

Richtlijn
Auto-immuun Myasthenia Gravis
Versie 2.0
Maart 2025

Inhoudsopgave

Verantwoording	4
Stroomdiagram: Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis	5
Stroomdiagram: Thymoomscreening	6
Stroomdiagram: Chronische behandeling van myasthenia gravis	7
Stroomdiagram: Behandeling van een exacerbatie	8
Kliniek, diagnostiek en behandeling	9
1. Klinische verdenking myasthenia gravis (MG):	9
Informatie voor de patiënt	10
2. Diagnostiek	10
Zekere diagnose	10
Waarschijnlijke diagnose	10
Mogelijke diagnose	11
Antistoffen	11
Elektrofysiologisch onderzoek	11
Neostigminetest: praktische uitvoering	11
Contra-indicaties	11
Bijwerkingen	12
Methode	12
Beeldvorming bij MG	12
Intracraniële afwijkingen	12
Thymoom	12
Beleid bij (verdenking) thymoom	13
3. Andere stoornissen van de neuromusculaire transmissie	13
4. Behandeling van auto-immuun myasthenia gravis	13
Cholinesteraseremmers	13
Contra-indicaties	13
Bijwerkingen	14
Thymectomy	14
Gegeneraliseerde AChR-MG	14
Oculaire AChR-MG	14
MuSK-MG	14
Seronegatieve MG	14
Immuunsuppressie	14
Vaccinaties bij immuunsuppressiva	14
Infectieziektenscreening	15
Antibioticaprofylaxe	15
Mycofenolaatmofetil (Cellcept)	16
Azathioprine	17
Rituximab (bij MuSK MG)	18
Overige immuunsuppressiva	18
Nieuwe behandel mogelijkheden	19
Anti-CD19/CD20 monoclonale antistoffen	19
Complementremmers	19
FcRn blokkers	20
Niet-medicamenteuze therapie	20
5. Myasthenie exacerbatie of crise	21
Definitie	21
Klinische verschijnselen	21
Controles	21
Behandeling	21

6. Aandachtspunten bij myasthenie	22
Vaccinaties bij myasthenie	22
Narcose en operatie	22
Medicatie die (relatief) gecontra-indiceerd is bij myasthenie	22
7. Zwangerschap en lactatie	24
Zwangerschapswens	24
Zwangerschap	24
8. Neonatale myasthenie	27
Transmissie	27
Symptomen	27
Diagnose	27
Therapie/ ondersteuning bij symptomatische kinderen	28
1. Ondersteuning	28
2. Farmacologisch (alleen in overleg met kinderneuroloog):	28
Prognose	28
Beleid	28
Bijlage 1: Mimics van auto-immuun myasthenia gravis	29
Bijlage 2. Screeningsvragenlijst infectieziekten en vaccinaties	30
Toelichting	31
Bijlage 3: Ademhalingscontrolelijst	33
Toelichting	34
Bijlage 4. Klinimetrie	35
MGFA Clinical Classification	35
QMG, Quantitative Myasthenia Gravis score	36
MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	37
MG-QoL15, Myasthenia Gravis Quality of Life	38
MGC, Myasthenia Gravis Composite score	39
Bijlage 5 Standaardteksten voor Elektronisch Patiëntendossier	40
Literatuur	41

Verantwoording

Deze richtlijn is tot stand gekomen via de werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziektencentrum Nederland) van de Nederlandse vereniging voor Neurologie. Het uitgangspunt voor deze richtlijn was de internationale richtlijn (1, 2), recente reviews en de bestaande protocollen uit de diverse UMCs. Op basis hiervan werd een eerste versie samengesteld door de neuromusculaire groep in het LUMC. Deze versie is verspreid binnen de centra van Spierziekten Centrum Nederland en besproken op de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub op 25 oktober 2017. Op basis van de diverse reacties is de tekst aangepast en een nieuwe versie vervaardigd. Deze versie is opnieuw verspreid onder de neuromusculaire centra van het Spierziekten Centrum Nederland en uiteindelijk geëvalueerd in december 2018. Na publicatie op de website van SCN (eind 2018) is de richtlijn geëvalueerd door vertegenwoordigers van de neuromusculaire centra en Spierziekten Nederland en aangepast.

Versies

Versie 1.0 November 2017

Versie 1.1 Mei 2018

Versie 1.3 November 2018

Versie 1.4 December 2018

Versie 1.6 December 2018 gepubliceerd op SCN Website

Versie 1.7 Juni 2021. In deze versie zijn bijdrages verwerkt van:

AMC (Neuromusculaire groep)

ErasmusMC (Neuromusculaire groep)

MUMC+ (Janneke Hoeymakers)

LUMC (Umesh Badrising, Martijn Tannemaat, Jan Verschuuren)

Spierziekten Nederland, Werkgroep Myasthenia (Johan Voerman)

Editeur: Jan Verschuuren

Versie 1.8 September 2021. In deze versie zijn bijdrages verwerkt van:

LUMC NMZ Team (Umesh Badrising, Chiara Straathof, Martijn Tannemaat, Jan Verschuuren)

Editeur: Jan Verschuuren

Versie 1.9 Januari 2022. Er is een paragraaf neonatale myasthenie aan toegevoegd

(Bijdrage van Remco Visser en Erik Niks)

Versie 2.0 Februari 2025. In deze versie zijn bijdrages verwerkt van:

LUMC NMZ Team (Umesh Badrising, Sander Lipka, Erik Niks, Linda Remijn-Nelissen, Chiara Straathof, Martijn Tannemaat, Jan Verschuuren)

LUMC Neonatologie (Remco Visser)

AMC (Anneke van der Kooi)

ErasmusMC (Nadine van der Beek, Esther Brusse)

MUMC+ (Marc de Baets, Janneke Hoeymakers)

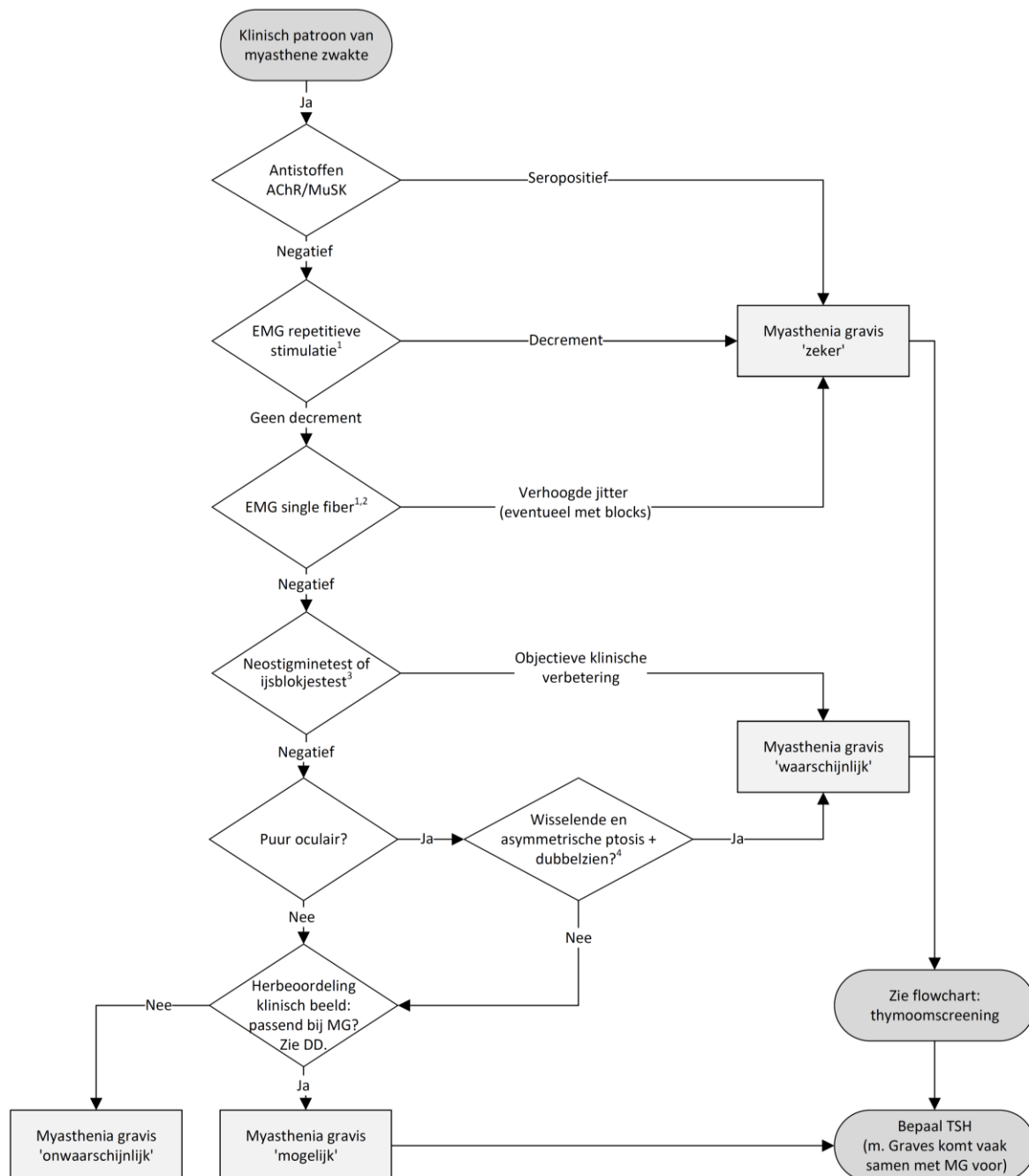
RadboudUMC Revalidatie (Jan Groothuis)

Editeur: Linda Remijn-Nelissen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen bedoeld voor medici. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, kan hiervoor beargumenteerd worden afgeweken met documentatie in het medisch dossier. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Stroomdiagram: Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis

Zie voor meer informatie: [Hoofdstuk 2. Diagnostiek](#)



¹ Het onderzoek dient uitgevoerd te worden door een ervaren arts of paramedicus voor een betrouwbare uitslag

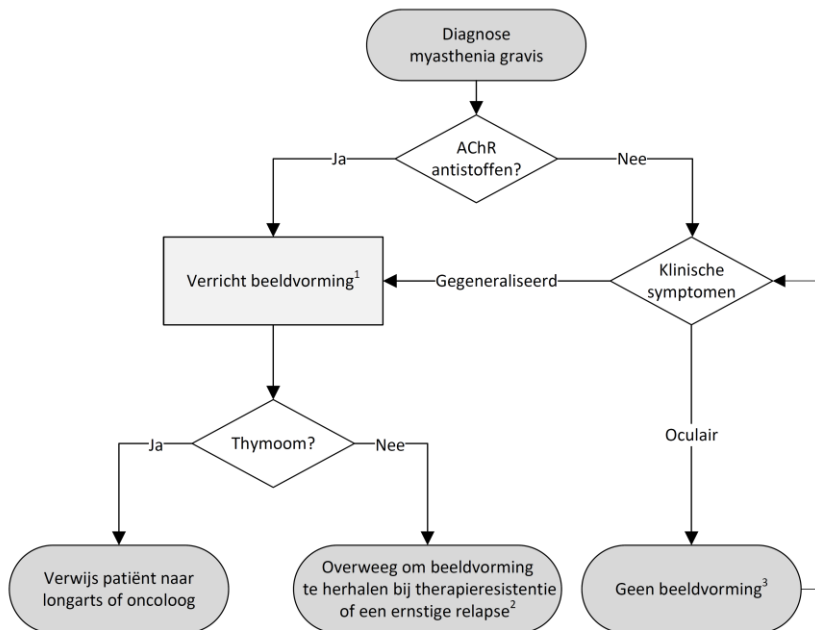
² Let op: een afwijkende test komt onder andere ook voor bij motorneuronziekten, LEMS en na botoxbehandeling

³ Neostigminetest alleen zinvol als er een geschikte klinische parameter is om te beoordelen tijdens de test. Ijsblokjestest alleen uitvoeren bij een overtuigende ptosis.

⁴ Direct waargenomen door arts.

