

Eculizumab behandeling voor refractaire auto-immuun myasthenia gravis met acetylcholine receptor (AChR) antistoffen

Introductie

Myasthenia gravis (MG) is een chronische antilichaam-gemedieerde autoimmuun ziekte. De meest frequente vorm is MG met antistoffen tegen de acetylcholine receptor (AChR). Deze antistoffen zijn pathogeen. Dit is aangetoond door “passive transfer” experimenten van mens naar dier. Ook overdracht van antistoffen van moeder op kind tijdens de zwangerschap kan resulteren in een voorbijgaande MG in de neonat. Immunisatie met AChRs induceert een typerend patroon van zwakte in dieren. De antistoffen bij de mens zijn grotendeels van het IgG1 type. Deze antistoffen zijn in staat om complement te activeren. AChR antistoffen, die gebonden zijn aan de spier, ter hoogte van de eindplaat, activeren complement. Daarnaast speelt antigeen modulatie van de AChR en blokkade van de acetylcholine bindingsplaatsen op de AChR een rol. Van deze drie pathogenetische mechanismen wordt complement binding en activatie de belangrijkste geacht.

Standaardbehandeling van autoimmuun myasthenia gravis

De behandeling van MG bestaat uit 3 stappen:

1. Symptomatische behandeling met pyridostigmine (Mestinon®)
2. Immuunsuppressieve behandeling met corticosteroïden, meestal prednisolon. Vaak wordt hier een corticoïd-sparend middel aan toegevoegd gezien de lange termijn bijwerkingen van hoge doses corticosteroïden. De eerste keus in Nederland is meestal azathioprine. Indien dit onvoldoende verdragen wordt of onvoldoende effect heeft zijn de alternatieven: mycofenolaat mofetil, ciclosporine of methotrexaat.
3. Indien dit onvoldoende omdat ofwel de dosis van de prednisolon niet genoeg verlaagd kan worden of omdat er onacceptabele bijwerkingen zijn, is er meestal sprake van refractaire MG(1) en wordt momenteel vaak gekozen voor:

-(herhaalde) toediening van intraveneuze humane immunoglobulines (ivIgG). Hiervan is aangetoond dat het een goed effect heeft voor de behandeling van acute exacerbaties van MG, maar er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies beschikbaar,(2) hoewel retrospectieve studies wel steun geven voor een goed effect bij het chronisch gebruik,(3, 4) en een internationale consortium guideline dit steunt.(5)

-(herhaalde) sessies van plasmaferese.

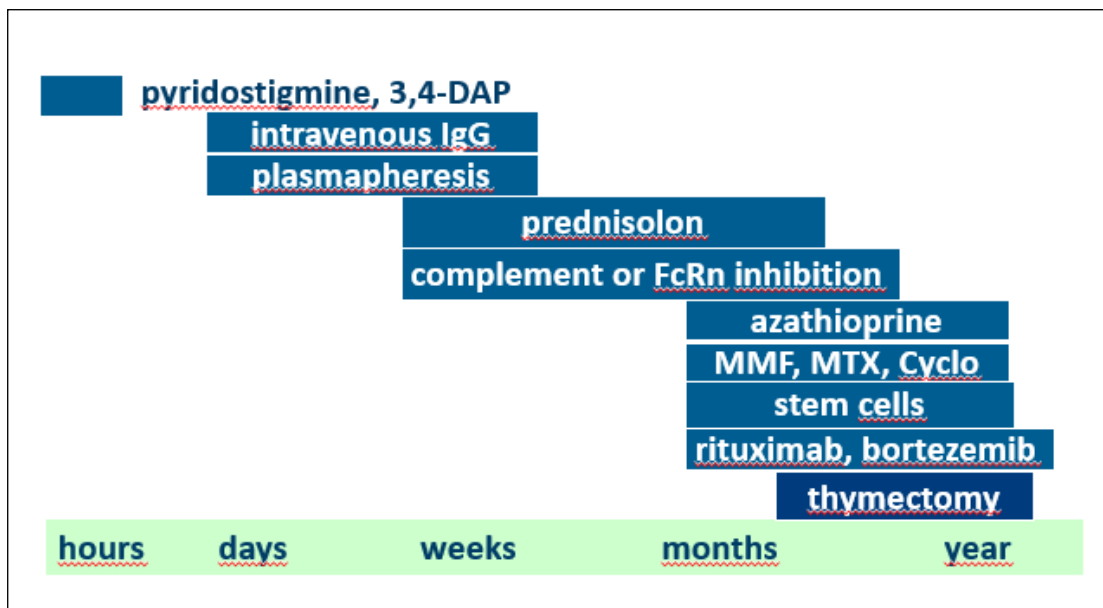
Hoewel er geen adequaat gerandomiseerde studies beschikbaar is, is er brede internationale consensus dat het een goed effect heeft voor de behandeling van acute exacerbaties van MG,(5, 6) maar er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies beschikbaar, hoewel retrospectieve studies wel steun geven voor een goed effect bij het chronisch gebruik(7).

