

TINJAUAN PUSTAKA

Tatalaksana Terkini Pada Miastenia Gravis

Lydia Susanti¹, Lesti Marlina²

1. Staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS DR M.Djamil Padang; 2. PPDS Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS DR M Djamil Padang

Korespondensi: : Lydia susanti, lydiasusanti99@gmail.com HP;08116650020

Abstrak

Miastenia gravis (MG) merupakan gangguan pada *neuromuscular junction* yang menyebabkan kelemahan otot bersifat fluktuatif. Etiologi dari penyakit ini akibat terdapatnya antibodi yang menyerang reseptor asetilkolin di membran post sinap (autoimun). Miastenia gravis merupakan penyakit yang kronik dan hampir sebagian besar pasien MG jatuh ke kondisi *Generalized Myasthenia Gravis* (gMG) dalam waktu 2 tahun dari onset. Kondisi krisis miastenik merupakan kondisi yang berat dan membutuhkan penatalaksanaan dengan biaya yang besar. Oleh karena itu tatalaksana penyakit terus diperbaharui untuk menurunkan mortalitas dan mortalitas, serta meningkatkan kualitas hidup. Artikel ini membahas mengenai tatalaksana terbaru pasien MG berdasarkan *guidelines* terbaru dan membandingkan dengan *guidelines* sebelumnya.

Kata kunci: miastenia gravis; guidelines 2020; imunosupresan; plasmaparesis; ivig

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is a disorder of the neuromuscular junction that causes fluctuating muscle weakness. The etiology of this disease is due to the presence of antibodies that attack acetylcholine receptors on the postsynaptic membrane (autoimmune). Myasthenia gravis is a chronic disease and most MG patients fall into Generalized Myasthenia Gravis (gMG) within 2 years of onset. Myasthenic crisis is a serious condition and requires high-cost management. Therefore, disease management continues to be updated to reduce mortality and mortality, as well as improve quality of life. This article discusses the latest management of MG patients based on the latest guidelines and compares them with previous guidelines.

Keywords: *myasthenia gravis; guidelines 2020; immunosuppressants; plasmapheresis; ivig*

PENDAHULUAN

Miastenia gravis (MG) adalah penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang menyerang *Neuromuscular Junction* (NMJ). Antibodi ini mengikat *motor end-plate* postsinaptik lalu menyerang dan menghancurkan molekul postsinaptik. Miastenia gravis jarang terjadi, bersifat kronis namun fluktuatif, dan secara klinis bersifat heterogen. Penyakit ini terjadi akibat adanya autoantibodi IgG patogen yang menyerang komponen *neuromuscular junction* diantaranya *Acetylcholine Receptor* (AChR), *Muscle-specific tyrosine kinase* (MuSK), *Lipoprotein-related Protein-4* (LRP4), dan agrin.¹

Secara epidemiologi, penyakit ini cukup jarang terjadi dengan perkiraan insiden adalah 0,3-2,8 per 100.000 orang,^{2,3} dan diperkirakan prevalensi di seluruh dunia sekitar 700.000.⁴ Tingkat kematian dari MG yaitu 0,89 per 1 juta orang per tahun.⁴ Miastenia gravis bersifat kronis dan hampir sebagian besar pasien MG jatuh ke kondisi *Generalized Myasthenia Gravis* (gMG) dalam waktu 2 tahun dari onset.^{2,5}

Pasien dengan miastenia kemungkinan akan mengalami beban penyakit akibat penyakit yang dideritanya. Beban yang dialami oleh pasien berupa gangguan aktivitas sehari-hari, kelelahan akibat kelemahan otot, risiko mengalami perawatan di rumah sakit akibat eksaserbasi penyakit atau risiko terjadinya krisis miastenik yang memerlukan perawatan ICU, serta gangguan kualitas hidup secara menyeluruh (HRQOL). Selain

itu, kondisi individual pasien MG juga dapat menjadi beban tersendiri, seperti komorbiditas yang dimiliki oleh pasien, pengobatan dan efek samping dari pengobatan, usia, status pekerjaan, jenis kelamin, dan status antibodi.^{6,7,8,9}