Stroomdiagram: Thymoomscreening

Zie voor meer informatie: [Hoofdstuk 2. Diagnostiek](#)



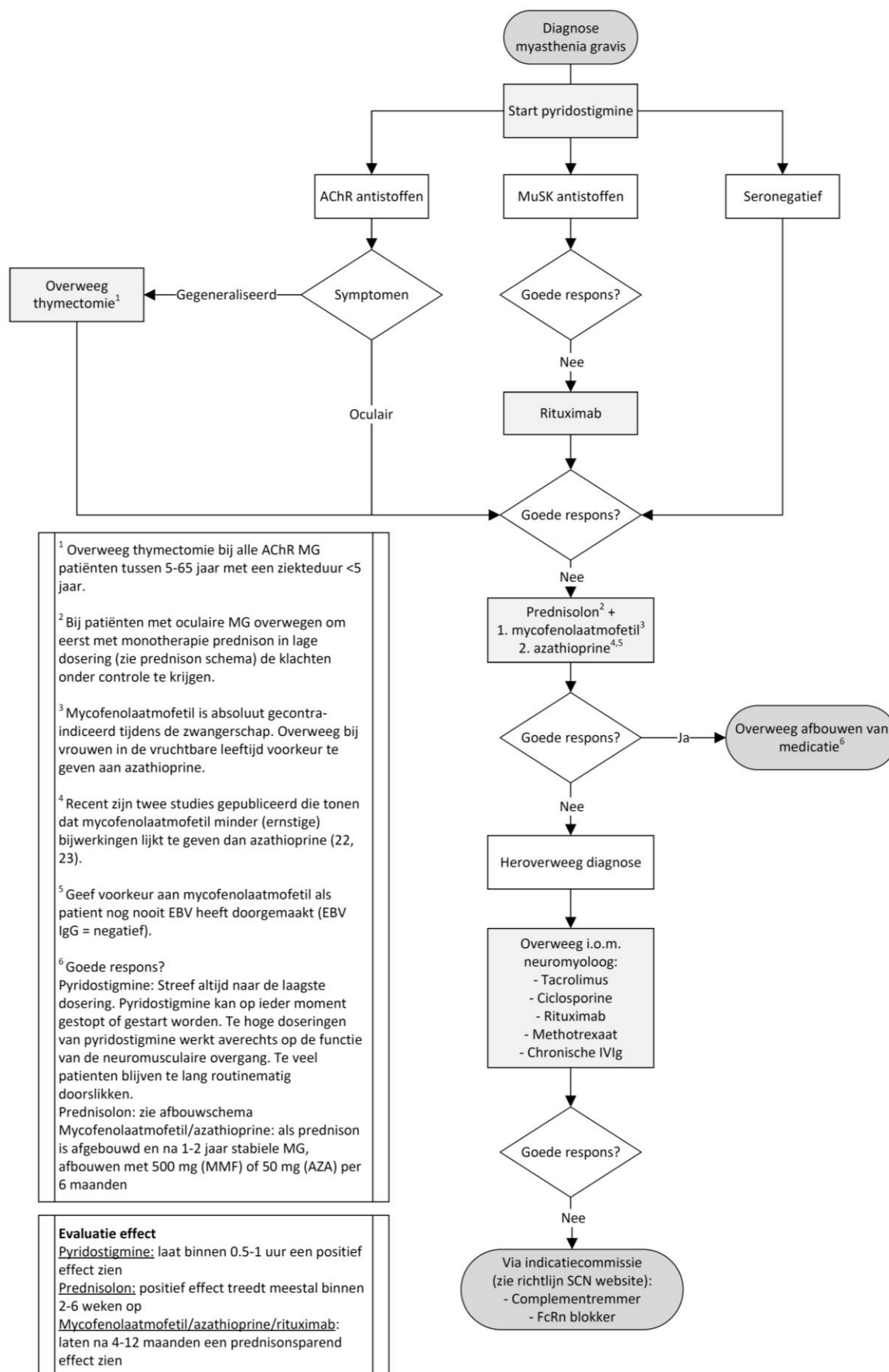
¹ Verricht een CT-thorax of MRI-thorax zonder contrast

² Het is de vraag of men in de loop der tijd, na initieel negatieve beeldvorming, ooit beeldvorming moet herhalen. Er is incidenteel een patiënt bij wie later in het verloop van de aandoening toch nog een thymoom verschijnt, maar dit is een grote uitzondering.

³ Beeldvorming is alsnog geïndiceerd bij secundaire generalisatie.

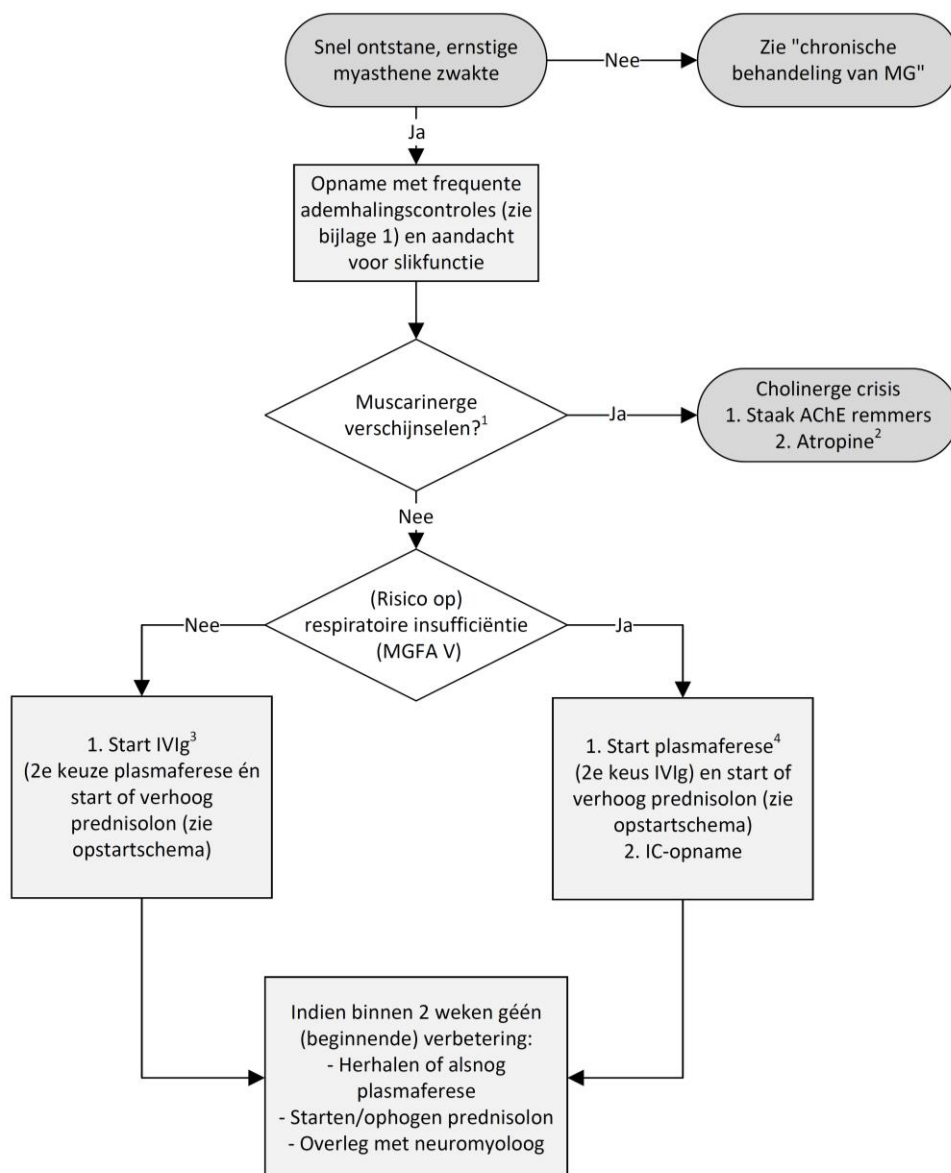
Stroomdiagram: Chronische behandeling van myasthenia gravis

Zie voor meer informatie: [Hoofdstuk 4. Behandeling van auto-immuun myasthenia gravis](#)



Stroomdiagram: Behandeling van een exacerbatie

Zie voor meer informatie: [Hoofdstuk 5. Myasthene exacerbatie of crise](#)



¹ Toename speekselproductie en traanproductie, toename mictie-aandring, diarree, buikkrampen, braken

² Atropine i.v. 0.5 mg (langzaam toedienen). Indien geen verbetering na 15 minuten nogmaals 0.5 mg. Cave: hartritmestoornissen

³ IVIg 0.4 gram/kg (max. 40 gram/dag) gedurende 5 dagen is het meest gebruikte doseringsschema in Nederland. Afhankelijk van ervaring en voorkeur kan voor een ander schema gekozen worden.

⁴ Klinische trials suggereren een vergelijkbaar effect van plasmaferese en i.v. immuuglobuline. Expert consensus is echter dat plasmaferese sneller werkt en effectiever is. De keuze tussen deze twee is afhankelijk van co-morbiditeit en beschikbaarheid (1).

Kliniek, diagnostiek en behandeling

1. Klinische verdenking myasthenia gravis (MG):

Inspanningsgebonden/fluctuerende spierzwakte, ptosis (meestal asymmetrisch), dubbelzien, aangezichtszwakte, dysfagie (regurgitatie, verslikken (in eerste instantie vooral in dranken), drinken wat door de neus weer naar buiten komt), dysarthrie (nasale stem), moeite met kauwen en evt. kortademigheid. De klachten verbeteren na rust. Soms is er een minder duidelijk dagritme en een enkele keer zijn de klachten van dubbelzien 's ochtends erger dan 's avonds.

Aandachtspunten bij de anamnese:

- Alarmsymptomen: ernstige verslikklachten, kortademigheid, snelle progressie van de klachten in de afgelopen dagen (dreigende myasthenic crisis)
- Zijn er fluctuaties? In welke mate: hoe goed en hoe slecht kan de zwakte zijn?
- Nachtelijke klachten, slapeloosheid, ochtendhoofdpijn (kan op ventilatieproblemen wijzen)
- Bij bekende MG, die met cholinesteraseremmers behandeld wordt, cholinerge verschijnselen uitvragen: hartkloppingen, overmatig zweten, darmproblemen en mictieproblemen
- Algemene moeheid komt veel voor bij MG maar is specifiek en moet niet leidend zijn bij aanpassingen in medicamenteuze behandeling

Aandachtspunten bij neurologisch onderzoek:

- Verdeling van de spierzwakte (oculair, bulbaire, ledematen of ademhalingspijnen of een combinatie)
- Provocatieveproeven: vergelijk kracht voor en na provocatie
- Diplopie en ptosis
- Spreken en slikken
- Kracht van de tong (profiel laten maken in de wang)
- Ademhalingsfrequentie (in rust)
- Kracht nekflexoren en nekextensoren
- Proximale kracht in armen en benen (kniebuigingen/opstaan uit stoel zonder armsteun)

AChR MG fenotype (±85% van alle gegeneraliseerde MG; ±50% van de oculaire MG)

- Veruit de meest frequente vorm van MG.
- Begint meestal met asymmetrische oogspierzwakte met dubbelzien en asymmetrische ptosis. In 10% blijft de ziekte beperkt tot de ogen.
- Uitbreiding van zwakte naar gelaat, bulbaire spieren en proximale ledemaatspijnen, waarbij armen meestal meer zijn aangedaan dan de benen.
- NB zeldzaam: in ± 4% is er sprake van "limb-girdle" MG en ontbreken de oculaire en/of bulbaire verschijnselen, terwijl er wel ledemaatszwakte is (3).

MuSK MG fenotype (30% van de Nederlandse non-AChR gegeneraliseerde MG; mondiaal variatie 4-70%)

- Meer dan 80% van de patiënten is vrouw.
- Eén van drie klinische uitingsvormen (4):
 - Voornamelijk oculaire en bulbaire zwakte, soms tong- en gezichtsatrofie.
 - Zwakte van de nek, schouders en ademhalingszwakte, zonder oogspierparese.
 - Fenotype dat niet van AChR-positieve MG patiënten te onderscheiden is.
- Mensen met alleen oculaire klachten hebben praktisch nooit anti-MuSK antilichamen
- Patiënten met zowel AChR-antistoffen als MuSK antistoffen zijn beschreven maar zeer zeldzaam.

LRP4 MG fenotype (2% van de non-AChR MG)

- Grotere groepen patiënten met alleen een hoge titer LRP4 antistoffen zijn nog niet beschreven. Gezien de nauwe relatie tussen MuSK en LRP4 lijkt het logisch dat de kliniek overlapt. Tot dusver wordt LRP4 MG echter vooral beschreven als een late-onset, milde vorm van MG met goede respons op therapie (5).

Agrine MG fenotype (2% van de non-AChR MG)

- Agrine MG is zeer zeldzaam. Wordt beschreven als beginnend op jonge leeftijd, mild of ernstig, en matige respons op therapie.

Seronegatieve myasthenia gravis (SNMG) (5% van de totale MG groep)

- Het grootste deel van de SNMG patiënten heeft een puur oculaire vorm van MG. Bij oculaire MG wordt bij ongeveer 50% van de patiënten geen antistoffen aangetroffen. Een asymmetrische, snel wisselende ptosis (vraag patiënt één minuut omhoog te kijken) is zeer kenmerkend voor MG. Een klein deel van de gegeneraliseerde MG is seronegatief. Een deel hiervan heeft waarschijnlijk eigenlijk een zeer lage antistoftiter, die een vals-negatief resultaat geeft in de conventionele diagnostische RIA's. Bij een deel van deze patiënten zijn antistoffen mogelijk wel aantoonbaar met de cell-based assay. Deze is echter in Nederland nog niet in gebruik.

Zie ook [Bijlage 1 Mimics van auto-immuun MG](#).

Informatie voor de patiënt

- MG Expertisecentrum: mgexpertisecentrum.nl
- Patiëntenvereniging Spierziekten Nederland (SN). Zie: spierziekten.nl
- Het Nederlands-Belgische MG Register. Zie: [Nederlands-Belgisch Myasthenie Register](#)

2. Diagnostiek

Zie [Stroomdiagram: Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis](#)

Alvorens aanvullende diagnostiek te verrichten is het van belang dat er sprake is van een klinisch patroon van myasthene zwakte (zie [H1. Klinische verdenking myasthenia gravis](#)).

Ook bij waarschijnlijke en mogelijke MG is er indicatie om te starten met therapie volgens het [Stroomdiagram: Chronische behandeling van myasthenia gravis](#). De terminologie dient er toe om de clinicus alert te houden dat bij onvoldoende respons de mogelijkheid blijft bestaan dat er sprake is van een alternatieve diagnose. Overleg bij onvoldoende respons of hernieuwde twijfel over de diagnose met een neuromyoloog.

Zekere diagnose

Een zekere diagnose kan gesteld worden bij typerende klinische zwakte en één of meer van de volgende kenmerken:

- Aanwezigheid van antistoffen in het serum (AChR/MuSK)
- Een decrement bij repetitieve stimulatie bij het EMG
- Een verhoogde jitter (eventueel met blocks) bij single fiber EMG

Waarschijnlijke diagnose

De onderstaande testen of bevindingen ondersteunen de klinische diagnose, maar geven minder zekerheid omdat de uitkomsten in grotere mate berusten op een subjectieve beoordeling.

