye bağlı ciddi yan etki ya da ölüm bildirilmemiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, diyare ve bulantı olup rozanoliksizumab anti-MuSK pozitif grupta da genel olarak iyi tolere edilmiştir (Habib et al., 2024).

Tüm bu veriler ışığında Rozanoliksizumab, anti-AChR ve anti-MuSK pozitif MG hastalarında hızlı ve anlamlı klinik iyileşme sağlayan ve iyi tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Nipokalimab

Nipokalimab, tamamen insan kaynaklı bir glikolize IgG1 monoklonal antikordur. Hem endozomal hem de ekstraselüler pH'de FcRn'e yüksek afinite ile bağlanarak IgG'nin endozomal geri dönüşümünü bloke etmektedir ve bu mekanizma sonucunda patojenik otoantikörler de dahil olmak üzere dolaşımdaki tüm IgG alt tipleri hızlı bir şekilde azalmaktadır (Ling et al., 2019).

Nipokalimabın faz 1 çalışmasına 50 sağlıklı gönüllü katılmış ve katılımcılara tek (0,3, 3, 10, 30 ve 60 mg/kg) ya da haftada bir kez 15 mg/kg veya 30 mg/kg dozlarında toplam 4 hafta boyunca multipl asendan dozlarda iv nipokalimab ya da plasebo uygulanmıştır (Ling et al., 2019). Tek asendan doz uygulamada, serum IgG seviyelerinin doz bağımlı olarak %25 ila %80 arasında azaldığı, multipl asendan doz uygulamasında ise 15 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarıyla IgG seviyeleri %85'e varan oranda azaldığı görülmüştür. IgG alt sınıflarında da (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) benzer azalmalar gözlenmişken (%75-90), IgM, IgA ve IgE seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Nipokalimab genel olarak iyi tolere edilmiş olup en sık yan etkinin baş ağrısı olduğu bildirilmiştir. Ciddi veya şiddetli yan etki gözlenmemiştir (Ling et al., 2019).

Nipokalimabın orta-ağır şiddetteki jeneralize MG hastalarındaki etkinliğini, güvenliğini, farmakokinetik ve farmakodinamiğini inceleyen faz 2 Vivacity-MG çalışmasında katılımcılar dört farklı nipokalimab doz grubuna (5 mg/kg ve 30 mg/kg dört haftada bir, 60 mg/kg iki haftada bir ve tek doz 60 mg/kg) ya da plasebo grubuna randomize edilmiştir (Antozzi et al., 2024). Çalışmada sekiz haftalık tedavi süresini takiben sekiz haftalık bir takip dönemi bulunmaktadır. Nipokalimab ile MG-ADL skorlarında doz bağımlı bir iyileşme gözlenmiştir. Serum IgG seviyeleri de hızlı ve doz bağımlı bir şekilde %83'e varan oranda azalmıştır. Serum albumin seviyelerinde de hafif ve geçici düşüşler izlenmiştir. Nipokalimab ile tüm doz gruplarında kabul edilebilir güvenlik ve iyi tolere edilebilirlik bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler diyare, baş ağrısı ve nazofarenjit olmuştur. Nipokalimab alan hastaların %14,8'inde nötralizan antikörler tespit edilmiş ancak nipokalimabın farmakokinetik, farmakodinamik etkileri ve klinik etkinliği açısından herhangi bir olumsuz etki saptanmamıştır (Antozzi et al., 2024).