Miastenia gravis memberikan dampak yang cukup signifikan baik pada pengangguran maupun disabilitas. Berikut ini dapat dilihat dampak dari penyakit MG terhadap kemampuan bekerja pasien.^{10,11} Sebanyak 40,6% pasien MG bekerja, 19,4% pindah pekerjaan karena penyakit MG, 39,4% berhenti bekerja karena MG, 61,2 % pasien MG sebelumnya adalah pekerja penuh, 23% yang baru bekerja, dan sekitar 52,7% dari pasien MG mendapatkan dukungan dari pemerintah. Pada gambar diatas, dapat diketahui bahwa pasien yang sudah terdiagnosis MG selama 2 tahun memiliki risiko kehilangan pekerjaan 5 kali lebih tinggi, sedangkan pasien yang sudah terdiagnosis MG selama 1 tahun memiliki risiko kehilangan kerja 2 kali lebih tinggi.^{10,11}

Patofisiologi Miastenia Gravis

Patofisiologi dari miastenia gravis adalah adanya sel B atau sel plasma yang memproduksi autoantibodi yang bekerja di *neuromuscular junction*. Reseptor asetilkolin akan mengikat asetilkolin di post sinaps sehingga menyebabkan terjadinya depolarisasi dan kontraksi otot. MuSK berperan dalam membantu formasi dari NMJ dan perlekatan dari AChRs. Kompleks LRP4-MuSK akan mengikat agrin dan membentuk kelompok AChRs.^{12,13,14,15}

Terdapat 3 mekanisme yang menyebabkan terganggunya transmisi neuromuskular pada pasien dengan postif AChR, seperti yang terlihat pada miastenia gravis. Mekanisme pertama antibodi berikatan dengan asetilkolin mengaktifkan kaskade komplemen, yang menghasilkan pembentukan *membran attack complex* (MAC) dan terjadi destruksi membran post sinaps yang terlokalisasi. Hal ini akan menyebabkan perubahan membran post sinaps menjadi lebih sederhana, yang tidak memiliki lipatan normal, dimana permukaannya menjadi lebih datar. Mekanisme kedua. Terjadi *cross link* molekul AChR pada membran post sinaps yang menyebabkan endositosis molekul AChR dengan degradasinya (modulasi antigenik). Peristiwa ini menyebabkan berkurangnya molekul AChR pada membran post sinaps. Mekanisme ketiga, antibodi berikatan dengan tempat AChR yang menyebabkan blok fungsional AChR. Hal ini menyebabkan kegagalan transmisi di neuromuskular.¹⁶

Manifestasi klinis dan diagnosis miastenia gravis

Secara klinis MG bersifat fluktuatif, pada MG akan terjadi kelemahan otot yang terbatas pada otot-otot volunter. Manifestasi klinis dari MG dapat mengenai beberapa bagian tubuh. Pada mata, akan terjadi ptosis dan diplopia (sampai 85%), pada otot bulbar akan terjadi disartria dan disfagia (15-20%), pada ekstremitas akan terjadi kelemahan yang biasanya mengenai ekstremitas terutama bagian proksimal, jarang melibatkan kelemahan

ekstremitas distal dan cukup sering terjadi keterlibatan otot-otot pernafasan.^{2,17,18}

Sampai saat ini belum ada standar baku dalam mendiagnosis miastenia gravis. Terdapat beberapa tes diagnostik yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis miastenia gravis, antara lain:

1. Antibodi.
Uji diagnostik yang spesifik untuk antibodi patogen : AChR, MuSK, LPR4
2. *Ice pack test*
Dapat digunakan pada pasien dengan kecurigaan MG okular
3. Uji definitif dengan elektrodiagnostik (EMG/NCS), meliputi *repetitive nerve stimulation* dan *single fiber elektromiografi* (SFEMG).
4. CT scan thorak untuk mengevaluasi timoma. Lebih dari 15%-20% MG mengalami timoma
5. Test genetik, jika dicurigai kemungkinan MG congenital.¹⁹