Een waarschijnlijke diagnose kan gesteld worden bij typerende klinische zwakte en de volgende kenmerken:

- Positieve neostigmine test (verbetering van een objectieve klinische parameter)
- Positieve ijsblokjestest (verbetering van de ptosis van ten minste 2 mm)

Mogelijke diagnose

Als alle testen normaal zijn, maar er wel sprake is van een typisch klinisch beeld van myasthene zwakte kan een mogelijke diagnose gesteld worden. Zie ook de DD. van MG in [Bijlage 1: Mimics van auto-immuun myasthenia gravis](#).

Antistoffen

AChR en MuSK antistoffen worden bepaald door meerdere laboratoria in Nederland, waaronder de meeste UMC's. Overige antistoffen worden momenteel alleen in kader van onderzoek bepaald. De positief voorspellende waarde van AChR en MuSK antistoffen benadert de 100%. Bij zwak positieve of negatieve anti-AChR kan overwogen worden de test te herhalen.

De diagnostische waarde van LRP4 antistoffen is nog minder duidelijk. Ze komen namelijk vaak samen met AChR of MuSK antistoffen voor en zijn beschreven bij andere neuromusculaire aandoeningen zoals ALS (6) en bij gezonde personen (7). Het advies is om LRP4 antistoffen niet routinematig te bepalen.

Elektrofysiologisch onderzoek

Bij de verdenking op MG verricht eerst repetitieve zenuwstimulatie, en indien deze niet afwijkend is, een single fiber EMG, meestal van de m. orbicularis oculi of de m. frontalis.

- Repetitieve stimulatie
De sensitiviteit bij gegeneraliseerde MG is ongeveer 80-90%, wanneer uitgevoerd door een ervaren onderzoeker (8, 9). Bij oculaire MG is dit lager: tussen 30% en 75%. De specificiteit is rond de 90% bij gegeneraliseerde MG, en 90-99% bij de oculaire vorm. Decrement kan ook voorkomen bij recente (re)innervatie, ziekten van de motorische voorhoorn (ALS), myotonia congenita en andere myopathiën en na behandeling met botulinetoxine. Het wordt aanbevolen standaard minimaal 3 spieren te onderzoeken.
- Single Fiber EMG
De sensitiviteit bij gegeneraliseerde MG varieert tussen 90% en 100%, afhankelijk van de onderzochte spier en de ernst (8, 9). Bij de oculaire vorm is dit vergelijkbaar. Afwijkende resultaten kunnen ook worden gevonden bij neurogene aandoeningen, zoals ALS, recente reïnnervatie, alsmede bij chronische myopathiën, chronische externe ophthalmoplegie en recent botoxgebruik.

Tabel 1. Diagnostische waarde van de verschillende onderzoeken bij gegeneraliseerde en oculaire MG (10, 11)

DIAGNOSTISCHE WAARDEN	<u>Gegeneraliseerde MG</u>		<u>Oculaire MG</u>	
	Sensitiviteit	Specificiteit	Sensitiviteit	Specificiteit
Anti-AChR	85-90%	95-100%	50-70%	95-100%
Anti-MuSK	30-70% ¹	95-100%	<15%	95-100%
Repetitieve stimulatie	30-95% ²	75-100%	15-65%	90%
Single-fiber EMG	85-100%	90-100%	75-100%	20-100%

¹ Bij patiënten die seronegatief zijn voor AChR-antilichamen.

² De sensitiviteit van repetitieve stimulatie is sterk afhankelijk van het aantal onderzochte spieren.

Neostigminetest: praktische uitvoering

Bij deze test wordt een anticholinergicum intramusculair of subcutaan geïnjecteerd en het effect op de spierkracht beoordeeld. De test is bedoeld als diagnosticum. Vanwege de subjectieve uitkomstmaat van de test moet gewaakt worden voor fout positieve uitslagen. Er wordt derhalve aangeraden de test alleen door neurologen te laten uitvoeren die ervaring hebben met het beoordelen van de atropine-neostigmine test (12). Als de test door een ervaren arts wordt uitgevoerd is de sensitiviteit voor gegeneraliseerde MG ongeveer 95%; voor de oculaire vorm rond de 86% (12).

Contra-indicaties

Anti-MuSK-fenotype (i.e. bulbaire klachten op de voorgrond, i.v.m. het risico op larynxstridor), ernstige astma, COPD, cardiale ritmestoornissen in voorgeschiedenis, hyperthyreoïdie.

Bijwerkingen

Voorbijgaand en onschuldig: transpireren, buikrommelingen, neiging tot defecatie, misselijkheid, spiertrekkingen, hartkloppingen.

Methode

1. Kies een symptoom van MG dat goed kwantificeerbaar is, bijvoorbeeld duidelijk vermoeibare ptosis of een klinisch zichtbare oogbewegingsstoornis. Voer de klinische test steeds op precies dezelfde wijze uit. Vraag een tweede persoon mee te kijken om samen te kunnen beoordelen hoe overtuigend (of niet) het effect van de medicatie is. Maak eventueel foto's voor en na.
2. Informeer de patiënt dat er twee verschillende medicijnen getest gaan worden. Vraag de patiënt aan te geven welke van de twee het beste werkt. Informeer de patiënt pas achteraf over de volgorde van de medicijnen. Dit helpt om de patiënt te blinderen voor het te verwachten effect van de neostigmine.
3. Bereid twee aparte spuiten, één met 1,0-1,5 mg neostigmine (0,02 mg/kilogram lichaamsgewicht) en één met 0,5 mg atropine.
4. Injecteer 0,5 mg atropine intramusculair of subcutaan.
5. Voer de klinische tests opnieuw uit na ongeveer 5-10 minuten. Vraag of de patiënt een effect bemerkt van dit eerste medicijn.
6. Dien neostigmine intramusculair of subcutaan toe. Indien cholinerge bijwerkingen optreden kan nogmaals 0,25 of 0,5 mg atropine worden toegediend.
7. Voer de klinische testen opnieuw uit na 5-10 minuten. Vraag of de patiënt een effect bemerkt van dit tweede medicijn.
8. Test opnieuw bij uitblijven van effect tot 30 minuten na toediening neostigmine.
9. Informeer de patiënt achteraf over de medicatie en volgorde waarin die is toegediend, en bespreek de uitslag.

Beeldvorming bij MG

Intracraniële afwijkingen

Bij alle patiënten met 'mogelijke' en 'waarschijnlijke' MG (zie [Stroomdiagram: Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis](#)) wordt aanbevolen minstens eenmaal een MRI-hersenen te verrichten om intracraniële pathologie, met name hersenstamlesies (13), als oorzaak uit te sluiten.

Thymoom

Zie [Stroomdiagram: Thymoomscreening](#).

- Verricht bij alle patiënten met gegeneraliseerde MG een CT-thorax of MRI-thorax met als vraag "thymoom?". Contrasttoediening is niet nodig voor deze indicatie.
- Verricht ook bij patiënten met oculaire MG mét AChR antistoffen beeldvorming.
- Verricht geen beeldvorming bij patiënten met oculaire MG zonder AChR antistoffen. Let op dat bij het optreden van secundaire generalisatie, beeldvorming alsnog geïndiceerd is.

Patiënten met een thymoom hebben bijna altijd meer dan oculaire klachten. Patiënten met MG zonder AChR antistoffen hebben vrijwel nooit een thymoom. Vooral bij oculaire AChR negatieve MG is de opbrengst dan ook te verwaarlozen. Er zijn echter enkele case reports in de literatuur die bovenstaande uitzonderingen beschrijven. Screening vindt meestal plaats middels een CT-thorax. De number needed to harm bij volwassenen (bij longkankerscreening) is 1 op 1000 (14). Er zijn 5 casussen gepubliceerd van SNMG met thymoom (vaak met andere clues) (15, 16). Screening van alle oculaire SNMG weegt daarmee niet op tegen de kwalijke gevolgen van een CT.

Het is de vraag of men in de loop der tijd, na initieel negatieve beeldvorming, ooit beeldvorming moet herhalen. Er is incidenteel een patiënt bij wie later in het verloop van de aandoening toch nog

een thymoom verschijnt, maar dit is een grote uitzondering. Standaard herhalen is zeker niet nodig. Indicaties voor herhalen kunnen zijn therapieresistentie of een forse relapse.

Beleid bij (verdenking) thymoom

Bij de verdenking op een thymoom is een verwijzing naar de longarts of oncoloog het advies. Thymectomie is geïndiceerd bij alle patiënten met een thymoom, indien de algemene conditie een operatie toelaat. Er volgt nabestraling als verwijdering niet radicaal is geweest. Soms wordt chemotherapie gegeven bij maligne thymomen. De radiotherapeut en/of oncoloog zijn dan hoofdbehandelaar. Follow-up van het thymoom geschiedt via de longarts.

3. Andere stoornissen van de neuromusculaire transmissie

Een uitgebreide bespreking valt buiten het bereik van deze richtlijn.

- Lambert-Eaton Myastheen Syndroom (bovenbeenzwakte op de voorgrond, vaak autonome verschijnselen, areflexie, soms initiële verbetering bij inspanning, cholinesteraseremmers helpen matig, VGCC antistoffen)
- Congenitale myasthenie (genetisch)
- Intoxicaties (botulisme, slangengif, niet fluctuerend, vaak prominente autonome verschijnselen)
- Neonatale MG, een voorbijgaand myastheen syndroom, wordt veroorzaakt door passieve overdracht van maternale antistoffen bij de geboorte.

4. Behandeling van auto-immuun myasthenia gravis

Cholinesteraseremmers

Pyridostigmine (Mestinon®) 3 - 6 dd 30 - 90 mg (begin dosis 3 x 30 mg), meestal maximaal 720 mg per dag en 120 mg per keer. Patiënten kennen op een gegeven moment hun eigen ritme en mogen pyridostigmine variëren naar eigen inzicht. Ongeveer 50% van de patiënten komt uit met alleen cholinesteraseremmers. Wees alert op een paradoxale verslechtering bij hoge doseringen.

Geef geen nachtelijke dosis aan de patiënt, dit veroorzaakt veel onrust. Wanneer een patiënt ook 's nachts cholinesteraseremmers nodig heeft, is immuunsuppressie geïndiceerd.

Neostigmine is parenteraal te gebruiken als diagnosticum voor het bijstellen van de medicatie.

Pyridostigmine (Mestinon®) retard (180 mg) wordt alleen geadviseerd als de overbrugging van de nacht te lang is en patiënt reeds 's morgens vroeg ernstige symptomen heeft. Het recept voor Mestinon retard 180 mg dient vergezeld te gaan van een artsverklaring voor niet-geregistreerde medicatie. Dit kan via de eigen apotheek besteld worden (duur minimaal een week).

Distigmine (Ubretid®): Begin dosering 5 mg 1x/dag, 30 minuten vóór of 2-3 uur ná de maaltijd innemen. Vervolgens titreren op geleide van symptomen/bijwerkingen, meestal tot maximaal 15 mg. Praktisch gezien is een éénmalige dosis 's ochtends voor de maaltijd het handigst. De lange werkingsduur maakt elke 2-3 dagen doseren mogelijk maar maakt flexibel doseren niet goed mogelijk. Distigmine wordt hierdoor weinig gebruikt. Eventueel kan distigmine dienen als alternatief voor pyridostigmine retard bij beperkte beschikbaarheid.

Indien cholinesteraseremmers geen goed effect hebben, of wanneer het effect niet opweegt tegen de bijwerkingen, is het aan te bevelen deze medicatie te staken. De medicatie kan in één keer worden gestopt.

Contra-indicaties

Bij aanwezige antistoffen tegen MuSK zijn paradoxale reacties beschreven na het starten van pyridostigmine (17, 18). Geadviseerd wordt om voorzichtig te zijn met cholinesteraseremmers bij MuSK positieve patiënten met kortademigheid of bulbair klachten in verband met het risico op respiratoire insufficiëntie.

Tabel 2. Doseringen en werkingsduur van verschillende cholinesteraseremmers

	Tablet dosis/mg	Werkingsduur	Equivalent per os	Equivalent i.v./i.m.
--	--------------------	--------------	----------------------	-------------------------

Pyridostigmine	10, 60	2.5-4 uur		
Mestinon retard	180	6-8 uur		
Prostigmine/neostigmine	15	2-3 uur	15	0.5

Bijwerkingen

Bij cholinerge bijverschijnselen (o.a. buikkrampen, diarree) heeft het de voorkeur om de dosering te verlagen en zo nodig andere behandelopties te kiezen.

Het effect van oraal atropinesulfaat valt vaak tegen en om die reden wordt atropine niet geadviseerd.

Thymectomie

Gegeneraliseerde AChR-MG

Leeftijd 5-50 jaar

Bij patiënten met gegeneraliseerde MG onder de 50 jaar, AChR antistoffen en een ziekte duur van minder dan 5 jaar is er een indicatie voor een thymectomie (2). De beslissing tot thymectomie hangt bij deze groep dus niet af van of de thymus al dan niet vergroot is bij beeldvorming. Bij jonge patiënten wordt een actieve, persisterende thymus soms voor een thymoom aangezien.

Leeftijd 50-65 jaar

Bij patiënten met gegeneraliseerde MG tussen de 50 en 65 jaar, AChR antistoffen en een ziekte duur van minder dan 5 jaar is het effect van thymectomie minder goed aangetoond en waarschijnlijk kleiner. Dit is gebaseerd op basis van een klein aantal inclusies in deze leeftijdsgroep in de internationale thymectomie-trial (19). Maak bij deze groep een afweging op basis van leeftijd, ziekte-ernst, beeldvorming en effect van medicamenteuze behandeling. Een oudere patiënt met een duidelijk zichtbare thymusrest bij beeldvorming en actieve, gegeneraliseerde ziekte heeft waarschijnlijk meer baat bij een thymectomie dan een licht aangedane patiënt, zonder duidelijk zichtbare thymusrest en een goede respons op medicatie.

