

## Bölüm 7

# MİYASTENİA GRAVİS (MG) GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Abdullah YILGÖR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Miyastenia Gravis (MG) en sık tanı alan nöromüsküler kavşak hastalığıdır. MG fluktuasyon gösteren eforla artan güçsüzlük, çabuk yorulma, pitoz ve diplopi belirtileri ile ortaya çıkan ve sıklıkla okülobulber kasları tutan, çoğunlukla nöromüsküler kavşağın postsinaptik yarığında nikotinik asetilkolin reseptör (AChR) antikorlarının indüklediği otoimmün bir hastalıktır (1). MG prevalansı toplumda yaklaşık olarak 5-10/100.000 kadardır.

MG tanısı anamnez ve klinik bulgulara dayanır. Tanı için edrofonyum test (enjeksiyondan 1 dakika sonra dramatik düzelme), buz testi (oküler MG de pitozun düzelmesi) ve elektromiyografik (EMG) olarak repetitif sinir stimülasyonu ve tek lif EMG uygulanır. Ayrıca hem tanı hem tedavi stratejilerine yardımcı olan AChR antikor, kas spesifik kinaz (MuSK) antikor, lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 (LRP4) ve agrin antikor testi ile tanı doğrulanmaya çalışılır (2). AChR Ab + hastalarda timoma açısından tetkik edilmelidir. MG tedavisini semptomatik tedavi ve immunoterapi olarak 2 grupta inceleyebiliriz.

### SEMPTOMATİK TEDAVİ

#### Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI)

Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) kısıtlı cevap alınan MuSK MG hastaları dışında hemen hemen tüm vakalarda etkilidir. AChE' leri asetilkolin esteraza geri dönüşümlü olarak bağlanır. Bu ilaçlar kan beyin bariyerini çok az geçer ve esas olarak ekstrasellüler mesafeye dağılır.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, drayilgor@hotmail.com

AChEI'lerinin yan etkileri hem nikotinik hem de muskarinik sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunun artışına bağlıdır. En sık görülen muskarinik etkiler mide krampları, ishal, terleme ve tükürük salgısının artmasıdır. Ciddi yan etki olarak bradikardi görülebilir. Nikotinik yan etkiler olarak fasikülasyon ve kas krampları sayılabilir. AChEI'lerinin en ciddi yan etkisi çok fazla AChEI kullanımına bağlı nöromusküler kavşakta asetil kolinin fazla birikimi ile ortaya çıkan miyastenik krizdir. Aynı durum AChEI'lerini normal dozda kullanan MuSK MG hastalarında da görülebilir (3). Mestinon (pridostigmin) 6 saat süren etkisi ile en fazla kullanılan ilaçtır. 60 mg'lık tabletlerden klinik tabloya göre günde 3 veya 4 kez başlanır. Neostigmin (prostigmin) pridostigmine karşı alerjik reaksiyon gelişen hastalarda kullanılan bir seçenektir. Pridostigminin günlük maksimum dozu 1 gramdır. Eğer bir hastanın günlük doz ihtiyacı 720 mg (12tb)'ı aşarsa immunoterapi tedavisine başlanmalıdır.

### **Potasyum kanal Blokerleri: 3-4 Diaminopiridin**

3-4 diaminopiridin (DAP) FDA tarafından yakın zamanda onaylanmış potasyum kanal blokeridir. Yapılan 2 çalışmada günlük 15-45 mg dozun etkili olduğu gösterilmiştir (4).

## **İMMUNOTERAPİ**

### **İmmunsupresif Tedavi**

**Steroidler:** İlk basamak ilaç olarak günde 20 mg oral olarak başlanır ve hastanın ihtiyacına göre günlük maksimum 80-100 mg'a kadar çıkılabilir. 6 hafta kadar tedavi sonrası hastanın kliniği stabilize olduktan sonra yavaş yavaş doz azaltılarak hastanın tolere edebildiği en az yan etkinin görüldüğü en düşük doza kadar azaltılır (5). Yapılan bir çalışmada oral kortikosteroidlerle (genellikle prednizon) tedavi edilen hastalarda remisyon veya ölçülebilir klinik düzelleme saptanan hastaların oranı jeneralize MG'de %63-82 ve oküler MG'de % 66-86 bulunmuştur (6). Uzun dönem kortikosteroid kullanımı kilo artışı, sıvı retansiyonu, diyabet, psikoz, glokom, katarakt, gastrointestinal kanama ve osteoporoz gibi yan etkilerin görülmesine neden olabildiği için tavsiye edilmez.

**Azatiopirin :** Azatioprin (AZT) en fazla kullanılan immunsupresan ajandır. İlaç başlandıktan 4-10 ay sonra terapötik cevap başlar ancak ilacın maksimum etkisi 1-2 yıl içinde görülür. AZT kullanımına bağlı olarak genellikle tedavi başlangıcında nezle benzeri semptomlar ve pankreatit gibi gastrointestinal bozukluklar % 10 kadar hastada görülebilir. Ayrıca tedavi sırasında kemik iliği

supresyonu ve hepatotoksisite izlenebilir. Kan sayımında beyaz küre sayısı 4000 altına düştüğü zaman doz azaltılmalı, 3000 altına düşerse tedavi sonlandırılmadır. Bir çalışmada kanser görülme insidensinin 22 yıllık bir takipte artmadığı gösterilmiştir (7).