Tingkat Keparahan Miastenia Gravis

Tingkat keparahan dari MG dapat ditentukan melalui: (1) *MG Impairment Index* (MGII), terdiri dari 22 pertanyaan dan 6 item latihan dengan rentang skor 0-84, yang terdiri dari 8 item untuk subskor okular (rentang skor 0-23) dan 20 item untuk subskor umum (skor 0-61);²⁰ (2) *Single Simple Question*, digunakan untuk memonitoring pasien MG yaitu dengan memberikan pertanyaan 'Dari persentase 100%, berapa persentase kenormalan yang anda rasakan terkait MG yang Anda alami?', pasien dengan skor lebih dari 70% dapat diinterpretasikan merasa baik;²¹ (3) *PASS question*, dengan memberikan

pertanyaan 'Jika Anda harus tetap dalam kondisi Anda saat ini untuk bulan berikutnya, apakah Anda akan mengatakan bahwa status kondisi penyakit Anda saat ini memuaskan?', jika pasien menjawab 'Ya' maka dapat diinterpretasikan sama dengan persentase 70% pada *Single Simple Question*, dan skor 10-12 pada MGII.²²

Konsensus Panduan Pengobatan Miastenia Gravis

Tujuan penatalaksanaan miastenia gravis menurut *Myastenia Gravis Foundation of America* (MGFA) untuk membuat pasien berada pada kondisi lebih baik dibanding sebelum pengobatan dan berada pada minimal *manifestation status* (MMS) dan hanya mengalami efek samping obat ringan (CTCAE/*Common Terminology Criteria of Adverse Event grade 1*). Definisi MMS adalah pasien tidak memiliki gejala atau keterbatasan fungsional walaupun terdapat kelemahan pada beberapa otot atau pasien berada pada kondisi remisi dengan kelemahan otot ringan. CTCAE grade 1 berarti tanpa gejala atau memiliki gejala ringan tanpa diperlukan intervensi.²³

Terdapat panduan pengobatan (*guidelines*) yang baru pada miastenia gravis yang dikeluarkan pada tahun 2020. Ada beberapa tambahan dan perubahan pada pengobatan miastenia gravis dibandingkan dengan *guideline* sebelumnya yaitu tahun 2016.^{23,24}

Konsensus pengobatan MG pada tahun 2016 merekomendasikan beberapa penatalaksanaan untuk MG, antara lain tindakan timektomi, pemberian

asetilkolinesterase inhibitor (piridostigmin), kortikosteroid, obat-obatan imunosupresan non-steroid, *Intravena Immunoglobulin* (IVIG) atau plasmapheresis (PLEX). Pada *guideline* ini rituximab dan methotrexate masih bersifat *off-label*.²³

Pada konsensus baru tahun 2020, terdapat satu obat baru yaitu eculizumab yang berfungsi sebagai inhibitor komplemen. Kemudian rekomendasi untuk timektomi dan obat-obatan imunosupresan non steroid seperti rituximab dan methotrexate yang sebelumnya masih bersifat *off-label* diperbaharui. Sementara itu, rekomendasi yang lain (asetilkolinesterase inhibitor, kortikosteroid, imunosupresan non-steroid, IVIG dan PLEX) masih sama dengan *guideline* tahun 2016.²⁴