-Rituximab

Rituximab is een monoclonale antistof gericht tegen CD20. Een formele review van de beschikbare case studies laat een gunstig klinisch effect zien bij de behandeling van AChR MG en MuSK MG.(8) Een internationaal consortium richtlijn geeft aan dat de behandeling met rituximab een optie is voor de behandeling van patiënten met refractaire AChR MG, maar dat het effect onzeker is (9) De BeatMG fase 2 trial, die tot nu toe alleen in abstract vorm gepubliceerd is, heeft het eindpunt ‘corticosteroid-sparend effect’ niet gehaald; wel dient vermeld te worden dat deze trial meerdere design- en uitvoeringsfouten heeft gekend, waardoor deze resultaten eigenlijk niet goed interpreteerbaar zijn. De huidige data suggereren dat rituximab een goed effect kan hebben bij MuSK MG, terwijl het effect bij AChR MG wat minder groot of langzamer is.

-Nieuwe geneesmiddelen

Er lopen nu klinische trials met nieuwe (langwerkende) complementremmers en met een nieuwe klasse geneesmiddelen, de FcRn blokkers. Het is waarschijnlijk dat, indien deze middelen beschikbaar komen, de keuze mogelijkheid voor middelen ter behandeling van patiënten met refractaire autoimmuun AChR MG toeneemt en de het indicatiegebied voor eculizumab verandert en waarschijnlijk kleiner wordt.



Figuur. Schematische overzicht van geregistreerde medicijnen en van de medicijnen die mogelijk snel beschikbaar komen voor de behandeling van MG. De tijdlijn geeft aan hoe snel van de betreffende medicijnen een klinisch positief effect op het beloop van de MG verwacht kan worden.

Indicatie

Eculizumab is geïndiceerd bij patiënten met refractaire autoimmuun myasthenia gravis. Het advies voor het gebruik van eculizumab kan worden gebaseerd op twee adviezen van een internationale groep MG experts.(5, 9)

Refractaire myasthenia gravis

De definitie van een refractaire MG patiënt is het centrale punt in de indicatiestelling. Ongeveer 11% van de MG patiënten kan onvoldoende behandeld worden met de conventionele therapieën.(1)

Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft als indicatie:

Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) bij patiënten die positief testen voor AChR antilichamen.

In de fase 3 studie van eculizumab(10) werd een refractaire patiënt als volgt gedefinieerd:

Een patiënt ouder dan 18 jaar met klinisch bevestigde MG (MGFA schaal 2,3 of 4) en positief voor acetylcholine receptor antilichamen. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score (zie bijlage) groter gelijk aan 6. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met intraveneus immunoglobuline of plasmaferese die minstens 4 keer gegeven is in een periode van 12 maanden en niet geleid heeft tot controle van de MG symptomen.

In de Internationale consensus publicatie uit Neurologie wordt een refractaire MG patiënt gedefinieerd als(5):

Een onveranderde of slechtere “Post-Interventie Status” (PIS) na behandeling met corticosteroïden en minstens 2 andere immunosuppressieve medicijnen, die gebruikt zijn in een adequate dosis en gedurende een adequate periode, waarbij de MG symptomen blijven bestaan of waarbij bijwerkingen optreden die de patiënt beperken in zijn functioneren, zoals gedefinieerd door de patiënt en zijn of haar behandelend arts.