Leeftijd > 65 jaar

Bij patiënten boven de 65 jaar zonder thymoom is er geen indicatie voor een thymectomie.

Oculaire AChR-MG

Bij lastig behandelbare oculaire MG is thymectomie te overwegen. De thymectomie-trial is niet informatief aangezien deze patiënten niet geïnccludeerd werden.

MuSK-MG

Patiënten met MuSK-MG hebben geen baat van een thymectomie.

Seronegatieve MG

Seronegatieve gegeneraliseerde MG-patiënten hebben mogelijk wel baat bij een thymectomie (expert opinion). Deze patiëntengroep is niet geïnccludeerd in de internationale thymectomie-trial (19). Maak hierbij in overleg met een expertisecentrum een afweging op basis van leeftijd, ziekte-ernst en effect van medicamenteuze behandeling.

Immuunsuppressie

Onderstaand worden in eerste instantie prednisolon, mycophenolaatmofetil, azathioprine en rituximab (bij MuSK MG) besproken aangezien deze middelen een vaste plaats in de behandeling van MG hebben ([zie Stroomdiagram: Chronische behandeling van myasthenia gravis](#)). Daaronder volgen de middelen die een plaats hebben bij de moeilijker te behandelen MG patiënt.

Vaccinaties bij immuunsuppressiva

De [LCI richtlijn: Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen \(tabel 2.1\)](#) adviseert om voor het starten van ieder immuunsuppressivum eerst een vaccinatiescreening uit te voeren met zo nodig toediening van ontbrekende vaccinaties. De numbers-needed-to-vaccinate zijn hoog, waarmee de kans op complicaties bij het achterwege laten van vaccinaties laag wordt geacht. Echter, vanwege deze nieuwe richtlijn in combinatie met de nieuwe vormen van immuunsuppressie voor de behandeling van MG, is het meer stringent toepassen van de vaccinatie-adviezen aangewezen. De vertraging tot start van de behandeling (vaak minimaal 4 weken) die dit oplevert, moet worden afgewogen tegen de noodzaak van het snel starten van de behandeling van de MG. Deze overwegingen hebben in het expertisecentrum geleid tot de [Screeningsvragenlijst infectieziekten en vaccinaties](#).

Deze vragenlijst is gebaseerd op het raadplegen van de volgende bronnen:

- [LCI richtlijn: Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen](#)
- [Immunostart](#)
- [Richtlijn: Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#)

Infectieziektenscreening

Na start van immuunsuppressie is er een verhoogde kans op reactivatie van bepaalde infectieziekten. Denk hierbij aan tuberculose, HIV, hepatitis B of C en strongyloides. De [Screeningsvragenlijst infectieziekten en vaccinaties](#) helpt bij het bepalen wanneer er indicatie is om hierop te screenen.

Antibioticaprofylaxe

Er bestaat een indicatie om te starten met pneumocystis jirovecii/carinii (PCP/PJP) profylaxe bij behandeling met een hoge dosis corticosteroïden (≥ 20 mg prednisolon per dag gedurende 4 weken) in combinatie met:

- Startdosering (≥ 60 mg prednisolon)
- Gelijktijdig gebruik van andere immuunsuppressieve therapie (met name mycofenolaatmofetil, methotrexaat en rituximab).
- Baseline lymfocytopenie ($< 1,2 \cdot 10^9/l$) of CD-4 lymfocytopenie ($< 0,3 \cdot 10^9/l$)

Eerste keus behandeling bestaat uit:

- Cotrimoxazol 480 mg 1 dd
- Geef foliumzuursuppletie bij een manifest of dreigend tekort aan foliumzuur (bv. oudere, alcoholicus, zwangere).

Profylaxe is geïndiceerd tot 4 weken nadat de corticosteroïden zijn afgebouwd tot < 20 mg prednisolon per dag

Dosering

	Oculaire MG	Gegeneraliseerde MG
<70 jaar	Start 40 mg prednisolon	Start 1mg/kg met max. 60 mg prednisolon
>70 jaar	Start 30 mg prednisolon	Start 40 mg prednisolon

Overweeg bij gewicht > 100 kg, te starten met 20 mg prednisolon extra.

Voorzorgsmaatregelen (zie ook Farmacotherapeutisch Kompas):

- Bij ernstige MG (bulbair/kortademig) klinisch instellen i.v.m. mogelijke respiratoire problemen door een tijdelijke verslechtering in de eerste week bij start van corticosteroïden. Overweeg IVIg ter ondersteuning.
- Volg het advies van het Farmacotherapeutisch Kompas en zie: [richtlijn osteoporose en fractuurpreventie](#). Samenvattend:
 - Bij patiënten < 40 jaar is geen osteoporoseprofylaxe geïndiceerd.

- Start bij patiënten >40 jaar wel osteoporoseprofylaxe (patiënten met MG worden vrijwel altijd >3 maanden met >7.5 mg prednisolon behandeld).
- Wanneer alleen prednisolon wordt gebruikt, is geen maagbescherming nodig. Overweeg maagbescherming wel bij:
 - >30 dagen aaneengesloten behandeling én een ulcus in de voorgeschiedenis
 - in combinatie met een NSAID, COX-2-selectieve NSAID en salicylaten.
- Regelmatige controle van glucose, gewicht en bloeddruk

Richtlijnen voor dosisaanpassing

Bij chronisch gebruik kan door acuut staken bijnierschorsinsufficiëntie optreden.

- “Stress-schema”: voor, tijdens en na stress-situaties (bijv. trauma, operatie, ziekte) moet de dosering worden verhoogd. Aangezien volledig herstel van de bijnierfunctie na een langdurige volledige suppressie een lange tijd in beslag kan nemen, geldt dit tot een half jaar na beëindiging van de therapie. Zorg dat patiënt en familie hiervan op de hoogte zijn.
- Na langdurig behandelen kan stoppen tot onttrekkingsklachten leiden (koorts, myalgie, artralgie en malaise).
- Dosisverlaging dient altijd geleidelijk te geschieden.

In beginsel kan na 4 weken dagelijks inname gestart worden met afbouwen. Er is geen hard bewijs hoe snel afgebouwd kan of moet worden. Het basisprincipe is dat er tot 20 mg per dag “snel” kan worden afgebouwd en daaronder “langzaam”. Het tempo wordt ook in belangrijke mate bepaald door de reactie van de patiënt op de medicatie. Bij een patiënt die snel volledig in remissie gaat, kan men sneller afbouwen dan bij een patiënt waarbij dit moeizaam verloopt en nog enige restzwakte aanwezig blijft.

Er zijn verschillende schema's in gebruik. Belangrijk is dat de dosering verlaagd wordt en dat de patiënt dit weet en het schema duidelijk besproken is. Omdat het te verwachten effect van prednisolonsparende therapie over het algemeen pas na een aantal maanden te verwachten is, zal in de praktijk deze periode overbrugd moeten worden met voldoende steroïden. Onderstaand een mogelijk schema.

Tabel 3. Voorbeeld van een afbouwschema voor prednisolon

Dagelijkse dosis (mg)	Verlaag dosis
40-100 mg	Per 2 weken met 10 mg
20-40 mg	Per 4 weken met 10 mg, of per 2 weken met 5 mg.
10-20 mg	Per 4 weken met 5 mg
10 mg	Stop afbouwen gedurende 3 maanden*
0-10 mg	Per 4 weken met 2,5 mg

* Het is te overwegen om bij 10 mg gedurende 3 maanden te stoppen met afbouwen. Zo kan bepaald worden of de ziekte echt stabiel is. Bij te snel verder afbouwen lijkt de kans op terugval groter. Bij een dosis van 10 mg hebben de meeste patiënten geen last meer van bijwerkingen.

- In het verleden is vaak een alternerende dosis geadviseerd voor het behoud van de bijnierfunctie tijdens de therapie. Het nut hiervan is niet bewezen, daarom heeft elke dag doseren i.p.v. “alternate days” de voorkeur, aangezien dit patiëntvriendelijker is en het risico verkleint dat pillen vergeten worden. Meer dan 100 mg per dag is zeer uitzonderlijk en een om de dag schema bij dergelijk hoge doseringen is niet gewenst (1, 20, 21). Dit geldt zeker bij patiënten met diabetes mellitus waarbij een alternerend schema kan leiden tot grote schommelingen in de glucosewaarden.

Mycofenolaatmofetil (Cellcept)

Recent zijn twee retrospectieve studies gepubliceerd die tonen dat mycofenolaatmofetil minder (ernstige) bijwerkingen lijkt te geven dan azathioprine (22, 23). Geef om die reden voorkeur aan mycofenolaatmofetil. Mycofenolaatmofetil is echter absoluut gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Overweeg bij vrouwen in de vruchtbare leeftijdsfase derhalve voorkeur te geven aan azathioprine.

Dosering

- Start 2 x 500 mg per dag
- Na 1 week ophogen naar 2 x 1000 mg

Voorzorgsmaatregelen

Voorafgaand aan start bloedbeeldcontrole verrichten.

Controles

De geadviseerde bloedbeeldcontroles in het farmacotherapeutisch kompas zijn hoogfrequent. De ervaring in de klinische praktijk is dat bij myasthenie-patiënten deze controles minder frequent kunnen plaatsnemen dan bij transplantatie-patiënten. Geadviseerd wordt om bloedbeeldcontroles volgens onderstaand schema uit te voeren.

Voor start en bij iedere dosisverhoging:

Elke 2-4 weken bloedbeeldcontrole (inclusief leukocytdifferentiatie) en ASAT, ALAT, γGT en AF. tot stabiele dosis, daarna elke 3-6 maanden. Zie ook de conceptrichtlijn [Toxiciteitsmonitoring](#) van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Richtlijnen voor dosisaanpassing

- Het eerste effect van mycofenolaatmofetil kan na 4-6 maanden worden geëvalueerd. Let op: het maximale effect van mycofenolaatmofetil kan pas optreden na 12 maanden behandeling. Houd hier rekening mee en stop het middel niet te snel (expert opinion).
- Afbouwen kan overwogen worden na 1-2 jaar stabiele MG. Bouw af met 500 mg per 6 maanden (blijf tijdens het afbouwen wel tweemaal daags doseren).

Interacties

Zie ook het Farmacotherapeutisch Kompas.

- Rifampicine, aciclovir en andere antivirale middelen
- Zuurremmers, ciprofloxacin, amoxicilline kunnen de MMF spiegel c.q. resorptie verlagen.

Bijwerkingen

Zie het Farmacotherapeutisch Kompas voor een compleet overzicht.

In het algemeen wordt mycofenolaatmofetil goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn buikklachten.

Let op dat er bij recidiverende infecties sprake kan zijn van hypogammaglobulinemie.

Bronchiectasieën kunnen optreden bij gebruik mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva.

Azathioprine

Dosering

- 2 mg/kg/per dag (afroonden naar dichtstbijzijnde 50-voud)
- Meestal 150 tot 200 mg per dag, max 3 mg/kg/dag
- Starten met 1 dd 50 mg, opbouwen met 50 mg per week
- Kan in een dosis per dag gegeven worden

Controles FK Azathioprine

De geadviseerde bloedbeeldcontrole in het farmacotherapeutisch kompas zijn hoogfrequent, namelijk wekelijks de eerste 8 weken. Gezien het opbouwen en de relatief lage dosering die de meeste patiënten krijgen (2 mg/kg) is de ervaring (in het LUMC) dat éénmaal per 2 weken ook volstaat. Let ook op lymfopenie die door azathioprine geïnduceerd kan zijn.

- Bij stabiele bevindingen hierna per 3-4 maanden controleren, uiteindelijk is 1-2x per jaar voldoende.
- Laat patiënt zich melden bij tekenen van een myelosuppressieve reactie zoals infecties, koorts en blauwe plekken.

Richtlijnen voor dosisaanpassing

- Het maximale effect van azathioprine kan pas optreden na 12 maanden behandeling. Houd hier rekening mee en stop het middel niet te snel.
- Afbouw kan overwogen worden na 1-2 jaar stabiele MG maar een recidief komt vaak voor. Advies: 50 mg per 6 maanden verlagen.
- De genetische test voor TPMT-deficiëntie kan uitgevoerd worden om overgevoeligheid voor azathioprine op te sporen. Deze deficiëntie is echter erg zeldzaam en de test is tijdrovend. Daarom wordt het niet aangeraden om deze test routinematig uit te voeren.

Tabel 4. Afwijkende bloedwaarden bij azathioprine

	Dosis azathioprine halveren	Staken azathioprine
Leukocyten*	$< 3 \times 10^9/L$	$< 2 \times 10^9/L$
Lymfocyten*	n.v.t.	$< 0,5 \times 10^9/L$
Granulocyten*	$< 1 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Trombocyten*	$< 100 \times 10^9/L$	$< 50 \times 10^9/L$
Leverenzymen**	$> 2x$ de normaalwaarde	$> 3x$ de normaalwaarde

* Indien er tekenen van beenmergdepressie optreden is staken van azathioprine aangewezen tot de waarden genormaliseerd zijn. Daarna azathioprine hervatten in een lagere dosis en geleidelijk opbouwen.

** Zodra de leverenzymen genormaliseerd zijn, kan azathioprine in lagere dosering worden hervat maar de kans op opnieuw stijging van de leverenzymen is vergroot.

Interacties

- Bij gelijktijdig gebruik van allopurinol, de dosis van azathioprine tot 25% verlagen of overgaan op mycofenolaatmofetil.
- Onnodig blootstelling aan zonlicht vermijden.