Faz 3 Vivacity-MG3 çalışmasına 17 ülkeden orta-ağır şiddette hastalık aktivitesi olan ve standart tedavilere yanıtı olmayan 199 jeneralize MG hastası dahil edilmiştir (Antozzi, Vu, et al., 2025). Hastalara 24 hafta boyunca 2 haftada bir iv plasebo ya da iv nipokalimab (ilk doz 30 mg/kg, takiben 15 mg/kg) verilmiştir. Nipokalimab MG-ADL ve QMG skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler sağlamış ve IgG seviyelerini hızlı ve belirgin ölçüde azaltmıştır. İkinci haftada IgG seviyelerindeki medyan düşüş %74,6 olarak kaydedilmiş ve 24. haftada da %68,8 olarak devam etmiştir. Tüm IgG alt tiplerinde belirgin bir azalma izlenirken IgM, IgA ve IgE seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Anti-AChR ve anti-MuSK antikoru konsantrasyonlarında 6 aylık çift kör faz boyunca düşüşler gözlenmiştir. Bu düşüşler, IgG seviyelerindeki azalmayla paralel olarak gerçekleşmiş ve klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Advers olayların sıklığı nipokalimab ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur (%84). Ciddi advers olaylar nipokalimab grubunda %9, plasebo grubunda %14 oranında görülmüştür. Nipokalimab grubunda periferik ödem ve kas spazmları gibi yan etkiler daha sık rapor edilmiştir, ancak bunlar ciddi veya tedaviyi bırakmaya neden olacak düzeyde olmamıştır. Alt grup analizleri, nipokalimabın özellikle antikör-pozitif hastalarda (anti-AChR, anti-MuSK, ve sınırlı sayıda anti-LRP4) etkili olduğunu göstermiştir. Ancak seronegatif hastalarda anlamlı bir fayda sağlanamamıştır (Antozzi, Vu, et al., 2025).

Sonuç olarak nipokalimab, hızlı etki başlangıcı ve elverişli güvenlik profili ile seropozitif jeneralize MG'de FcRn inhibitörleri arasında öne çıkan bir tedavi seçeneğidir. Mevcut veriler, ilacın alevlenme kontrolü ve uzun süreli idame tedavisi bağlamında kullanım potansiyelini desteklemektedir (Antozzi et al., 2024; Antozzi, Vu, et al., 2025). Devam eden OLE çalışmaları tamamlandığında,

uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik konusunda daha kesin sonuçlar elde edilecek ve klinik kullanımın kapsamı netleşecektir (Antozzi, Vu, et al., 2025).

Batoklimab

Batoklimab (HBM9161), FcRn'i hedefleyen tam insan IgG1 monoklonal antikör olup IgG–FcRn etkileşimini bloke ederek IgG'nin lizozomal yıkımını hızlandırmaktadır (Alfaidi et al., 2024; Yap et al., 2021).

Batoklimabın güvenliğini, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değerlendirmek için iki faz 1 çalışması gerçekleştirilmiştir (Collins et al., 2019; Yap et al., 2021). Tek asendan doz ve multipl asendan doz uygulamalarından oluşan iki bölümlü ilk faz 1 çalışmasında (Collins et al., 2019), tek asendan doz aşamasında gönüllülere değişen dozlarda tek doz iv ya da sc batoklimab uygulaması yapılmıştır. 765 mg'lık tek doz sc uygulamadan sonra IgG seviyelerinde %47'lik bir azalma gözlenmiştir. En yaygın gözlenen yan etkilerin enjeksiyon bölgesinde kızarıklık ve şişlik olduğu bildirilmiştir. Multipl asendan doz uygulaması yapılan bölümde ise gönüllülere 4 hafta boyunca haftalık 340 mg veya 680 mg dozlarında sc uygulama yapılmıştır. Haftalık enjeksiyonlarla toplam IgG seviyelerinde %75'in üzerinde bir azalma sağlanmıştır. Yan etkiler hafif düzeyde olup, %22-34 oranında geçici hipoalbüminemi gözlenmiştir (Collins et al., 2019). Yirmi dört sağlıklı Han Çinlisi ile yapılan bir diğer faz 1 çalışmasında ise katılımcılara 340 mg, 510 mg ve 680 mg dozlarında tek doz sc uygulama yapılmış ve katılımcılar 85 gün boyunca takip edilmiştir (Yap et al., 2021). Batoklimabın toplam IgG seviyelerinde hızlı ve belirgin bir azalma sağlandığı ve bu azalmanın 11. günde en düşük seviyeye ulaştığı, IgG'deki azalmanın doz bağımlı olarak %21 ile %41 arasında değiştiği ve IgG seviyelerinin 3 ay içinde kademeli olarak toparlandığı raporlanmıştır. Toplam 39 advers olay bildirilmiş olup çoğu hafif şiddettedir. En sık bildirilen yan etkiler grip benzeri hastalık ve döküntü olmuştur. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. İki katılımcıda ilaca karşı antikör gelişmiştir, ancak bu durum ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkilememiştir (Yap et al., 2021).