Op basis hiervan hebben wij refractaire AChR MG gedefinieerd als:

Een patiënt met klinisch bevestigde MG en positief voor acetylcholine receptor antilichamen. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score groter gelijk aan 6. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met intraveneus immunoglobuline of plasmaferese en dit heeft niet geleid heeft tot controle van de MG symptomen. Voor de volgende medicijnen wordt daarbij uit gegaan van een minimale behandelduur, tenzij bijwerkingen eerder stoppen noodzakelijk maakten:

- pyridostigmine (Mestinon): minstens voor de duur van 4 weken
- corticosteroïden: minsten voor de duur van 6 weken
- niet-steroid immuunsuppressiva: minstens voor de duur van 3 maanden
- ivlgG of plasmaferese: minstens 4 keer gegeven in een periode van 12 maanden

Indicatie voor gebruik van eculizumab

De indicatie voor het gebruik van eculizumab wordt beschreven in de recente update van de internationale consensus richtlijn(9):

1. Eculizumab kan overwogen worden voor de behandeling van ernstige, refractaire, AChR antilichaam-positieve MG, waarbij bovenstaande definitie wordt gehanteerd.
2. De rol van eculizumab bij de behandeling van MG zal de komende tijd waarschijnlijk veranderen. Totdat aanvullende data beschikbaar komen, die een vergelijking toestaan met andere middelen met betrekking tot kosten en effectiviteit, kan eculizumab overwogen worden nadat behandelingen met andere immunotherapieën niet succesvol bleken te zijn.
3. Adviezen over de immunisatie tegen meningococcon meningitis voor start van de behandeling met eculizumab moeten gevolgd worden.
4. Toekomstig onderzoek moet kijken naar de duur van de behandeling met eculizumab die noodzakelijk is om de behandeldoelen te bereiken en vast te houden, naar de effectiviteit in andere groepen MG patiënten (zoals patiënten met thymoma of seronegatieve MG), naar de toepassing voor andere fases van de ziekte (zoals een myasthene crisis, exacerbaties of vroege behandeling van niet-refractaire AChR antilichaam positieve MG)

Toediening en dosering van de eculizumab

De dosering en toediening van eculizumab wordt gedaan op basis van het lokale protocol in het behandelend UMC. Gezien de voorwaarden van regelmatige testen en clustering van de ervaring in het sporadisch gebruik van de eculizumab, zullen de behandelingen gecentraliseerd plaatsvinden in de UMCs.

De eerste 3 maanden wordt de standaard aanbevolen dosering gegeven, zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas:

Initiële fase: 900 mg 1x/w. gedurende 4 weken via een intraveneus infuus met een inlooptijd van 25–45 min (35 ± 10 min). In de vijfde week starten met de onderhoudsfase.

Onderhoudsfase: 1200 mg eenmalig in de vijfde week en vervolgens eenmaal per 14 ± 2 dagen via een intraveneus infuus met een inlooptijd van 25–45 min (35 ± 10 min). Overweeg stoppen behandeling als na 12 weken geen klinische respons is bereikt. Zie onder voor verdere toelichting over de beoordeling van de klinische respons

Bij een goed klinisch effect wordt getracht om na 3 maanden de onderhoudsdosis te verlagen op geleide van het klinisch beeld en de serum titers.

Eerst wordt na iedere set van 3 behandelingen de tijdsduur tussen de behandelingen verlengd naar 3 weken en vervolgens naar 4 weken. Voor iedere derde behandeling wordt de concentratie van de eculizumab, C5-eculizumab complex en eculizumab CH50 bepaald. Indien de MG klinisch verslechtert of een van de drie eculizumab waardes onder de normaalwaardes zakken, wordt de frequentie weer naar het vorige niveau verhoogd. Er wordt een minimum serum bloedspiegel van 50 mg/liter gehanteerd.

Indien de frequentie succesvol verlaagd is, wordt vervolgens alleen op basis van de kliniek per 3 behandelingen de dosis verlaagd tot eerst 900 mg per toediening en dan 600 mg. Indien de MG klinisch verslechtert, wordt de frequentie weer naar het vorige niveau verhoogd. Voor iedere behandeling wordt de concentratie van de eculizumab, C5-eculizumab complex en eculizumab CH50 bepaald, maar dit wordt niet gebruikt voor sturen van de behandeling, aangezien de waardes vaak lager zullen zijn dan de advies bloedspiegels.

Indien de MG volledig klinisch stabiel blijft onder deze behandeling kan worden getracht deze (tijdelijk) te stoppen. Zie stopcriteria.

Follow-up van patiënten voor en na starten van eculizumab.