Penatalaksanaan MG berhubungan dengan status antibodi pasien. Untuk pasien dengan AChR Ab positif, timektomi merupakan pilihan pada pasien berusia <50 tahun dengan MG generalized walaupun tidak ditemukan adanya timoma pada pasien. Hal ini disebabkan karena pada jangka panjang akan lebih menguntungkan karena pasien tidak memerlukan lagi terapi kortikosteroid. Pengobatan dengan asetilkolinesterase inhibitor, kortikosteroid, imunosupresan non steroid (azatrioprine, micofenolat mofetil) memberi manfaat pada pasien dengan AChR ab positif. Pemberian IVIG dan plasmapheresis bermanfaat untuk pasien MG yang mengalami perburukan klinis. Terdapat obat baru yang dapat digunakan pada pasien dengan AChR Ab +

yaitu efgartigimod alfa-fcab yang saat ini hanya beredar di Amerika Serikat. Untuk kasus refrakter dapat digunakan eculizumab.^{23,24}

Pada pasien dengan MuSK Ab positif, timektomi tidak memberikan hasil yang menguntungkan. Pasien juga kurang berespon baik dengan asetilkolinesterase inhibitor dan IVIG. Namun, pasien masih berespon dengan pengobatan kortikosteroid, imunosupresan non steroid dan plasmapheresis. Pada MuSK-MG berespon dengan rituximab sehingga rituximab diindikasikan pada pasien MuSK-antibodi.^{23,24,25,26}

Pada pasien dengan seronegatif, dimana hasil antibodi tes negatif namun secara klinis memiliki kelemahan fluktuatif dan hasil SFEMG abnormal, tidak diperlukan timektomi, sedangkan respon pasien dengan seronegatif terhadap asetilkolinesterase inhibitor, kortikosteroid, dan terapi imunosupresan non steroid sama dengan pasien AChR Ab positif.^{24,27}

Sebuah uji klinis mengenai immunoglobulin kronis pada gMG (studi retrospektif) menunjukkan bahwa pada pasien yang diberikan IVIG selama 6 bulan kemudian di ganti ke SCIG dalam rentang penggunaan 5 tahun (2015-2020), terjadi penurunan skor MGII, penurunan dosis terapi imunosupresan non steroid, dan piridostigmin, serta penurunan persentase hingga ke range normal pada SSQ.²⁸

Rituximab merupakan obat yang dapat digunakan pada pasien MG berat dan khususnya MuSK-MG, serta MG yang tidak respon atau gagal dengan terapi

imunosupresif lini pertama. Diharapkan sekitar 25% dari pasien MG dapat respon dengan rituximab. Tidak terdapat perbedaan *guideline* terapi antara *guideline* tahun 2016 dengan tahun 2020 terkait dengan penggunaan rituximab yang masih *off label* pada MuSK-MG.^{23,24}

Beberapa studi telah dilakukan terkait dengan penggunaan rituximab pada MG. Studi uji klinis fase II yang dilakukan pada pasien dengan AChR Ab+ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan steroid maupun plasebo pada pasien MG.^{24,29} Suatu studi prospektif *open label* yang dilakukan pada pasien dengan AChR Ab+ refrakter, MuSK Ab+, atau seronegatif menunjukkan adanya peningkatan dari skor *Manual Muscle Testing* (MMT).³⁰ Dari studi prospektif lain yang dilakukan pada populasi yang sama didapatkan adanya perbaikan yang signifikan dihitung dari *baseline*.³¹ Sementara itu, berdasarkan studi retrospektif yang dilakukan pada pasien dengan AChR Ab+ atau MuSK Ab+ didapatkan bahwa 25% mencapai *Minimal Manifestation* (MM) dalam waktu 20 bulan.³² Studi retrospektif lainnya yang dilakukan pada pasien dengan AChR Ab+, MuSK Ab+, seronegatif menunjukkan adanya perbaikan *Post Intervention Status* (PIS) sekitar 43% dalam waktu 6 bulan.³³ Kemudian, studi lainnya yang dilakukan pada pasien dengan MuSK Ab+ sebanyak 58% pasien mencapai status MM setelah penggunaan rituximab. Oleh karena itu, rituximab disarankan untuk digunakan secara cepat pada pasien dengan MuSK Ab+.³⁴