Rituximab (bij MuSK MG)

Hoewel er geen gerandomiseerde studies beschikbaar zijn, kan op basis van case series en observationeel onderzoek aangenomen worden dat rituximab effectief is bij MuSK MG (2). Voor toediening is ervaring met rituximab en een lokaal protocol noodzakelijk.

Overige immuunsuppressiva

Het advies is om de volgende immuunsuppressiva alleen voor te schrijven in overleg met een neuromyoloog met ervaring met deze middelen, dan wel de patiënt hiervoor te verwijzen naar het expertisecentrum myasthenie.

- Tacrolimus
- Ciclosporine
- Methotrexaat
- Anti-CD19/CD20 (zie onder)
- Complementremmers (zie onder)
- FcRn-blokkers (zie onder)

Nieuwe behandel mogelijkheden

Anti-CD19/CD20 monoclonale antistoffen

Rituximab (bij AChR MG)

De BEATMG-studie, een fase 2 gerandomiseerde gecontroleerde trial, toonde aan dat rituximab, een anti-CD20 monoklonaal antilichaam, geen werkzaamheid vertoonde bij patiënten met gegeneraliseerde AChR MG (24). In dit onderzoek werd bij 52 patiënten het steroïdsparende vermogen van rituximab getest. Een behandeling met prednisolon en rituximab werd vergeleken met prednisolon zonder rituximab. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten dat binnen een jaar een dosisreductie van prednisolon van minstens 75% behaalde. In de met rituximab behandelde groep betrof dit 15 van de 25 MG-patiënten en in de controlegroep 15 van de 27. Er werd dus geen significant verschil gevonden tussen beide groepen. Mogelijk was de trial negatief doordat patiënten met chronische, relatief milde MG werden geïncludeerd, doordat in deze patiëntengroep prednisolon effectiever was dan vooraf werd verondersteld of doordat veel patiënten door chronisch gebruik van steroïdsparende immunosuppressiva al een laag B-celaantal hadden bij aanvang van het onderzoek.

In de RINOMAX-studie uit 2022 werd het primaire eindpunt wel bereikt.

Hierin werd het effect van een eenmalige infusie met rituximab onderzocht bij patiënten met gegeneraliseerde MG met symptomen sinds 12 maanden of korter. Na 16 weken bereikten meer patiënten in de rituximabgroep 'minimal manifestations' dan in de placebogroep en minder patiënten in de rituximabgroep gebruikten 'escape'-medicatie vergeleken met de placebogroep. Samenvattend lijkt rituximab bij patiënten met AChR-MG minder effectief te zijn in de groep met langer bestaande, relatief milde AChR-MG. Rituximab is mogelijk wel effectief vroeg in het ziekteproces bij patiënten met AChR-MG.

Andere anti-CD20 monoclonalen, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, en anti-CD19 monoclonaal inebilizumab zijn in ontwikkeling.

Complementremmers

Complement speelt een belangrijke rol in de pathogenese van AChR MG. In Nederland zijn ondertussen meerdere complementremmers geregistreerd voor gebruik bij refractaire AChR MG. Zie voor een actueel overzicht de [Horizonscan geneesmiddelen](#). De effectiviteit van de verschillende middelen ten opzichte van elkaar is nog niet bekend. Het is dan ook nog niet mogelijk een inschatting te doen welk middel welke plaats in de behandeling krijgt.

Bij MuSK MG speelt complement waarschijnlijk geen rol en zijn complementremmers niet geïndiceerd. Bij LEMS speelt complement hooguit een beperkte rol, en zijn complementremmers waarschijnlijk minder of niet effectief, maar hier zijn geen publicaties over beschikbaar.

Op dit moment goedgekeurde complementremmers:

Eculizumab

Eculizumab is een gehumaniseerd monoclonaal antistof die het terminale complement eiwit C5 bindt. Dit verhindert de splitsing van C5 in C5a en C5b, waardoor het C5b-geïnduceerde "membrane-attack complex" zich niet kan vormen.

Eculizumab is momenteel goedgekeurd voor de behandeling van gegeneraliseerde refractaire AChR MG (25), mits een aanvraag is goedgekeurd door de indicatiecommissie. Eculizumab wordt één keer per 2 weken toegediend.

Behandeling met eculizumab laat gewoonlijk binnen enkele weken een gunstig klinisch effect zien. Bij patiënten met een zeldzame C5 mutatie (3,5% van de Japanners) werkt eculizumab niet.

Ravulizumab

Ravulizumab is een gehumaniseerd monoclonale antistof die, net als eculizumab, het terminale complement eiwit C5 bindt maar een langere halfwaardetijd heeft. Daardoor hoeft het maar een keer in de 8 weken te worden toegediend. Effectiviteit is aangetoond bij patiënten met AChR MG. (26).

Zilucoplan

Zilucoplan is een klein macrocyclisch peptide dat bindt aan C5. Het verhindert de splitsing van C5a en C5b en blokkeert de interactie van C5b en C6 (27). Zilucoplan is aangetoond effectief bij gegeneraliseerde AChR MG. Zilucoplan kan door de patiënt zelf subcutaan worden toegediend (dagelijkse injectie).

FcRn blokkers

De neonatale Fc receptoren (FcRn) zijn vernoemd naar de eerste ontdekking van hun functie: de transmissie van IgG over de placenta van moeder naar kind. De receptor is echter ook aanwezig in het vasculaire epitheel en vervult daar een belangrijke rol bij het metabolisme van het circulerend IgG. FcRn blokkers blokkeren de binding van IgG aan de receptor. Als gevolg daarvan wordt IgG in de bloedvatwand versnelt afgebroken. Het effect is vergelijkbaar met dat van plasmaferese.

Voor een actueel overzicht van op dit moment in Nederland goedgekeurde FcRn blokkers zie [Horizonscan geneesmiddelen](#). De effectiviteit van de verschillende middelen ten opzichte van elkaar is nog niet bekend. Het is dan ook nog niet mogelijk een inschatting te doen welk middel welke plaats in de behandeling krijgt.

Op dit moment goedgekeurde FcRn blokkers zijn:

Efgartigimod

Efgartigimod is momenteel goedgekeurd voor de behandeling van gegeneraliseerde refractaire AChR MG (25, 28), mits een aanvraag is goedgekeurd door de indicatiecommissie. In de ADAPT trial werden patiënten behandeld in cycli waarbij een behandelcyclus bestaat uit 1 dosis per week (intraveneus infuus) gedurende 4 weken. Er is een aanvraag voor goedkeuring van de subcutane variant van efgartigimod die door de patiënt zelf kan worden toegediend.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab is aangetoond effectief bij patiënten met AChR MG (29), en is recent goedgekeurd voor de behandeling van gegeneraliseerde refractaire AChR MG na goedkeuring door de indicatiecommissie. Een behandelingscyclus bestaat uit 1 dosis (subcutaan infuus) per week gedurende 6 weken.

De effectiviteit van de verschillende middelen ten opzichte van elkaar is nog niet bekend. Het is dan ook nog niet mogelijk een inschatting te doen welk middel welke plaats in de behandeling krijgt.

Niet-medicamenteuze therapie

Bewegen draagt bij aan een betere gezondheid. Dat geldt ook voor patiënten met een spierziekte, zoals MG. Volgens de [beweegrichtlijnen](#) van de Gezondheidsraad zouden volwassenen wekelijks ten minste tweeëneenhalf uur matig intensief moeten bewegen en kinderen dagelijks minstens een uur. Ook worden voor beide groepen spier- en botversterkende activiteiten aanbevolen.

Als de spierzwakte het toelaat, wordt ook voor MG-patiënten (met lichte tot matige zwakte) aanbevolen om deze richtlijn te volgen. Uit interventiestudies in MG blijkt dat de spierkracht, het dagelijks functioneren en kwaliteit van leven verbeteren (30).

Bij forse spierzwakte is sporten of bewegen meestal niet goed mogelijk en zal de nadruk liggen op de medicamenteuze interventies. Indien de patiënt is hersteld tot een niveau met lichte tot matige

zwakte kan deze vaak zelf, of met tijdelijke ondersteuning van een fysiotherapeut, sporten of andere activiteiten met bewegen (lopen, wandelen, fietsen) weer oppakken.

Een revalidatietraject onder begeleiding van een revalidatiearts is zelden nodig gezien het fluctuerende beloop van de spierzwakte, waarbij de patiënt vaak zelf zijn oorspronkelijke activiteiten weer oppakt en uitbreidt. Na een periode van langdurige en ernstige zwakte kan een verwijzing naar een revalidatiearts overwogen worden.

5. Myasthene exacerbatie of crise

Definitie

Exacerbatie: snelle toename van MG symptomen leidend tot ernstige myasthene zwakte

Crise: dreigende respiratoire insufficiëntie (hypoventilatie leidend tot CO₂-stapeling en niet noodzakelijkerwijs O₂-daling).

Klinische verschijnselen

- Dyspnoe, toegenomen bulbaire zwakte, onrust en slapeloosheid, tachycardie en hypertensie.
- De reactie op cholinesteraseremmers is vaak slechter (door gebrek aan functionele receptoren).
- Onderscheid tussen een myasthene crise en een cholinerge crise (door overdosering cholinesteraseremmers) is soms lastig.
Bij cholinerge crisis is er sprake van:
 1. Muscarinerge verschijnselen: hypersalivatie, zweten, braken, diarree, bronchospasme, incontinentie
 2. Nicotinerge verschijnselen: spierzwakte, fasciculaties
 3. Overige verschijnselen: verwardheid, angst, hoofdpijn
 4. Neurofysiologische aanwijzingen voor verhoogde exciteerbaarheid van de spier in de vorm van een "dubbele CMAP".

Controles

- In het ziekenhuis regelmatig (elke 2 uur) beoordelen van klinische parameters; ademhalingscontrole (zie [Bijlage 3](#) voor eenvoudige klinische bedside testen), polsfrequentie en tensie.
- LET OP: bij een dreigende crisis blijft de bloedgaswaarde vaak lange tijd (verraderlijk!) goed. Daarom moeten met name andere parameters (ademhalingsfrequentie, hardop tellen in één ademdeug, inspectie gebruik hulpademhalingsspieren) worden gebruikt om de ademfunctie te volgen. Ook kunnen vitale capaciteit (VC)-metingen gebruikt worden. Dit is een kwantitatieve maat, maar steeds meten kan ook onrust versterken. Zie [Bijlage 3](#) voor een praktische handleiding.
- Een patiënt 's nachts wakker maken om de VC te meten is niet de bedoeling. Een slapende patiënt met MG die rustig ademhaalt is op dat moment niet bedreigd.
- Laagdrempelig overplaatsing naar MC/IC en intuberen bij dreigende respiratoire insufficiëntie (onder andere bij gemeten VC minder dan 20 ml/kg lichaamsgewicht (dus absoluut < 1000-1500 ml bij volwassene) of een daling van de VC met 20% bij een liggende meting ten opzichte van een voorgaande zittende meting).

Behandeling

Zie [Stroomdiagram: Behandeling van een exacerbatie](#).

De behandeling van een **myasthene exacerbatie/crise** is gebaseerd op de volgende pijlers:

1. Geef patiënt rust en let met name op verslikken en de ademhaling.
2. Geef bij voorkeur pyridostigmine oraal. Indien de patiënt niet in staat is om tabletten te slikken, wijst dit op ernstige myasthene zwakte waarvoor symptomatische behandeling

ontoereikend is. Overweeg dan om pyridostigmine per neus-maagsonde toe te dienen of te stoppen.

3. Bij geïntubeerde patiënt cholinesteraseremmers stoppen (in verband met speekselvloed en slijmvorming). Herstarten (oude dosering) rondom detubatie.
4. Opsporen en eventueel behandelen van een onderliggende oorzaak zoals een intercurrente infectie, thyreotoxicosis, een over- dan wel onderdosering van cholinesteraseremmers.
5. In prednisolon-naïeve patiënten die geïntubeerd zijn of op de intensive care bewaakt worden kan direct met prednisolon worden gestart. Veel van deze patiënten zullen uiteindelijk ook een ander immuunsuppressivum (zoals mycofenolaatmofetil) krijgen maar in een crisissituatie zullen deze middelen niet werken. Het verdient dus overweging deze medicatie pas te starten wanneer de patiënt in betere doen is, om niet ook nog met eventuele bijwerkingen geconfronteerd te worden tijdens de crise.
6. Plasmaferese of immunoglobuline i.v. in de acute fase; gecombineerd met onderhoudsdosering prednisolon; overleg met specialist neuromusculaire ziekten. Klinische trials suggereren een vergelijkbaar effect van plasmaferese en i.v. immuunglobuline. Expert consensus is echter dat plasmaferese sneller werkt en effectiever is. De keuze tussen deze twee is afhankelijk van co-morbiditeit en beschikbaarheid (1).
7. Behandeling **cholinerge** crise: staak cholinesteraseremmers, atropine 1 mg i.v. tegen muscarinerge verschijnselen (let op contra-indicaties). Zo nodig intubatie/beademing.

6. Aandachtspunten bij myasthenie

Vaccinaties bij myasthenie

- Alle patiënten met MG komen in aanmerking voor griepvaccinatie op basis van medische indicatie, in overeenstemming met het advies van De Gezondheidsraad (2021).
- Bij patiënten met MG is het advies om zeer terughoudend te zijn met levend verzwakte vaccins (ook zonder immuunsuppressie of een thymoom).
60% van de patiënten met een thymoom hebben antistoffen tegen type 1 interferonen (31). Dit geeft een verhoogd risico op een ernstig beloop van virale infecties (w.o. bijv. ook influenza). Bij deze patiënten kan een ernstige reactie ontstaan op het gele-koortsvaccin: yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). Het is mogelijk dat deze antistoffen niet alleen geassocieerd zijn met een thymoom maar ook voorkomen bij patiënten met MG zonder thymoom (31).
Testen voor type 1 interferon antistoffen zijn niet routinematig beschikbaar.
- Bij start van immuunsuppressie gelden aanvullende [vaccinatieadviezen](#).