Voor start van de eculizumab

- Check of patiënt voldoet aan de startcriteria
- Binnen een week voor starten worden de volgende testen gedaan:
 - QMG
 - MG-ADL
 - MG-QoL15
 - MGC
 - MGFA Postintervention Status
- EMG met repetitieve stimulatie (m. nasalis, m. trapezius, m. anconeus, en m. dig min)
- Op de dag van starten wordt voor de eerste toediening bloedtesten afgenomen:
 - Hematologie: Hb, trombo's, leuco, leuco diff
 - Chemie: creatinine, ASAT, ALAT, alk fosf, gamma-GT, CK
 - Immunologie: totaal IgG, AChR antistoffen

Op 1, 2 en 3 maanden na de start van de eculizumab of na verandering van de dosering

- Elke maand worden de volgende testen gedaan:
 - QMG
 - MG-ADL
 - MG-QoL15
 - MGC
 - MGFA Postintervention Status
- Elke maand worden de volgende bloedtesten gedaan voor de volgende toediening:
 - Hematologie: Hb, trombo's, leuco, leuco diff
 - Chemie: creatinine, ASAT, ALAT, alk fosf, gamma-GT, CK
 - Immunologie: totaal IgG, AChR antistoffen
 - Eculizumab titer, C5-eculizumab, en eculizumab CH50 titer

Vervolgens elke 3 maanden na de start van de eculizumab:

- QMG
- MG-ADL
- MG-QoL15
- MGC
- MGFA Postintervention Status
- Elke 3 maanden worden de volgende bloedtesten gedaan voor de volgende toediening:
 - Hematologie: Hb, trombo's, leuco, leuco diff
 - Chemie: creatinine, ASAT, ALAT, alk fosf, gamma-GT, CK
 - Immunologie: totaal IgG, AChR antistoffen
 - Eculizumab titer, C5-eculizumab, en eculizumab CH50 titer

Startcriteria

Op basis van bovenstaande gegevens is een checklist samengesteld. Indien een patiënt aan alle criteria voldoet zou deze in aanmerking kunnen komen voor de behandeling met eculizumab.

De items van de checklist worden samen met de gegevens van het medisch dossier van de patiënt beoordeeld door een commissie van deskundigen. Deze commissie is samengesteld uit neurologen met ruime ervaring in het behandelen van neuromusculaire aandoeningen. Op basis van de medische gegevens en de items uit de checklist wordt een besluit genomen.

Stopcriteria

Het kan overwogen worden om eculizumab te stoppen of de dosis aan te passen in de volgende omstandigheden:

1. Onvoldoende klinisch effect van de behandeling.

Na een behandelduur van 3 maanden is er geen duidelijke klinische verbetering opgetreden. Veranderingen in de ziekte ernst worden gescoord volgens de criteria in Tabel 6 (MGFA Postintervention Status). Een verandering van minder dan 3 punten op de QMG wordt gezien als een onvoldoende respons. In dit geval zal de behandeling met eculizumab worden gestopt.

Bij sommige patiënten kan een hardnekkig en invaliderend symptoom (bv dubbelzien) duidelijk verbeteren zonder dat dit leidt tot een verbetering van minstens 3 punten op de QMG. De commissie kan in uitzonderlijke situaties, waarin niet voldaan is aan de bovenstaande criteria, besluiten om te adviseren om de behandeling voort te zetten. In dit geval zal een nieuwe tijdelijke behandeltermijn (meestal 3 maanden) worden voorgesteld, en de argumenten voor deze beslissing en de criteria waarop de beoordeling is gebaseerd is worden vastgelegd.

2. Langdurig goede remissie van de klinische verschijnselen.

2A. De behandeling met eculizumab heeft tot een overtuigende klinische remissie geleid met een duur van minstens 6 maanden

Eculizumab zal vervolgens gedoseerd worden op basis van serum titers. Hierbij wordt een minimum serum bloedspiegel van 50 mg/liter gehanteerd. Ervaring leert dat de dosis of frequentie van eculizumab verlaagd kan worden

2B. De behandeling met eculizumab heeft tot een overtuigende klinische remissie geleid met een duur van minstens 12 maanden en het lijkt aannemelijk dat conventionele medicatie deze remissie voor de duur van minstens 6 maanden zal kunnen vasthouden. In dit geval kan de behandeling van eculizumab over een periode van 3 maanden worden afgebouwd en vervangen door conventionele MG medicatie.

Aanvragen behandelindicatie

Een behandelindicatie voor een patiënt met AChR(+) MG kan worden aangevraagd bij de commissie.