Efek samping yang dapat terjadi akibat penggunaan rituximab diantaranya: berkaitan dengan reaksi infus (10-22%) berupa mual, demam, menggigil/pucat, urtikaria, bronkospasme, ARDS, angioedema, hipotensi, dan *flushing*; nyeri punggung (9%); nyeri kepala (15%); infeksi (9%); reaktivasi dari infeksi kronis seperti hepatitis B; reaksi pada kulit dan mulut seperti kemerahan, mengelupas, ulserasi, pustul; leukopenia persisten (4,6%); artralgia; *flu-like symptoms*; kelelahan; hipertensi; ensefalopati posterior reversibel (0,5%); kematian (1,6%); dan leukoensefalopati multifokal progresif. Selain itu, pasien yang diberikan terapi rituximab juga perlu mendapatkan perhatian lebih terkait vaksinasi. Hal yang perlu diperhatikan yaitu menghindari penggunaan vaksin hidup, waktu vaksinasi, dan pengobatan yang terkait.³⁵⁻³⁷

Eculizumab adalah obat yang secara spesifik mengikat protein komplemen C5 dengan afinitas yang tinggi sehingga menghambat pembelahannya menjadi C5a dan C5b dan mencegah pembentukan *Membrane Attack Complex* (MAC)/TCC C5b-9. C5a merupakan anafilatoksin poten yang dapat memodulasi inflamasi. MAC/TCC menyebabkan kerusakan di NMJ sehingga mengakibatkan hilangnya AChR dan gangguan neurotransmisi.³⁸ Eculizumab mengaktifasi jalur komplemen proksimal dan terminal. Pada jalur komplemen proksimal terjadi 3 mekanisme yaitu mekanisme laktin, mekanisme klasik, dan mekanisme alternatif. Dari ketiga mekanisme ini akan terjadi *clearance* dari

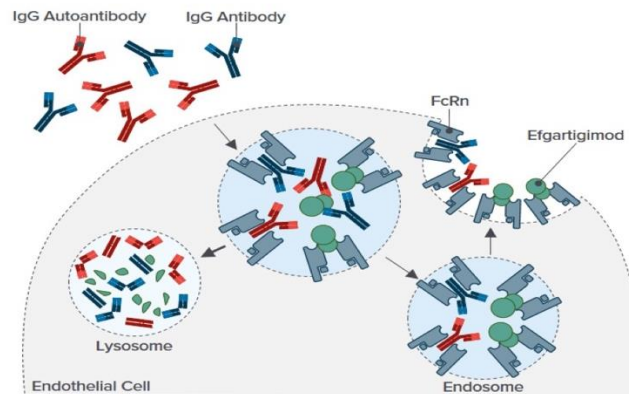
kompleks imun dan opsonisasi dari mikroba. Selanjutnya, pada jalur komplemen terminal akan terjadi pengikatan komplemen C5 yang akan mencegah terjadinya generasi dari MAC/TCC C5b-9.³⁸⁻³⁹

Suatu *double-blinded study* dari REGAIN mengenai efek positif dan *good safety* dari eculizumab telah dilakukan pada pasien dengan refrakter AChR Ab+ gMG. Hasil studi menunjukkan bahwa pasien dengan durasi penggunaan eculizumab yang lebih lama memiliki persentase *improvement* dan MM yang lebih tinggi.⁴⁰

Efek samping yang dapat muncul akibat penggunaan eculizumab antara lain nyeri kepala, nasofaringitis, diare, infeksi saluran pernapasan atas, mual, artralgia, nyeri pada ekstremitas, serta infeksi pada saluran kemih. Eksaserbasi dapat terjadi pada pasien yang diberikan eculizumab yaitu sekitar 35,5% pasien.⁴⁰