Narcose en operatie

Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden gecontinueerd tot anesthesie wordt gegeven.

Regionale anesthesie is te prefereren boven algehele narcose. De gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculaire blokkers is verhoogd; er kunnen spierrelaxantia worden gegeven tijdens de algehele anesthesie, mits zorgvuldige monitoring plaats vindt. De gevoeligheid voor depolariserende spierrelaxantia is verlaagd.

Ten gevolge van de individuele variabiliteit in de respons op spierrelaxantia, is nauwkeurige titrering in combinatie met pre- en peroperatieve neuromusculaire monitoring essentieel voor patiënten met myasthenie. Postoperatief dient na algehele anesthesie observatie op de intensive care plaats te vinden.

Medicatie die (relatief) gecontra-indiceerd is bij myasthenie

Onderstaande lijst is een compilatie van verschillende lijsten die de diverse UMC's hanteren. De bron is niet altijd te achterhalen. De lijst moet dus gezien worden als een expert opinion, die informatie geeft die additioneel is aan die in het Farmaceutisch Kompas is vermeld.

Indien een MG patiënt in remissie is, kan hij/zij de meeste medicamenten goed verdragen; hoogstens treedt er een 10-20% verslechtering op die voorbijgaat na stoppen van de medicijnen. Het mechanisme is waarschijnlijk directe beïnvloeding van de neuromusculaire synaps, waardoor deze een kleinere veiligheids marge krijgt.

Uitzondering vormen de onder A. genoemde medicijnen, waarvan is beschreven dat ze actief MG induceren.

Bij instabiele patiënten met duidelijke bulbaire of respiratoire zwakte moet men wel voorzichtig zijn en de keus zo mogelijk aanpassen, dan wel voor adequate bewaking van de patiënt zorgen.

Tabel 5. Overzicht van medicatie die (relatief) gecontra-indiceerd is bij myasthenie.

A. Middelen met een hoger risico op verergering van MG met kans op immunologische inductie:	
	(Hydroxy)chloroquine
	D-penicillamine
	Interferon-alfa
B. Middelen met een lager en reversibel risico op verergering van MG (verstoring neuromusculaire transmissie):	
Antibacteriële middelen	Aminoglycosiden: (amikacine, gentamicine, neomycine, tobramycine)
	Clindamycine
	Macroliden: erytromycine, azithromycine, clarithromycine
	Polypeptiden: colistine, polymyxine B
	Tetracyclines: doxycycline, tetracycline
	Chinolonen: ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin
	Penicillinen: ampicilline
Antivirale middelen	HIV proteaseremmer: ritonavir
Antihelminthica	Piperazine
Anti-aritmica	Quinidine, procainamide, lidocaine (systemisch)
Cardiovasculair	Betablokkers: propranolol, labetalol, timolol, atenolol, acebutolol
	Calciumantagonisten: verapamil, diltiazem
	Koolzuuranhydrase-remmers: acetazolamide
	Statines
Psychotroop	Dopamine-antagonisten: chloorpromazine
	Fenothiazine(-antipsychotica)
	Lithiumcarbonaat
	Benzodiazepinen
	Trihexyfenidyl
	Amitriptyline
	Imipramine
	Haloperidol
Neuromusculaire blokkers	Curare
	Niet-polariserende spierrelaxantia: vecuronium, pancuronium
	Polariserende spierrelaxantia: succinylcholine
	Botulinetoxine
Anesthetica	Benzodiazepinen
	Halotheen

	Ketamine
Anti-epileptica	Fenytoïne
	Barbituraten
	Ethosuximide
	Carbamazepine
	Gabapentine
	Benzodiazepinen
Ophthalmologisch	Timolol
	Betaxolol
Overigen	Jodiumhoudend contrast
	Oxycodon
	Corticosteroïden (initiële verslechtering)
	Citraat (als anticoagulantium)
	Lactaat
	Levonorgestrel
	Riluzol
	Magnesiumhoudende preparaten

7. Zwangerschap en lactatie

Zwangerschapswens

Het is belangrijk om een eventuele zwangerschapswens vroegtijdig met patiënten te bespreken zodat gecontra-indiceerde medicatie (zoals immunosuppressiva) tijdig gestaakt kan worden.

Zwangerschap

Zwangerschap heeft een variabel effect op MG. Zowel verbeteringen, verslechtingen en geen veranderingen komen voor. Het merendeel van de zwangerschappen bij patiënten met MG verlopen ongecompliceerd. Het eerste trimester en de periode direct postpartum zijn periodes met de hoogste kans op een exacerbatie van MG. De eerstelijns-medicatie bij MG (pyridostigmine en prednisolon) kan tijdens de zwangerschap en tijdens lactatie door gebruikt worden. IVIg en plasmaferese kunnen toegepast worden bij ernstige verslechtingen van MG, waarbij de voorkeur uitgaat naar IVIg. Voor andere immuunsuppressiva dan prednisolon is er veelal sprake van een (relatieve) contra-indicatie (zie tabel 6).

Tabel 6. Behandeling tijdens zwangerschap en lactatie

	Zwangerschap	Lactatie
Azathioprine (32)	Relatieve contra-indicatie. Er zijn inmiddels vele zwangerschappen zonder nadelige gevolgen van azathioprine gerapporteerd. Indien de MG stabiel is, kan men overwegen om azathioprine 3 maanden voor de gewenste zwangerschap af te bouwen of te staken en niet eerder dan het tweede trimester te herstarten Intra-uteriene groeivertraging, immuunsuppressie, leukopenie en trombocytopenie, en spontane	Er zijn geen nadelige effecten op de zuigeling gemeld. Wacht eventueel met het geven van borstvoeding tot 4–6 uur na inname van azathioprine.

	abortus (ook na gebruik door de vader) zijn gemeld, met name in combinatie met corticosteroïden.	
Ciclosporine	Relatieve contra-indicatie. Het risico op aangeboren afwijkingen lijkt niet verhoogd. Groeiretardatie en vroeggeboorte worden gezien, het is echter niet bekend of dit door ciclosporine, comedicaatie of onderliggend maternaal lijden komt.	Waarschijnlijk veilig.
Eculizumab	Beschikbare data geven aan dat de behandeling met eculizumab tijdens de zwangerschap geen nadelige effecten heeft op de complementactiviteit bij pasgeborenen. Blootstelling aan eculizumab tijdens de zwangerschap leek geen verhoogd risico met zich mee te brengen voor 434 vrouwen en hun baby's. De fabrikant verklaart dat eculizumab tijdens de zwangerschap kan worden gegeven wanneer dit strikt noodzakelijk wordt geacht (32).	Geen data beschikbaar voor risicobepaling.
Efgartigimod	Er zijn geen gegevens over het gebruik van efgartigimod tijdens de zwangerschap. Een observationale studie is gepland om de veiligheid voor moeder en kind te evalueren (NCT06299748). Het zal de IgG-concentratie bij het kind verminderen en kan daardoor de passieve bescherming tegen infecties tijdens de eerste weken na de geboorte verminderen. Aan de andere kant kan het mogelijk het risico op neonatale myasthenie bij pasgeborenen verminderen (32).	Geen data beschikbaar voor risicobepaling.
Immunoglobulines (intraveneus of subcutaan)	Geen risico bekend.	Geen risico bekend.

Methotrexaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Mycofenolaatmofetil	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Prednisolon (geldt niet voor alle steroïden)	Laag risico, gering toegenomen risico op palatoschisis is niet uitgesloten.	Veilig (bij langer durend gebruik overwegen om 3-4 uur na inname te wachten met borstvoeding).
Plasmaferese	Geen risico bekend. Voorkeur gaat uit naar immunoglobulines (i.v. of s.c.) gezien veranderingen in bloedvolume en stollingsfactoren.	Geen risico bekend.
Pyridostigmine	Onvoldoende data beschikbaar. Volgens de internationale consensus richtlijn wordt orale behandeling met pyridostigmine als eerstelijns behandeling beschouwd tijdens de zwangerschap (1). Intraveneus pyridostigmine wordt afgeraden vanwege het risico op contracties van de uterus.	Veilig.
Rituximab	Alleen op strikte indicatie gebruiken. Depletie van B-cellen en lymfopenie bij de foetus zijn gemeld.	Waarschijnlijk veilig, maar beperkte data beschikbaar. De hoeveelheid rituximab die overgaat in borstvoeding is erg laag en absorptie is onwaarschijnlijk aangezien het een eiwit betreft met een hoog moleculair gewicht (33).
Tacrolimus	Alleen op strikte indicatie gebruiken. In geval van in utero blootstelling de pasgeborene monitoren op schadelijke effecten (nieren); er is tevens kans op (reversibele) hyperkaliëmie.	Kan waarschijnlijk veilig worden gebruikt. Bij volledige borstvoeding het bloedbeeld en de leverfunctie van het kind controleren.

Wees voorzichtig met het gebruik van magnesiumsulfaat als anticonvulsivum bij de behandeling van (pre)-eclampsie vanwege het spierverslappende effect, met name bij MG patiënten met duidelijke klinische zwakte.

MG is een indicatie voor een klinische bevalling. Vrouwen met MG hebben een hoger complicatierisico rondom de bevalling, met name drievoudig verhoogd risico op preterm ruptuur van de vliezen en een frequentere noodzaak tot sectio caesarea. Bij 4% van bevallingen is sprake van ernstige geboortedefecten (34). Het eerste stadium van de bevalling vormt geen probleem,

aangezien het gladde spierweefsel van de uterus niet is aangedaan door MG. Persen, tijdens de uitdrijving, kan een probleem vormen aangezien er willekeurige spieren gebruikt worden die aangedaan kunnen zijn. In de praktijk valt dit meestal mee. Vaginale kunstverlossing dan wel sectio caesarea kan geïndiceerd zijn bij excessieve uitputting. Het wordt aangeraden om voor de bevalling contact op te nemen met de anesthesioloog om de vorm van anesthesie te bespreken. In het geval van centrale anesthesie moet rekening gehouden worden met een verhoogd risico op een noodzaak tot mechanische ventilatie. Tijdens de bevalling eventueel neostigmine parentaal toedienen (dosering parentaal is 1/30 van orale dosering). Dit is echter zelden nodig.

8. Neonatale myasthenie

Van de kinderen van een moeder met MG krijgt 10-20% een voorbijgaande neonatale myasthenie door passieve overdracht van maternale antilichamen. Symptomen (ademhalingsproblemen, problemen met drinken, weinig tonus) worden manifest binnen 2-3 dagen en kunnen enkele weken aanhouden. Meestal zijn de verschijnselen van neonatale MG in enkele dagen zodanig verbeterd dat het kind naar huis kan. Het kind moet 48 tot 72 uur na de bevalling klinisch geobserveerd worden.

Transmissie

- Veel moeders van aangedane neonaten hebben actieve klinische ziekte. Echter, ook zonder actieve klinische ziekte of tijdens remissieperioden kunnen neonaten aangedaan zijn. Neonatale MG kan ook tot dan toe onbekende maternale MG onthullen(35).
- Er bestaat geen relatie tussen de ernst van de maternale symptomen en klinische symptomen bij de neonaat(32).
- De hoogte van de titer van de maternale antilichamen voorspelt niet het risico op neonatale MG (36). Deze hoeft daarom niet bepaald te worden, ook aangezien de bepaling lang duurt.
 - Maternale antilichaam subklasse en antigeen specificiteit lijken wel van aanmerkelijke invloed op het risico op neonatale MG. Er bestaan twee vormen van AChR antilichamen: een die voornamelijk gericht is tegen het foetale AChR en de ander is gericht tegen volwassen AChR. Als de foetale vorm domineert, hebben moeders mogelijk erg milde of geen symptomen en tekenen van MG, terwijl de neonaat wel aangedaan is.
- Bij moeders die een kind hebben gehad met transiente neonatale MG is het risico op herhaling bij een volgende zwangerschap ongeveer 75% (37).

Symptomen

Neonatale symptomen treden gewoonlijk op binnen enkele uren na de geboorte en zijn altijd aanwezig binnen 72 uur na de geboorte. Symptomen zijn:

1. Respiratoire insufficiëntie o.b.v. spierzwakte ademhalingspijpen of bij secreet bij punt 2.
2. Voedingsproblemen/ bulbaire zwakte (slecht zuigen en slikken, zwak huiltje)
3. Gegeneraliseerde spierzwakte/ hypotonie (diepe peesreflexen zijn aanwezig)
4. Facial diplegie (paralyse beiderzijds van de gelaatsspieren) treedt vaak op. Ptosis en ophthalmoplegie minder vaak.

In zeldzame gevallen zijn de antistoffen van de zwangere voornamelijk tegen de foetale AChR gericht. In dat geval kan zich tijdens de zwangerschap een polyhydramnion en arthrogryposis multiplex congenita ontwikkelen.

Diagnose

Bij kinderen waarvan niet bekend is dat de moeder MG heeft, kan neostigmine als diagnosticum gebruikt worden:

- [Neostigmine intramusculair volgens kinderformularium](#) (effect na 15-30 minuten, duur 1-3 uur).
- Alleen in setting waarin reanimatie gemakkelijk uitgevoerd kan worden.