Batoklimabın jeneralize MG hastalarındaki etkinliği yine Çin'de yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmasında değerlendirilmiştir (Yan et al., 2022). Çalışmaya 30 jeneralize MG hastası katılmış ve hastalara 6 hafta boyunca haftada bir 340 mg veya 680 mg batoklimab veya plasebo sc olarak uygulanmıştır. Ardından isteğe bağlı 6 haftalık açık etiketli tedavi döneminde iki haftada bir 340 mg batoklimab sc uygulanmıştır. Batoklimab plaseboya kıyasla MG-ADL, QMG, MGC ve MG yaşam kalitesi ölçeği (MGQoL-15) skorlarında anlamlı bir iyileşme sağlamıştır. Batoklimab, serum IgG seviyelerini hızlı ve anlamlı bir şekilde düşürmüştür. Maksimum IgG düşüşü, 43. günde 340 mg grubu için %57, 680 mg grubu için %74 olarak ölçülmüştür. Batoklimab genel olarak iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etki veya tedaviye bağlı ölüm

bildirilmemiştir. En sık görülen yan etkiler arasında hipokolesterolemi, hiponatremi, idrar yolu enfeksiyonu ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yer almıştır. Serum albümin seviyelerinde geçici düşüşler gözlemlense de tedavi sonrasında albumin seviyeleri normale dönmüştür. Çalışmanın çift-kör döneminde 680 mg ile daha iyi semptom kontrolü sağlanmış olması nedeniyle ilacın faz 3 çalışmasında 680 mg dozunun seçilmesi önerilmiştir (Yan et al., 2022). On yedi anti-AChR antikoru pozitif jeneralize MG hastası ile gerçekleştirilen bir faz 2a çalışmasında (Nowak et al., 2024) da faz 2 çalışmasındaki (Yan et al., 2022) tedavi protokolü kullanılmıştır. Batoklimab alan hastalarda MG-ADL, QMG ve MGC skorlarında iyileşme gözlemlenmiş ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Batoklimab alan hastalarda plaseboya kıyasla IgG ve anti-AChR antikoru seviyelerinde anlamlı düşüşler sağlanmıştır. Batoklimab genel olarak iyi tolere edilmiştir. Ciddi yan etkiler nadir görülmüş ve çoğu hafif veya orta şiddette olmuştur. Batoklimab 680 mg grubunda düşük albümin seviyeleri gözlemlenmiş ancak bu durum tedavi sonrası normale dönmüştür (Nowak et al., 2024).

Hafif ve üzeri şiddette hastalık aktivitesi gösteren jeneralize MG hastaları ile devam eden faz 3 FLEX çalışmasının tasarımı, batoklimabın gerçek yaşamda kullanılabilecek bir “indüksiyon-idame” stratejisiyle değerlendirilmesini amaçlamaktadır (Benatar et al., 2024). MG hastaları 12 hafta boyunca haftada bir 680 mg, 340 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmektedir. 10. veya 12. haftada MG-ADL’de 2 puan ve üzeri düzelme sağlayanlar 12 haftalık idame döneminde yeniden randomize edilerek 340 mg haftalık, 340 mg iki haftada bir veya plasebo gruplarına ayrılmaktadır. Birincil sonlanım, 12. haftada MG-ADL değişimidir. İdame dönemi ve iki ardışık uzun dönem uzatma çalışması (LTE-1 ve LTE-2) ile sürdürülebilirlik ve doz optimizasyonu araştırılacaktır. Batoklimabın jeneralize MG hastalarının tedavisinde etkili bir seçenek olup olmadığı ve indüksiyon-idame tedavi stratejisinin uygulanabilirliği değerlendirecektir. Ayrıca, çalışma ilacın uzun vadeli güvenlik ve etkinliği hakkında da bilgi verecektir (Benatar et al., 2024).

Sonuç

FcRn inhibitörleri, MG tedavisinde son yılların en önemli terapötik yeniliklerinden biridir. Seçici immünmodülasyon yoluyla patojenik IgG düzeylerini hızlı, öngörülebilir ve tekrarlanabilir biçimde azaltmaları, bu ajanları geleneksel tedavilere kıyasla daha hedefe yönelik ve güvenli kılmaktadır (Alfaidi et al., 2024; Bhandari & Bril, 2023).