Efgartigimod adalah terapi yang diindikasikan untuk pasien gMG dewasa dengan AChR Ab⁺. Efgartigimod bekerja untuk mencegah terjadinya *recycle* dari IgG. Efgartigimod adalah *human IgG1 Fc fragment*, suatu ligan alami dari FcRn, yang direkayasa untuk meningkatkan afinitas terhadap FcRn. Reseptor Fc merupakan suatu *recycle mechanism*. Autoantibodi IgG yang memasuki sel akan berhubungan dengan reseptor Fc, kemudian reseptor Fc didalam sel akan melakukan beberapa mekanisme dan mengeluarkan autoantibodi tersebut ke dalam sirkulasi. Efgartigimod digunakan untuk memblokir reseptor Fc. Ketika

reseptor Fc di hambat maka antibodi patogen yang masuk ke dalam sel akan dikirimkan ke lisosom lalu didegradasi.⁴¹



Gambar 1. Mekanisme kerja efgartigimod⁴²

Dari suatu uji klinis *double blind placebo kontrol* yang dilakukan terkait dengan penggunaan efgartigimod pada pasien dengan AChR-Ab+, dimana hasil studi menunjukkan adanya perbaikan secara signifikan ≥ 2 poin dari MG ADL setidaknya 4 minggu selama siklus pertama, kelompok efgartigimod mengalami perbaikan sebesar 67,7% dibandingkan kelompok plasebo yang hanya 23,1%, serta adanya perbaikan secara signifikan ≥ 3 poin Quantitative MG (QMG) pada siklus kedua pada kelompok efgartigimod (63,1%) dibandingkan

kelompok plasebo (14,1%). Hal ini membuktikan efektivitas efgartigimod pada pasien dengan AChR-Ab+. Efek samping yang umumnya muncul akibat penggunaan efgartigimod yaitu nyeri kepala (29%), nasofaringitis (12%), mual (8%), diare (7%), infeksi saluran pernapasan atas (11%), dan infeksi saluran kemih (10%).⁴¹

Dalam memilih terapi yang tepat pada pasien dengan MG perlu diperhatikan *onset of action* dari terapi-terapi yang ada. Berikut ini *onset of action* dari terapi yang dapat digunakan pada MG:⁴¹⁻⁴²

Treatment	Onset of Action
AChEI: pyridostigmine ^[a]	15 to 30 min
Corticosteroids ^[a]	2 to 4 wk
IST: azathioprine ^[a]	12 to 18 mo
IST: mycophenolate mofetil ^[a]	3 to 6 mo
Thymectomy ^[a]	6 to 12 mo
IVIG ^[a]	1 to 2 wk
PLEX ^[a]	1 to 2 exchanges
Rituximab ^[a]	1 to 3 mo
Eculizumab ^[a]	2 to 4 wk
Efgartigimod ^[b]	1 to 2 wk

Gambar 2. Onset on action terapi miastenia gravis^{42,43}

Tidak hanya terkait dengan *onset of action* dari terapi, hal-hal terkait infeksi

dan vaksinasi juga perlu menjadi pertimbangan dalam pengobatan. Hal

yang perlu diperhatikan diantaranya: (1) peningkatan risiko infeksi pada penggunaan terapi immunosupresan non steroid; (2) kewaspadaan terhadap infeksi yang terjadi akibat penggunaan terapi immunosupresan non steroid dengan melakukan pengobatan yang cepat dan efektif; (3) kewaspadaan terhadap fungsi pernapasan pasien MG dengan infeksi karena dapat terjadi gagal nafas akibat krisis MG; (4) kebijakan vaksinasi untuk

pasien non-MG; (5) waktu vaksinasi yang disesuaikan dengan dosis immunosupresan non steroid jika memungkinkan.²⁴

Terapi Emergensi

Pemilihan terapi emergensi pada pasien MG dapat disesuaikan dengan tipe MG yang terjadi. Berikut ini beberapa pilihan yang dapat digunakan.⁴³⁻⁴⁷