- Voorafgaand atropine tegen muscarinerge bijwerkingen (ongeveer 5 minuten tevoren atropine)

Therapie/ ondersteuning bij symptomatische kinderen

1. Ondersteuning

- Respiratoire ondersteuning
- Sondevoeding

2. Farmacologisch (alleen in overleg met kinderneuroloog):

- Behandeling met intraveneus (dit wijkt af van het kinderformularium) neostigmine: 0,02 mg/kg 6 – 8 keer per dag. In verband met bijwerkingen (in de vorm van speekselvloed en buikkrampen) ongeveer 5 minuten van tevoren atropine 0,01 – 0,03 mg/kg i.v. Maximaal 1 mg / dag (alternatief bij kinderen: neostigmine: 0,01 – 0,02 mg/kg/uur via pomp).
- Indien mogelijk overschakelen op oraal pyridostigmine (Mestinon) 7 mg / kg / dag in 6 doses (vóór de voeding), aangevuld met atropine.

3. Beleid bij arthrogryposis multiplex congenita

- Bij een volgende zwangerschap is het belangrijk dat de moeder profylactisch behandeld wordt, ook al heeft zij zelf geen klachten van de myasthenie. Hiervoor is (bij voorkeur vóór de zwangerschap) overleg geïndiceerd met het expertisecentrum myasthenieën.

Prognose

- 90% van alle neonaten herstelt volledig binnen 2 maanden (37).
- Respiratoire ondersteuning en sondevoeding zijn zelden langer dan één tot twee weken nodig.
- Gemiddelde duur van farmacologische behandeling is vier weken.
- Medicatie langzaam afbouwen wanneer kind niet langer symptomatisch is.
- Echter zeldzame casus van persisterende bulbair zwakte zijn bekend, mogelijk als gevolg van permanente schade ten gevolge van foetale ACh receptor inactivatie in utero (38)

Beleid

- AIOS kindergeneeskunde/kinderarts op de hoogte stellen van geboorte i.v.m. mogelijke respiratoire problemen, hoeft niet op de kamer te zijn. Consult bij goede start 30-60 minuten postpartum.
- Opname in principe op medium care (bij ademhalingsproblemen NICU), saturatiemeting voor minimaal 24 uur.
- ICC kinderneurologie: overdag en niet in het weekend (zolang kind na het weekend nog is opgenomen)
- Na 24 uur wordt gekeken of de opname verlengd dient te worden (bij afwijkende kliniek) of kind en ouders/verzorgers eventueel met goede instructies naar huis ontslagen kunnen worden.
- Lactatie
 - Maternale MG gravis is geen contra-indicatie voor borstvoeding.
 - Bij neonatale myasthenie (dus als er klinisch klachten zijn) overwegen de borstvoeding te staken. In de moedermelk zitten antistoffen die MG veroorzaken.

Bijlage 1: Mimics van auto-immuun myasthenia gravis

Erfelijke aandoeningen	Ptosis	Oftalmoparese	Diplopie	Asymmetrie
Zenuw				
Congenitale fibrose van extraoculaire spieren (CFEOM)	Ja	Ja	Nee	Nee
Synaps				
Congenitaal myastheen syndroom	Ja	Ja	Zelden	Nee
Spier				
Progressieve externe oftalmoplegie (PEO)	Ja	Ja	Zelden	Nee
Ziekte van Pompe	Ja	Nee	Nee	Ja
OPMD	Ja	Ja	Zelden	Nee
Myotone dystrofie	Ja	Zelden	Nee	Nee
Centronucleaire myopathie	Ja	Ja	Nee	Nee

Verworven aandoeningen	Ptosis	Oftalmoparese	Diplopie	Asymmetrie
Hersenen				
Progressieve supranucleaire parese	Nee	Ja	Nee	Nee
Internucleaire oftalmoplegie (beroerte, MS)	Nee	Ja	Ja	Nee
Wernicke encefalopathie	Zelden	Ja	Ja	Nee
Hersenstamtumor	Ja	Ja	Ja	Ja
Zenuw				
Miller-Fisher syndroom	Ja	Ja	Ja	Ja
Recurrent pijnlijke oftalmoplegische neuropathie (RPON)	Ja	Ja	Ja	Ja
Bell'se parese	Ja	Nee	Nee	Ja
Syndroom van Horner	Ja	Nee	Nee	Ja
Tolosa-Hunt syndroom	Ja	Ja	Ja	Ja
Synaps				
Auto-immuun LEMS	Ja	Zelden	Ja	Ja
Botulisme	Ja	Ja	Ja	Ja
Acetylcholinesterase intoxicatie	Ja	Ja	Ja	Ja
Spier				
Orbitaal lymfoom	Zelden	Ja	Ja	Ja
Idiopathische orbitale myositis	Zelden	Ja	Ja	Ja
IgG4-gerelateerde ziekte van de orbita	Zelden	Ja	Ja	Ja
Graves' orbitopathie	Nee	Ja	Ja	Ja
Zeldzame presentatie van de ziekte van Crohn	Nee	Zelden	Zelden	Ja
Zeldzame presentatie van amyloidose	Nee	Zelden	Zelden	Ja

Bijlage 2. Screeningsvragenlijst infectieziekten en vaccinaties

Onderstaande vragenlijst kan als screeningstool gebruikt worden om te bepalen welke screening en/of vaccinaties benodigd zijn voorafgaand aan start van immuunsuppressie (prednisolon (>2 weken 20 mg) en/of mycophenolaatmofetil, azathioprine >3 mg/kg, ciclosporine, tacrolimus, methotrexaat >0.4 mg/kg/week, rituximab, etc.)

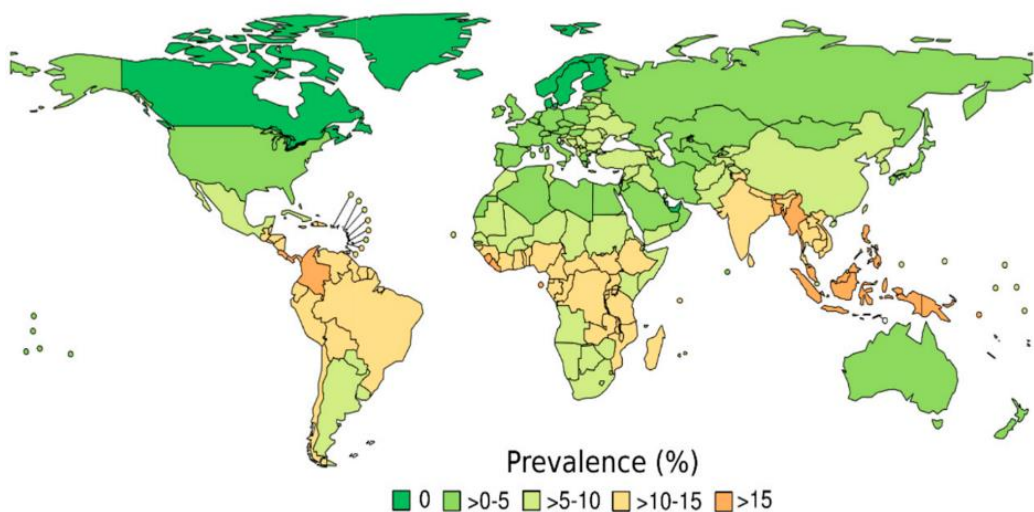
Vaccinatiestatus			
1. Is de patiënt gevaccineerd volgens het rijksvaccinatieprogramma?	JA	NEE	Overweeg verwijzing naar infectieziektenarts
Expositie			
2. Is de patiënt geboren in Nederland?	JA	NEE	Beoordeel of er indicatie is om te screenen op strongyloides en/of tuberculose ¹
3. Heeft de patiënt langer dan 4 weken gereisd of gewoond in niet-Westerse landen?	NEE	JA	Beoordeel of er indicatie is om te screenen op strongyloides en/of tuberculose ¹
4. Is er een risico op expositie aan hepatitis B, hepatitis C, tuberculose of HIV ¹ ?	NEE	JA	Screen op hepatitis B/hepatitis C/tuberculose/HIV ²
5. Is de patiënt beschermd tegen mazelen ³ ?	JA	NEE/ ONBEKEND	Bepaal mazelen IgG en vaccineer indien niet beschermd
Behandeling			
6. Behandeling met rituximab?	NEE	JA	Vaccineer >50 jaar ^{4,5} tegen pneumococcen (en evt. herpes zoster)
7. Behandeling met azathioprine?	NEE	JA	Screen op Epstein-Barrvirus ^{2,6}
8. Leeftijd > 50 jaar ⁴	NEE	JA	Vaccineer, indien mogelijk ⁷ , tegen pneumococcen (en evt. herpes zoster)

Toelichting

¹ Indicaties voor screening

Strongyloides: screen op strongyloides indien:

- de patiënt afkomstig is uit een endemisch land of
- een reisvoorgeschiedenis heeft naar een endemisch land waarbij de verblijfsduur >4 weken was én er anamnestic exposure is geweest (met blote voeten op besmette grond lopen).



Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, French M, Reithinger R, Gobbi F, Montresor A, et al. The Global Prevalence of Strongyloides stercoralis Infection. Pathogens. 2020; 9(6):468. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>

Tuberculose: Er is sprake van een verhoogd risico op tuberculose wanneer een persoon contact heeft met drugsverslaafden of daklozen, geboren is in een niet-Westers land of gereisd heeft buiten Europa. Zie de website van het LCR voor een overzicht van landen en het risico op tuberculose.

Hepatitis B: Er kan sprake zijn van een verhoogd risico op hepatitis B op basis van seksueel risicogedrag (mannen die seks hebben met mannen), beroepsmatige blootstelling (bijvoorbeeld mensen die werken in de zorg of bij de politie), een verblijf >3 maanden in hepatitis B endemische landen (dit is cumulatief en geldt dus ook voor frequente reizigers) en contact met personen met een actieve hepatitis B infectie(13). Daarnaast hebben personen geboren in een niet-Westers land een verhoogd risico om besmet te zijn met hepatitis B. Zie de richtlijn 'hepatitis B' van het LCI-RIVM voor een verdere toelichting van de risicogroepen.

Hepatitis C: Er kan sprake zijn van een verhoogd risico op hepatitis C op basis van seksueel risicogedrag (mannen die seks hebben met mannen)

HIV: Er kan sprake zijn van een verhoogd risico op HIV op basis van seksueel risicogedrag (mannen die seks hebben met mannen), beroepsmatige blootstelling (bijvoorbeeld mensen die werken in de zorg of bij de politie), of personen (of partner) die afkomstig zijn uit een gebied met een hoge hiv-prevalentie.

² Screening

Strongyloides: bepaal IgG strongyloides

Tuberculose: verricht een X-thorax (een CT thorax (ooit verricht, bijv. in het kader van thymoomscreening) zonder afwijkingen passend bij tuberculose, voldoet ook). Verricht zo nodig IGRA + Mantoux of verwijst naar de longarts. Zie richtlijn: [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#).

Hepatitis B: bepaal anti-HBcore.

Hepatitis C: bepaal hepatitis C IgG

HIV: bepaal HIV 1/2 antistoffen

EBV: bepaal EBV IgG

³ Beschermd tegen mazelen zijn patiënten:

- geboren vóór 1965
- geboren tussen 1965-1977 én anamnestic doorgemaakte mazelen
- geboren tussen 1975-1977 én anamnestic tweemaal gevaccineerd tegen mazelen
- geboren na 1977 én gevaccineerd volgens RVP

⁴ De leeftijdsgrens van 50 is arbitrair. In de algemene bevolking wordt vaccinatie >60 jaar aangeboden. Vanwege de start van immuunsuppressie is gekozen om deze leeftijdsgrens te verlagen.

⁵ Houd bij voorkeur 2 weken tussen vaccinatie en start immuunsuppressie aan

⁶ Patiënten die géén EBV hebben doorgemaakt (IgG negatief) hebben een verhoogde kans op een fulminant beloop van een primo EBV infectie bij azathioprine.

⁷ Vaccineer alleen als de behandeling >2 weken uitgesteld kan worden (op inschatting van de behandelend arts).

Bijlage 3: Ademhalingscontrolelijst

Datum:

[illegible]

Toelichting

Benaauwd: Dit is een subjectieve ervaring van de patiënt. Vraag wat hij/zij bedoelt: 'adem tekort' of 'algeheel onbehagen'

Kortademig: Observeer of patiënt een snelle en/of oppervlakkige ademhaling heeft. Let op gebruik van hulpademhalingsspieren in de nek.

Ademfrequentie: Tel de ademfrequentie. Voel tegelijk de pols om patiënt af te leiden. Als je aankondigt de ademhaling te gaan tellen, leidt dit vaak tot een ander ademhalingspatroon.

Gebruik van hulpademhalingsspiers: dit betreft vaak spieren zichtbaar in de nek, zoals platysma (grimassen), trapezius (optrekken schouders).

Paradoxaal ademhaling: Als de tussenribspieren aanspannen trekken ze de ribben omhoog naar een meer horizontale stand. Hierdoor neemt de inhoud van de thorax toe en ontstaat in de thorax een negatieve druk. Als de ademweg vrij is, zal dit leiden tot aanzuigen van buitenlucht. Voorwaarde is dat het diafragma aanspant om de buikinhoud tegen te houden. Als het diafragma te slap is wordt het door de negatieve druk de thorax ingezogen en zo ook de buikinhoud. Bij de patiënt zie je dan de thorax omhoog komen en de buik juist naar binnen trekken. Zodoende wordt er dus onvoldoende lucht aangezogen.

Uittellen in een uitademing: De patiënt haalt zo diep mogelijk adem. Dan telt hij/zij rustig hardop zover mogelijk. Een gezond persoon kan met een ademdeug tot voorbij de 20 tellen (probeer zelf maar uit!). Minder dan 10 duidt meestal op duidelijke ademzwakte. Veranderingen zijn belangrijker dan absolute getallen.