Een aanvraag bestaat uit:

1. Een recente brief waarin een overzicht gegeven wordt van de klinische presentatie, het verrichte aanvullend onderzoek en de eerdere behandelingen, met effect en bijwerkingen.
2. Een compleet ingevulde checklist met een overzicht van de startcriteria (bijlage 1)

De commissie beoordeelt het gehele pakket en zal binnen 4 weken haar oordeel bekend maken aan de aanvrager.

Contact persoon:

Mw. Saskia Strijk, stafsecretariaat Neurologie, LUMC

Postbus 9600, 2300 RC Leiden

Email: C.B.A.Strijk@lumc.nl

Tel: 071-5262197

De commissie bestaat uit:

Prof. dr. Jan JGM Verschuuren, neuroloog, LUMC (voorzitter)

Dr. Anneke van der Kooi, neuroloog, UMC Amsterdam

Dr. Janneke Hoeymakers, neuroloog, MUMC+

Dr. Maarten Titulaer, neuroloog, ErasmusMC

Dr. Nicol Voermans, neuroloog, Radboudumc

Bijlage 1. Checklist startcriteria refractaire MG

Aan alle onderstaande voorwaarden moet worden voldaan.

1. Klinische zwakte passend bij autoimmuun myasthenia gravis ja / nee

2. Positief voor AChR antilichamen ja / nee

3. Behandeling gedurende minstens 4 weken gehad met:

Pyridostigmine (Mestinon) ja / nee

4. Behandeling gedurende minstens 6 weken* gehad met:

Prednison/prednisolon ja / nee

5. Behandeling gedurende minstens 3 maanden* gehad met minstens twee van de volgende: ja / nee

Azathioprine (Imuran) + /-

Mycofenolaat mofetil (Cellcept) + /-

Ciclosporine (Neoral) + /-

Methotrexaat + /-

Cyclophosphamide + /-

6. Minstens 4 behandelingen gehad in 12 maanden met minstens één van de volgende: ja / nee

Intraveneus immunoglobuline + /-

Plasmaferese + /-

7. Geen acceptabel functioneren van de patiënt door persisterende symptomen van de auto immuun myasthenia gravis of door bijwerkingen van de medicatie. ja / nee

Geen acceptabel functioneren + /-

Onacceptabele bijwerkingen van medicatie + /-

* deze behandeltermijn geldt niet als restrictie als de duur niet gehaald is omdat de medicatie gestaakt diende te worden ivm ernstige bijwerkingen.

Table 1. QMG
QMG, Quantitative Myasthenia Gravis score

Test item	None	Mild	Moderate	Severe	Score
Grade	0	1	2	3	
Double vision on lateral gaze right or left (circle one), seconds	61	11–60	1–10	Spontaneous	
Ptosis (upward gaze), seconds	61	11–60	1–10	Spontaneous	
Facial muscles	Normal lid closure	Complete, weak, some resistance	Complete, without resistance	Incomplete	
Swallowing 4 oz. water (1/2 cup)	Normal	Minimal coughing or throat clearing	Severe coughing/choking or nasal regurgitation	Cannot swallow (test not attempted)	
Speech after counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	None at 50	Dysarthria at 30–49	Dysarthria at 10–29	Dysarthria at 9	
Right arm outstretched (90 deg sitting), seconds	240	90–239	10–89	0–9	
Left arm outstretched (90 deg sitting), seconds	240	90–239	10–89	0–9	
Vital capacity, % predicted	≥80	65–79	50–64	<50	
<u>Rt-hand grip, kgW</u>					
Men	≥45	15–44	5–14	0–4	
Women	≥30	10–29	5–9	0–4	
<u>Lt-hand grip, kgW</u>					
Men	≥35	15–34	5–14	0–4	
Women	≥25	10–24	5–9	0–4	
Head lifted (45 deg supine), seconds	120	30–119	1–29	0	
Right leg outstretched (45 deg supine), seconds	100	31–99	1–30	0	
Left leg outstretched (45 deg supine), seconds	100	31–99	1–30	0	
				Total QMG score (range, 0–39)	