Therapy	Study in MG-Type	Mechanism of Action	Outcomes Summary	Safety Concerns
Eculizumab ^[a]	AChR-	C5 inhibitor	Clinically meaningful reductions in total MG-ADL scores	Meningitis; vaccination required
Ravulizumab ^[b]	AChR+	C5 inhibitor (high affinity)	Completed phase III trial in MG	Headache; meningitis; vaccination required
Zilucoplan ^[c]	AChR+	C5 inhibitor (high affinity)	Statistically significant improvements in QMG, MG-ADL, MG-QoL15r, and MGC	Concerns of meningitis; vaccination required
Nipocalimab ^[b]	AChR+, MuSK+, LRP4+	FcRn inhibitor	Phase 3 trial ongoing	TBD
Rozanolixizumab ^[d]	AChR+ and MuSK+	FcRn inhibitor	Change in QMG was not statistically significant. Improvements in MG-ADL	Headache
Batoclimab ^[e]	AChR+	FcRn inhibitor	Phase 3 trial ongoing	TBD
Inebilizumab ^[f]	AChR+ and MuSK+	Anti-CD19 mAb	Phase 3 trial ongoing	TBD
Satralizumab ^[g]	AChR+, MuSK+, LRP4+	IL-6R	Phase 3 trial ongoing	TBD
Tolebrutinib ^[h]	AChR+ and MuSK+	BTk inhibitor	Phase 3 trial starting	TBD
Pozelimab/cemdisiran ^[i]	AChR+ or LRP4+	C5 inhibitor + RNAi targeting C5	Phase 3 trial ongoing	TBD

Gambar 3. Terapi Emergensi Miastensia Gravis^{44,45,46,47,48}

SIMPULAN

Evaluasi dan pilihan pengobatan MG mengalami perkembangan yang luar biasa dalam beberapa tahun belakangan. Perkembangan yang terjadi tidak hanya dari segi pilihan pengobatan namun juga bagaimana menilai pasien secara keseluruhan. Perkembangan ini terutama sangat bermanfaat di era pandemi COVID-19 ini. Pengobatan bersifat individual untuk setiap pasien. Intervensi lebih lanjut perlu dilakukan pada pasien agar respon pengobatan dapat lebih cepat.

Imunoterapi yang baru telah mengubah pandangan dalam pengobatan MG. Secara umum, terapi immunosupresan non steroid dapat ditoleransi dengan baik dan meningkatkan fungsi pada pasien yang tidak respon dengan intervensi pengobatan lain. Untuk menghilangkan dari penyakit MG ini, maka kita perlu untuk menemukan cara untuk menghentikan produksi dari antibodi yang abnormal tersebut.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak Ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak Ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak Ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia Gravis: Subgroup Classification And Therapeutic Strategies. *Lancet Neurol*. 2015;10:1023-36.
2. Grob D, et al. Lifetime Course of Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141-9.
3. Gilhus NE, et al. Autoimmune Myasthenia Gravis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9(3):351-8.
4. Carr AS, et al. A Systematic Review of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46.
5. Deenen JC, et al. Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(1):73-85.
6. Howard JF, et al. Safety and Efficacy of Eculizumab in Antiacetylcholine Receptor Antibody Positive Refractory Generalised Myasthenia Gravis (REGAIN): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-986.
7. Engel-Nitz NM, et al. Burden of Illness in Patients With Treatment Refractory Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*. 2018. Doi:10.1002/mus.26114.
8. Barnett C, et al. A Conceptual Framework for Evaluating Impairments in Myasthenia Gravis. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e98089.
9. Suh J, et al. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med*. 2013;86(2):255-260.
10. Blum S, et al. Clinical Features and Impact of Myasthenia Gravis Disease in Australian Patients. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1164-9.
11. Frost A, et al. Labour Market Participation and Sick Leave Among Patients Diagnosed with Myasthenia Gravis in Denmark 1997-2011: A Danish Nationwide Cohort Study. *BMC Neurol*. 2016;16(1): 224.
12. Li Y, et al. Myasthenia Gravis: Newer Therapies Offer Sustained Improvement. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(11):711-21.
13. Tortora GJ, Derrickson B. Muscular Tissue. In: Principles of Anatomy and Physiology. 14th ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons Inc. 2014:291.
14. Gilhus NE, et al. Myasthenia Gravis-Autoantibody Characteristics and Their Implications for Therapy. *Nat rev Neurol*. 2016;12(5):259-68.
15. Huijbers MG, et al. Pathogenic Immune Mechanism at the Neuromuscular Synapse: The Role of Specific Antibody-Binding Epitopes in Myasthenia Gravis. *J Intern Med*. 2014;275(1):12-26.
16. Conti-Fine BM, et al. Myasthenia Gravis: Past, Present and Future. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2843-54.