Sniffen: Hiermee bedoelen we snel en krachtig inademen door de neus met gesloten mond. Bij krachtig sniffen worden de neusvleugels naar binnen gezogen. Dat wordt gescoord als 'zichtbaar'. Als je niets ziet gebeuren, maar het wel kan horen, scoor je het als 'hoorbaar'.

Kuchen: Vraag patiënt om krachtig te kuchen of hoesten. Dit test de kracht van de buikspieren en tussenribspieren. Met de buikspieren en tussenribspieren bouw je druk op. Het diafragma moet zich juist goed ontspannen, anders werkt het tegen! Hoesten doe je NIET met je diafragma.

Borstomvang bij in- en expiratie: Meet met een lint het verschil in thoraxomtrek bij totale in- en expiratie ter hoogte van het xiphoid. Patiënt goed aanmoedigen. Lint rustig laten glijden en niet te strak houden. Normaal is ongeveer 3 centimeter. Bij minder dan 1 centimeter verschil is er meestal klinisch duidelijk waarneembare kortademigheid.

Vitale capaciteit: Hiervoor gebruiken we een spirometer. Zie instructies bij apparaat. Zorg dat de mond goed aansluit rond mondstuk. Let op lip/mondzwakte. FEV1 is de hoeveelheid lucht die in de eerste seconde wordt uitgeblazen. FVC is het volume lucht dat na maximale inspiratie in één keer kan worden uitgeblazen.

O2 saturatie: Bij patiënten met ademzwakte door een spierziekte is dit een onbetrouwbare maat. Deze verandert pas als de patiënt al bijna toe is aan beademing. Voor de nacht kan het als grove maat gebruikt worden, die de slaap van de patiënt niet verstoort. Ook bij patiënten met een longprobleem als pneumonie, CARA of emfyseem kan het aangeven of er, behalve de spierzwakte (de 'adempomp'), ook een probleem met het longweefsel zelf is dat de gasuitwisseling in de longen verstoort. Verder is het te gebruiken als screening indien er geen twijfels zijn over respiratoire functie.

Bloedgas: Te ingrijpend om vaak te verrichten. Geeft een beeld van het effect van eventuele hypoventilatie, waarbij in een acuut stadium het CO₂ te hoog is (en er nog geen metabole compensatie is opgetreden). Helpt ook om bij een chronisch kortademige patiënt na te gaan of deze inderdaad een chronisch tekort heeft: bijv. een te hoog CO₂ met metabole compensatie. Bij een snelle ademhaling kan het aangeven of patiënt wellicht juist hyperventileert omdat hij/zij zich 'benauwd' voelt.

Bijlage 4. Klinimetrie

MGFA Clinical Classification

Class I: Any ocular muscle weakness; may have weakness of eye closure. All other muscle strength is normal.

Class II: Mild weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.

IIa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.

IIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.

Class III: Moderate weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.

IIIa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.

IIIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.

Class IV: Severe weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.

IVa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.

IVb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.

Class V: Defined as intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during

routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

QMG, Quantitative Myasthenia Gravis score

	Helemaal niet	Licht	Matig	Ernstig	Score	
Graad	0	1	2	3	Ruwe score	Schaal
Dubbelzien bij in één richting kijken. Rechts of links (één omcirkelen)	61 sec	11-60 sec	1-10 sec	Spontaan		
Ptosis (blik omhoog)	61 sec	11-60 sec	1-10 sec	Spontaan		
Gelaatsspieren	Normale ooglidsluiting	Volledig, zwak, enige weerstand	Volledig, zonder weerstand	Onvolledig		
Doorslikken van 100 ml water (1/2 kopje)	Normaal	Minimaal hoesten of keel schrapen	Hevig hoesten/stikken of nasale regurgitatie	Kan niet slikken (test niet geprobeerd)		
Spraak na hardop van 1 tot 50 tellen (eerste symptomen van dysarthrie)	Geen bij 50	Dysarthrie bij 30-49	Dysarthrie bij 10-29	Dysarthrie bij 9		
Rechterarm uitgestrekt (90° zittend)	240 sec	90-239 sec	10-89 sec	0-9 sec		
Linkerarm uitgestrekt (90° zittend)	240 sec	90-239 sec	10-89 sec	0-9 sec		
Geforceerde vitale capaciteit	≥80%	65-79%	50-64%	<50%		
Rechts – handgreep (kgW) Mannen Vrouwen	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4		
Links - handgreep, (kgW) Mannen Vrouwen	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4		
Hoofd geheven (45 graden in rugligging)	120 sec	30-119 sec	1-29 sec	0 sec		
Rechterbeen uitgestrekt (45 graden in rugligging),	100 sec	31-99 sec	1-30 sec	0 sec		
Linkerbeen uitgestrekt (45 graden in rugligging)	100 sec	31-99 sec	1-30 sec	0 sec		
QMG totaalscore					=	

MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living

Datum: __/__/__

Patiënt wordt gevraagd te antwoorden met betrekking tot klachten van de afgelopen 7 dagen.

Graad	0	1	2	3	Score (0, 1, 2 of 3)
1. Praten	Normaal	Periodiek onduidelijk of nasaal praten	Continu onduidelijk of nasaal praten, maar is verstaanbaar	Moeilijk verstaanbaar praten	
2. Kauwen	Normaal	Vermoeidheid bij vast voedsel	Vermoeidheid bij zacht voedsel	Maagsonde	
3. Slikken	Normaal	Zeldzame incidenten van stikken	Vaak stikken waardoor een aanpassing van dieet nodig is	Maagsonde	
4. Ademhalen	Normaal	Kortademigheid bij inspanning	Kortademigheid in rust	Afhankelijkheid van beademingsappar atuur	
5. Beperking van vermogen om tanden te poetsen of haar te kammen	Geen	Extra inspanning, maar geen rustpauzes nodig	Rustpauzes nodig	Kan één van deze functies niet uitvoeren	
6. Beperking van vermogen om uit een stoel op te staan	Geen	Licht, gebruikt soms de armen	Matig, gebruikt altijd de armen	Ernstig, heeft assistentie nodig	
7. Dubbelzien	Geen	Komt voor, maar niet dagelijks	Dagelijks, maar niet constant	Constant	
8. Hangend ooglid	Geen	Komt voor, maar niet dagelijks	Dagelijks, maar niet constant	Constant	
MG-ADL totaalscore (items 1-8)					=

MG-QoL15, Myasthenia Gravis Quality of Life

Geef a.u.b. aan hoe waar elke stelling is geweest (in de afgelopen paar weken)

MG-QOL15 vragenlijst

	Helemaal niet mee eens	Niet eens	Enigszins waar	Mee eens	Helemaal mee eens
	0	1	2	3	4
1. Ik ben gefrustreerd vanwege mijn MG					
2. Ik heb problemen met mijn ogen					
3. Ik heb moeite met eten vanwege mijn MG					
4. Ik ben beperkt in mijn sociale activiteiten vanwege mijn MG					
5. Mijn MG belemmert mijn mogelijkheid om te genieten van mijn hobby's en leuke activiteiten					
6. Ik heb moeite om te voldoen aan de behoeftes van mijn gezin vanwege mijn MG					
7. Ik moet om mijn MG heen plannen					
8. Mijn beroepsstatus en –vaardigheden worden negatief beïnvloed vanwege mijn MG					
9. Ik heb moeite met spreken vanwege mijn MG					
10. Ik heb moeite met autorijden vanwege mijn MG					
11. Ik ben depressief vanwege mijn MG					
12. Ik heb moeite met lopen vanwege mijn MG					
13. Ik heb moeite om me te verplaatsen in/naar openbare gelegenheden/ruimtes vanwege mijn MG					
14. Ik voel me overweldigd door mijn MG					
15. Ik heb moeite met het uitvoeren van mijn persoonlijke verzorging					

MG-QOL15 totaal score:

MG-QOL15

Muscle and Nerve; 2008;38:957-963

Muscle and Nerve;2010;41:219-226

Muscle and Nerve;2011;43:14-18

MGC, Myasthenia Gravis Composite score

MG composite scale

Ptosis, upward ease (physician examination)	>45 seconds = 0	11-45 seconds = 1	1-10 seconds = 2	Immediate = 3
Double vision on lateral Gaze, left or right (physician examination)	>45 seconds = 0	11-45 seconds = 1	1-10 seconds = 3	Immediate = 4
Eye closure (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness (can be forced open with effort) = 0	Moderate weakness (can be forced open easily) = 1	Severe weakness (unable to keep eye closed) = 2
Talking (patient history)	Normal = 0	Intermittent slurring or nasal speech = 2	Constant slurring or nasal but can be understood = 4	Difficult to understand speech = 6
Chewing (patient history)	Normal = 0	Fatigue with solid food = 2	Fatigue with soft food = 4	Gastric tube = 6
Swallowing (patient history)	Normal = 0	Rare episode of choking or trouble swallowing = 2	Frequent trouble swallowing, for example necessitating change in diet = 5	Gastric tube = 6
Breathing (thought to be caused by MG)	Normal = 0	Shortness of breath with exertion = 2	Shortness of breath at rest = 4	Ventilator dependence = 9
Neck flexion or extension (weakest) (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 1	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, $\pm 15\%$) = 3	Severe weakness = 4
Shoulder abduction (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, $\pm 15\%$) = 4	Severe weakness = 5
Hip flexion (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, $\pm 15\%$) = 4	Severe weakness = 5
TOTAL				_____

Note: Please note that "moderate weakness" for neck and limb items should be construed as weakness that equals roughly $50\% \pm 15\%$ of expected normal strength. Any weakness milder than that would be "mild," and any weakness more severe than that would be classified as "severe."

Bijlage 5 Standaardteksten voor Elektronisch Patiëntendossier

In veel EPD's kunnen tegenwoordig standaardteksten worden opgeslagen die gemakkelijk in een status kunnen worden ingevoerd. Hieronder enkele suggesties voor tekstelementen die hun nut bewezen hebben.

Tekst voor anamnese

MYASTHENIEVRAGEN:

Ptosis ja/nee

Dubbelzien ja/nee

Slikprobleem ja/nee

Spraakprobleem ja/nee

Nekzwakte ja/nee

Armzwakte ja/nee

Beenzwakte ja/nee

Ademzwakte ja/nee

Tekst voor conclusie

MYASTHENIE CONCLUSIE

Autoimmuun myasthenia gravis (*jaar van diagnose MG*)

Oculair/ oculobulbair/bulbair/limb-girdle/gegeneraliseerd

Antistoffen AChR/MuSK/LRP4/Seronegatief

Thymoom ja/nee (CT/MRI thorax *datum*)

Thymus hyperplasie ja/nee/onbekend

Thymectomie ja/nee (*datum*)

MGFA score (*nummer*)

Exacerbatie Ja/nee

Literatuur

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
2. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-22.
3. Verschuuren JJ, Palace J, Gilhus NE. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):344-52.
4. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*. 2003;60(12):1978-80.
5. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, Karagiorgou K, Tzartos JS, Mei L, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2017;264(6):1193-203.
6. Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Zouvelou V, Evangelakou P, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(2):80-7.
7. Klein CJ, Beecher G, Lamb C, Naddaf E, Milone M, Liewluck T, et al. LRP4-IgG service line testing in seronegative myasthenia gravis and controls. *J Neuroimmunol*. 2022;368:577895.
8. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2843-54.
9. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *Eur Neurol*. 2011;65(4):203-7.
10. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(7):459-67.
11. Yoganathan K, Stevenson A, Tahir A, Sadler R, Radunovic A, Malek N. Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. *J Neurol*. 2022;269(6):3372-84.
12. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol*. 2003;23(1):83-8.
13. Straube A, Witt TN. Oculo-bulbar myasthenic symptoms as the sole sign of tumour involving or compressing the brain stem. *J Neurol*. 1990;237(6):369-71.
14. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;325(10):971-87.
15. Richards J, Howard JF, Jr. Seronegative myasthenia gravis associated with malignant thymoma. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(5):417-8.
16. Lee SY, Gill A, Jung SM. Pure red cell aplasia and seronegative myasthenia gravis in association with thymoma. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(3):238-41.
17. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, Scheufele ML, Claussen GC, Wolfe GI, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology*. 2005;65(9):1508-9.
18. Lareb database [Internet].
19. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):511-22.

20. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.
21. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1972;286(1):17-20.
22. Narayanaswami P, Sanders DB, Thomas L, Thibault D, Blevins J, Desai R, et al. Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2024;23(3):267-76.
23. Dodd KC, Ahmed R, Ambrose P, Holt JK, Jacob S, Leite MI, et al. Mycophenolate and methotrexate are better tolerated than azathioprine in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2024;38:51-7.
24. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2021.
25. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):976-86.
26. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence.* 2022;1(5):EVIDo2100066.
27. Howard JF, Jr., Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):395-406.
28. Howard JF, Jr., 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.
29. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):383-94.
30. Gilhus NE. Physical training and exercise in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(3):169-73.
31. MEAGER A, WADHWA M, DILGER P, BIRD C, THORPE R, NEWSOM-DAVIS J, et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Immunology.* 2003;132(1):128-36.
32. Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(2):169-77.
33. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):e48-e88.
34. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology.* 2003;61(10):1362-6.
35. Varner M. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(2):372-81.
36. Gardnerova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, Sadovsky O, et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology.* 1997;48(1):50-4.
37. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 1992;7(2):135-41.

38.Allen NM, O'Rahelly M, Eymard B, Chouchane M, Hahn A, Kearns G, et al. The emerging spectrum of fetal acetylcholine receptor antibody-related disorders (FARAD). *Brain*. 2023;146(10):4233-46.