Efgartigimod iv ve sc formülasyonlarıyla farklı klinik senaryolara uyarlanabilirken (J. F. Howard et al., 2024; J. F. Howard, Jr. et al., 2024; Yoshikawa et al., 2025), rozanoliksizumab sc uygulama kolaylığı ve özellikle MuSK-pozitif olgulardaki etkinliğiyle öne çıkmaktadır (Bril, Druzdz,

Grosskreutz, Habib, Mantegazza, et al., 2025; Habib et al., 2024). Nipokalimab, güçlü faz 3 verileriyle seropozitif hastalarda belirgin fayda sağlamış, ancak seronegatif olgularda anlamlı bir yarar gösterememiştir (Antozzi et al., 2024; Antozzi, Vu, et al., 2025). Batoklimab ise Çin’de yürütülen çalışmalarda hem anti-AChR hem de anti-MuSK pozitif hastalarda etkili bulunmuş ve sc kullanım avantajı sunmuştur (Nowak et al., 2024; Yan et al., 2022).

FcRn inhibitörlerine ilişkin uzun dönem güvenlik verileri, ADAPT+, MycarinG ve diğer uzatma çalışmalarından elde edilen bulgularla giderek güçlenmektedir ve ciddi bir güvenlik sorunu şu ana kadar ortaya çıkmamıştır (Bril et al., 2023; J. F. Howard et al., 2024; J. F. Howard, Jr. et al., 2024). Enfeksiyon riski ve immün sistem üzerindeki uzun dönem etkiler dikkatle izlenmekte olup, mevcut veriler güvenilirlik açısından umut vericidir (Antozzi, Frangiamore, et al., 2025; Antozzi, Vu, et al., 2025; Benatar et al., 2024; Bril, Druzdz, Grosskreutz, Habib, Kaminski, et al., 2025; Bril, Druzdz, Grosskreutz, Habib, Mantegazza, et al., 2025; Cheng et al., 2025; Habib et al., 2025; J. F. Howard et al., 2024).

Sonuç olarak, FcRn inhibitörleri elverişli yan etki profili ve düşük tedavi yükü ile MG tedavisinde umut vaat etmektedir. Ayrıca, hızlı etki göstermeleri nedeniyle miyastenik kriz gibi akut tablolarda da kullanım potansiyeline sahiptirler (Shi et al., 2025). Bununla birlikte, özellikle refrakter hastalarda veya birden fazla immünoterapi kullananlarda uzun dönem etkinlik, güvenlik ve optimal kullanım stratejilerinin belirlenebilmesi için ileriye dönük, uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Alfaidi, N., Karmastaji, S., Matic, A., & Bril, V. (2024). FcRn Inhibitor Therapies in Neurologic Diseases. *CNS Drugs*, 38(6), 425-441. doi:10.1007/s40263-024-01090-3
- Antozzi, C., Frangiamore, R., Rinaldi, E., Vanoli, F., Andreetta, F., Grigoli, E. G., . . . Mantegazza, R. (2025). Efgartigimod improves non-AChR generalized Myasthenia Gravis: a real world experience. *Neurol Sci*, 46(7), 3271-3279. doi:10.1007/s10072-025-08096-9
- Antozzi, C., Guptill, J., Bril, V., Gamez, J., Meuth, S. G., Nowak, R. J., . . . Vivacity, M. G. P. S. G. (2024). Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Results From the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. *Neurology*, 102(2), e207937. doi:10.1212/WNL.0000000000207937
- Antozzi, C., Vu, T., Ramchandren, S., Nowak, R. J., Farmakidis, C., Bril, V., . . . Vivacity, M. G. S. G. (2025). Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 24(2), 105-116. doi:10.1016/S1474-4422(24)00498-8
- Benatar, M., Wiendl, H., Nowak, R., Zheng, Y., & Macias, W. (2024). Batoclimab as induction and maintenance therapy in patients with myasthenia gravis: rationale and study design of a phase 3 clinical trial. *BMJ Neurology Open*, 6(1), e000536. doi:10.1136/bmjno-2023-000536
- Bhandari, V., & Bril, V. (2023). FcRN receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. *Front Neurol*, 14, 1229112. doi:10.3389/fneur.2023.1229112
- Bril, V., Benatar, M., Andersen, H., Vissing, J., Brock, M., Greve, B., . . . Investigators, M. G. (2021). Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology*, 96(6), e853-e865. doi:10.1212/WNL.0000000000011108
- Bril, V., Druzd, A., Grosskreutz, J., Habib, A. A., Kaminski, H. J., Mantegazza, R., . . . investigators, M. G. s. (2025). Safety and efficacy of chronic weekly rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: the randomized open-label extension MG0004 study. *J Neurol*, 272(4), 275. doi:10.1007/s00415-025-12958-9
- Bril, V., Druzd, A., Grosskreutz, J., Habib, A. A., Mantegazza, R., Sacconi, S., . . . team, M. G. s. (2023). Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind,

- placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*, 22(5), 383-394. doi:10.1016/S1474-4422(23)00077-7
- Bril, V., Druzd, A., Grosskreutz, J., Habib, A. A., Mantegazza, R., Sacconi, S., . . . investigators, M. G. s. (2025). Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: Pooled analysis of the Phase 3 MycarinG study and two open-label extensions. *J Neuromuscul Dis*, 12(2), 218-230. doi:10.1177/22143602241305511
- Cheng, J. J., Wang, F. Q., Dai, Z. Y., Wang, X. W., & Wang, Y. (2025). The efficacy and safety of efgartigimod for refractory myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*, 30(1), 775. doi:10.1186/s40001-025-03057-6
- Collins, J., Jones, L., Snyder, M., Sicard, E., Griffin, P., Webster, L., . . . Piscitelli, S. (2019). RVT-1401, A Novel Anti-FcRn Monoclonal Antibody, Is Well Tolerated in Healthy Subjects and Reduces Plasma IgG Following Subcutaneous or Intravenous Administration (P5.2-079). *Neurology*, 92(15_supplement), P5.2-079. doi:doi:10.1212/WNL.92.15_supplement.P5.2-079
- Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. (2019). Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 30. doi:10.1038/s41572-019-0079-y
- Habib, A. A., Druzd, A., Grosskreutz, J., Mantegazza, R., Sacconi, S., Utsugisawa, K., . . . investigators, M. G. s. (2025). Long-term safety of cyclical rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: Results from the Phase 3 MycarinG study and an open-label extension. *J Neuromuscul Dis*, 12(2), 231-243. doi:10.1177/22143602241308181
- Habib, A. A., Sacconi, S., Antonini, G., Cortes-Vicente, E., Grosskreutz, J., Mahuwala, Z. K., . . . Bril, V. (2024). Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study. *Ther Adv Neurol Disord*, 17, 17562864241273036. doi:10.1177/17562864241273036
- Howard, J. F., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., De Bleecker, J. L., . . . Mantegazza, R. (2024). Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 14, 1284444. doi:10.3389/fneur.2023.1284444
- Howard, J. F., Jr., Bril, V., Burns, T. M., Mantegazza, R., Bilinska, M., Szczudlik, A., . . . Efgartigimod, M. G. S. G. (2019). Randomized phase 2 study of FcRn

- antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*, 92(23), e2661-e2673. doi:10.1212/WNL.0000000000007600
- Howard, J. F., Jr., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T., . . . Group, A. I. S. (2021). Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 20(7), 526-536. doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9
- Howard, J. F., Jr., Vu, T., Li, G., Korobko, D., Smilowski, M., Liu, L., . . . Groups, A.-S. S. (2024). Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics*, 21(5), e00378. doi:10.1016/j.neurot.2024.e00378
- Inan, B., Orhan, I. G., Bekircan-Kurt, C. E., Erdem-Ozdamar, S., & Tan, E. (2024). Clinical and laboratory remission with rituximab in anti-MuSK-positive myasthenia gravis. *Ir J Med Sci*, 193(6), 2989-2994. doi:10.1007/s11845-024-03763-w
- Jaffry, M., Menkes, D. L., Shaikh, A., Mandava, K., Kothari, O., Jaffry, K., & Souayah, N. (2023). Neonatal Fc Receptor Inhibitor Therapeutics in Neuromuscular Disease. *J Clin Neuromuscul Dis*, 24(4), 188-198. doi:10.1097/CND.0000000000000451
- Kiessling, P., Lledo-Garcia, R., Watanabe, S., Langdon, G., Tran, D., Bari, M., . . . Jolles, S. (2017). The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med*, 9(414). doi:10.1126/scitranslmed.aan1208
- Ling, L. E., Hillson, J. L., Tiessen, R. G., Bosje, T., van Iersel, M. P., Nix, D. J., . . . Arroyo, S. (2019). 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*, 105(4), 1031-1039. doi:10.1002/cpt.1276
- Menon, D., & Bhandari, V. (2025). FcRn inhibitors in the context of myasthenia gravis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 30(1), 7-10. doi:10.1080/14728214.2025.2458061
- Nowak, R. J., Breiner, A., Bril, V., Allen, J. A., Khan, S., Levine, T., . . . Group, A. M. S. (2024). Subcutaneous batoclimab in generalized myasthenia gravis: Results from a Phase 2a trial with an open-label extension. *Ann Clin Transl Neurol*, 11(1), 194-206. doi:10.1002/acn3.51946
- Pyzik, M., Kozicky, L. K., Gandhi, A. K., & Blumberg, R. S. (2023). The therapeutic age of the neonatal Fc receptor. *Nature Reviews Immunology*, 23(7), 415-432. doi:10.1038/s41577-022-00821-1