Table 2. MG-ADL**MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living**

Patiënt wordt gevraagd te antwoorden m.b.t. de klachten van de afgelopen 7 dagen

	0	1	2	3	Datum: __/__/__	
Spreken	Normaal	Intermitterend onduidelijke of nasaal	Continu onduidelijk of nasaal, maar verstaanbaar	Spraak moeilijk verstaanbaar		
Kauwen	Normaal	Vermoeidheid bij vast voedsel	Vermoeidheid bij zacht voedsel	Neusmaagsonde of PEG		
Slikken	Normaal	Zelden verslikken	Regelmatig verslikken, aanpassing dieet	Neusmaagsonde of PEG		
Ademhalen	Geen problemen	Kortademig bij inspanning	Kortademig in rust	Beademingsafhankelijk		
Beperkingen bij haren kammen en tanden poetsen	Geen beperkingen	Kost extra moeite, maar geen rustperiode nodig	Rustperiodes nodig	Kan geen van beide uitvoeren		
Beperkingen bij overeind komen uit een stoel	Geen beperkingen	Licht, gebruikt soms de armen	Matig ernstig, gebruikt altijd de armen	Ernstig, hulp nodig		
Dubbelzien	Geen	Komt voor, maar niet dagelijks	Dagelijks, maar niet constant	Constant		
Hangende oogleden	Geen	Komt voor, maar niet dagelijks	Dagelijks, maar niet constant	Constant		

Table 3. MG-QoL15
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

Datum: __/__/__

	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

Muscle and Nerve;2008;38:957-963
Muscle and Nerve;2010;41:219-226
Muscle and Nerve;2011;43:14-18

MG-QOL15 totaal score:

Table 4. MGC
MGC, Myasthenia Gravis Composite score

Ingevuld voor patiënt:..... Geboortedatum:.....

Studiecode: Ingevuld door:.....Datum:.....

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 eyes 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 changes 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, ±15%) = 3	Severe weakness = 4
Shoulder abduction (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5
Hip flexion (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5

NOTE: Please note that “moderate weakness” for neck and limb items should be construed as weakness that equals roughly 50% ± 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.”

Graag omcirkelen.

Totaal:

Aanvullend commentaar:

.....

.....

Table 5. 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 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 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 other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IVa:	Predominantly affecting limb and/or axial muscles 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 by 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.

Table 6. MGFA Postintervention Status

Complete Stable Remission (CSR)	The patient has had no symptoms or signs of MG for at least 1 year and has received no therapy for MG during that time. There is no weakness of any muscle on careful examination by someone skilled in the evaluation of neuromuscular disease. Isolated weakness of eyelid closure is accepted.
Pharmacologic Remission (PR)	The same criteria as for CSR except that the patient continues to take some form of therapy for MG. Patients taking cholinesterase inhibitors are excluded from this category because their use suggests the presence of weakness.
Minimal Manifestations (MM)	The patient has no symptoms of functional limitations from MG but has some weakness on examination of some muscles. This class recognizes that some patients who otherwise meet the definition of CSR or PR do have weakness that is only detectable by careful examination.
MM-0	The patient has received no MG treatment for at least 1 year.
MM-1	The patient continues to receive some form of immunosuppression but no cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy.
MM-2	The patient has received only low-dose cholinesterase inhibitors (<120 mg pyridostigmine/day) for at least 1 year.
MM-3	The patient has received cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy and some form of immunosuppression during the past year.
Change in Status	
Improved (I)	A substantial decrease in pretreatment clinical manifestations or a sustained substantial reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific decrease in QMG score.
Unchanged (U)	No substantial change in pretreatment clinical manifestations or reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined in terms of a maximum change in QMG score.
Worse (W)	A substantial increase in pretreatment clinical manifestations or a substantial increase in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific increase in QMG score.
Exacerbation (E)	Patients who have fulfilled criteria of CSR, PR, or MM but subsequently developed clinical findings greater than permitted by these criteria.
Died of MG (D of MG)	Patients who died of MG, of complications of MG therapy, or within 30 days after thymectomy. List the cause (see Morbidity and Mortality table).

Referenties

1. Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol*. 2020;267(4):1004-11.
2. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD002277.
3. Wilf-Yarkoni A, Lotan I, Steiner I, Hellmann MA. Chronic low-dose intravenous immunoglobulins as steroid-sparing therapy in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2021;268(10):3871-7.
4. Alcantara M, Sarpong E, Barnett C, Katzberg H, Bril V. Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):639-46.
5. 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.
6. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD002275.
7. Triantafyllou NI, Grapsa EI, Kararizou E, Psimenou E, Lagguranis A, Dimopoulos A. Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia gravis non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up. *Ther Apher Dial*. 2009;13(3):174-8.
8. Tandan R, Hehir MK, 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):185-96.
9. 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.
10. 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.