17. Juel VC, Massey JM. Myasthenia Gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:44.
18. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2015;35(4):327-29.
19. Pasnoor M, et al. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018;36(2):261-274.
20. Barnett C, et al. Myasthenia Gravis Impairment Index: Responsiveness, meaningful Change, and Relative Efficiency. *Neurology.* 2017;89(23):2357-2364.
21. Abraham A, et al. The Utility of a Single Simple Question in the Evaluation of Patients with Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):240-244.
22. Mendoza M, et al. Patient-Acceptable Symptom States in Myasthenia Gravis. *Neurology.* 2020;95(12):e1617-e1628.
23. Sanders DB, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: Executive Summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
24. Narayanaswami, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122.
25. Sanders DB, et al. Clinical Aspects of MuSK Antibody Positive Seronegative MG. *Neurology.* 2003;60(12):1978-80.
26. Huda S, et al. IgG-Specific Cell-Based Assay Detects Potentially Pathogenic MuSK-Abs in Seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e357.
27. Romi F, et al. Seronegative Myasthenia Gravis: Disease Severity and Prognosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(6):413-8.
28. Alcantara M, et al. Chronic Immunoglobulin Maintenance Therapy in Myasthenia Gravis. *Eur J Neurol.* 2021;28(2):639-646.
29. Nowak RJ, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2021;98(4):e376-89.
30. Beecher G, et al. Rituximab in Refractory Myasthenia Gravis: Extended Prospective Study Results. *Muscle Nerve.* 2018;58(3):452-455.
31. Anderson D, et al. Rituximab in Refractory Myasthenia Gravis: A Prospective, Open-Label Study With Long Term Follow-up. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(7):552-5.
32. Topakian R, et al. High Efficacy of Rituximab for Myasthenia Gravis: A Comprehensive Nationwide Study in Austria. *J Neurol.* 2019; 266:699-706.
33. Afanasiev V, et al. Resistant Myasthenia Gravis and Rituximab: A Monocentric Retrospective Study of 28 Patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(3):251-258.
34. Hehir MK, et al. Rituximab as Treatment for Anti-MuSK Myasthenia Gravis: Multicenter Blinded Prospective Review. *Neurology.* 2017;89(10):1069-1077.
35. Paul F, et al. Infusion-related Reactions to Rituximab: Frequency, Mechanisms and Predictors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(4):383-389.
36. Damato V, et al. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in

- Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(11):1342-1348.
37. Tavakolpour S, et al. A Comprehensive Review of Rituximab Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):2977-2994.
 38. Rother RP, et al. Discovery and Development of the Complement Inhibitor Eculizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Nat Biotechnol.* 2007;25(11): 1256-64.
 39. Dunkelberger JR, et al. Complement and its Role in Innate and Adaptive Immune Responses. *Cell Res.* 2010;20(1):34-50.
 40. Mantegazza R, 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-e618.
 41. Howard JF, 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):526-536.
 42. Farmakidis C, et al. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018;36(2):311-337.
 43. Datta S, et al. Retrospective Analysis of Eculizumab in Patients with Acetylcholine Receptor Antibody-Negative Myasthenia Gravis: A Case Series. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:269-277.
 44. Menon D, et al. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11:538.
 45. Howard JF, 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):582-592.
 46. Bril V, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology.* 2021;96(6):e853-e865,
 47. Schneider-Gold C, et al. Advances and Challenges in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211065406.