- Remijn-Nelissen, L., Tannemaat, M. R., Ruiter, A. M., Campman, Y. J. M., & Verschuuren, J. (2024). Efgartigimod in refractory autoimmune myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 70(3), 325-332. doi:10.1002/mus.28184
- Rodolico, C., Bonanno, C., Toscano, A., & Vita, G. (2020). MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front Neurol*, 11, 660. doi:10.3389/fneur.2020.00660
- Sacca, F., Barnett, C., Vu, T., Peric, S., Phillips, G. A., Zhao, S., . . . Verschuuren, J. (2023). Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol*, 270(4), 2096-2105. doi:10.1007/s00415-022-11517-w
- Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., . . . Narayanaswami, P. (2016). International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*, 87(4), 419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790
- Shi, F., Lai, R., Feng, L., Zhou, H., Sun, X., Shen, C., . . . Feng, H. (2025). Fast-acting treatment of myasthenic crisis with efgartigimod from the perspective of the neonatal intensive care unit. *BMC Neurol*, 25(1), 79. doi:10.1186/s12883-025-04063-1
- Smith, B., Kiessling, A., Lledo-Garcia, R., Dixon, K. L., Christodoulou, L., Catley, M. C., . . . Brennan, F. R. (2018). Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs*, 10(7), 1111-1130. doi:10.1080/19420862.2018.1505464
- Suh, J., Goldstein, J. M., & Nowak, R. J. (2013). Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med*, 86(2), 255-260. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766745>
- Ulrichs, P., Guglietta, A., Dreier, T., van Bragt, T., Hanssens, V., Hofman, E., . . . Leupin, N. (2018). Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest*, 128(10), 4372-4386. doi:10.1172/JCI97911
- Wolfe, G. I., Hanson, J. E., & Silvestri, N. J. (2024). Myasthenia gravis: The evolving therapeutic landscape. *eNeurologicalSci*, 37, 100541. doi:10.1016/j.ensci.2024.100541
- Yan, C., Duan, R.-S., Yang, H., Li, H.-F., Zou, Z., Zhang, H., . . . Zhao, C. (2022). Therapeutic Effects of Batoclimab in Chinese Patients with Generalized Myasthenia Gravis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Neurology and Therapy*, 11(2), 815-834. doi:10.1007/s40120-022-00345-9

- Yap, D. Y. H., Hai, J., Lee, P. C. H., Zhou, X., Lee, M., Zhang, Y., . . . Chen, X. (2021). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of HBM9161, a novel FcRn inhibitor, in a phase I study for healthy Chinese volunteers. *Clin Transl Sci*, 14(5), 1769-1779. doi:10.1111/cts.13019
- Yoshikawa, M., Inoue, Y., Tanaka, K., Tsumura, K., Hoshino, Y., Shichijo, C., . . . Koike, H. (2025). Real-World Experience with FcRn Inhibitors Efgartigimod and Rozanolixizumab in Myasthenia Gravis: Administration in Multiple Cycles and Transition from Intravenous to Subcutaneous Formulation. *Neurol Ther*, 14(3), 977-988. doi:10.1007/s40120-025-00748-4
- Zhao, C., Pu, M., Chen, D., Shi, J., Li, Z., Guo, J., & Zhang, G. (2021). Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Front Neurol*, 12, 736190. doi:10.3389/fneur.2021.736190
- Zhu, L. N., Hou, H. M., Wang, S., Zhang, S., Wang, G. G., Guo, Z. Y., & Wu, J. (2023). FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis. *Neural Regen Res*, 18(8), 1637-1644. doi:10.4103/1673-5374.363824