MG tedavisinde kullanılan diğer immunsupresif ajanlar arasında Siklofosfamid, siklosporin A, Mikofenolat mofetil, Takrolimus ve Metotreksat sayılabilir.

### **İmmunmodulasyon Tedavisi**

**Plazma değişimi:** Hastalarda plazma değişimi (PE) 20-50ml/kg olacak şekilde 5 seans uygulanır. Klinik düzleme ilk hafta içinde görülür ve etkisi 1-3 ay içinde sonlanır. Yan etkiler IV kateter kullanımına bağlı komplikasyonlar ve hipotansiyondur. MG akut alevlenme dönemlerinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. 1979 yılında yapılan 6 hastalık bir çalışmada etkili olduğu gösterilmiştir (8). Yapılan çalışmalarda timektomi öncesi ve postoperatif peryotta ve akut kriz döneminde immunsupresan tedavi yeni başlanmışsa kullanılabileceğini ifade etmektedir (9).

**Intravenöz Immunglobulin:** Intravenöz immunglobulinin (IVIg) tedavisinin MG de kullanımının etki mekanizması nikotinic AChR antikorlarına karşı üretilen miyastenik Ig G antikorlarının blokajı ve globulin üretimini engelleyerek otoantikör üretimini inhibe etmesidir. IVIg kullanımı plazma değişimine göre daha kolaydır. Sıklıkla uygulanan şema 0.4-2 gr/kg 2-5 günde vermektir. IVIg yarı ömrü 21-28 gündür. En fazla görülen ciddi yan etkileri anafilaktik reaksiyon, hepatit C , aseptik menenjit, akut böbrek yetmezliği, hemoliz ve serebral enfarktüstür (10). IVIg kullanımının kontendikasyonu Ig A eksikliğidir. IVIg ve plazmaferezin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda iki tedavi arasında fark olmadığı gösterilmiştir (11,12). MuSK MG 52 hastanın IVIg ve plazmaferez tedavisine cevaplarının değerlendirildiği bir çalışmada plazmaferezin IVIg e göre daha iyi bir seçenek olacağı gösterilmiştir (13).

### **Hedef Spesifik Biyolojik Tedavilerdeki Gelişmeler**

**Rituximab:** Rituximab şimerik anti CD20 monoklonal immunglobulindir. Kemik iliği ve lenf nodlarındaki B lenfositleri değil dolaşımdaki B lenfositleri hedef alır. Rituximab 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozu ile veya 2 haftada bir 1 gram olacak şekilde toplam 2 gram uygulanması ile MG hastalarının %50-70 inde klinik düzleme sağlanır (14). Rituximab tedavisine cevabın prediktörleri MuSK MG , daha az ağır hastalığının olması ve daha genç yaşta tedaviye

başlama sayılabilir. Çalışmalar MuSK MG hastalarının tedavisinde daha etkin olduğu gösterilmiştir. Tedavi ile AChR düzeyinde azalma gözlenmezken MuSK düzeylerinde azalma gözlenmiştir (15). İnfüzyon bağımlı yan etkileri arasında ateş, soğuk algınlığı, bulantı, kusma ve bronkospasm sayılabilir. Ayrıca nötrope-ni ve enfeksiyon risk artışı açısından dikkatli olunmalıdır.

### Anti B hücre ajanları ve 3. Jenerasyon anti CD20/CD19

**Belimumab** çözünür B lenfosit aktive edici faktör' ü inhibe eden ve B lenfosit stimülatörü monoklonal antikordur. **Atacicept** B lenfositleri inhibe eden rekombinant füzyon proteinidir. B lenfosit aktive edici faktör MG patogenezinde rol alır. Yapılan bir çalışmada AChR + ve MuSK + hastalarda kullanılmış ve etkisiz olduğu açıklanmıştır (16). CD20'ye karşı monoklonal bir antikör olan **Ocrelizumab** MS tedavisinde kullanılmakta fakat MG tedavisinde henüz denmemiştir. **Ofatumumab** CD20'ye karşı erken evre B lenfosit aktivasyonunu inhibe eden monoklonal antikordur. IVIG, Mikofenolat mofetil ve Rituximab tedavisine dirençli MG hastasına uygulanmış ve 2 infüzyon sonrası klinik düzelme görülmüştür. **Obinutuzumab** lenfoid B hücreler dahil yoğun periferik B hücre ölümüne neden olan kronik lenfositik lösemide kullanılan anti CD20 monoklonal antikordur. KLL ve MG birlikteliği olan bir hastada klinik düzelme sağlamıştır. **Ublituximab** MS tedavisinde faz 2 çalışması yapılan anti CD20 monoklonal antikoru ve nöromiyelitis optika spectrum bozukluğu tedavisinde kullanılan anti CD19 monoklonal antikoru gelecekte dirençli MG hastalarında denenebilecek gelecek vaad eden ilaçlardandır (17).

### Antikompleman Ajanlar

**Eculizumab:** Komplemanlar MG patogenezinde önemli rol oynar. Kompleman inhibisyonu miyastenik hastalarda klinik düzelmeye neden olur. MAC oluşumunu engelleyerek son plakta AChR antikörlerini fikse eden C5'e karşı monoklonal bir antikordur. Eculizumab AChR+ tedaviye dirençli jeneralize MG endikasyonu alan ilk monoklonal antikordur. 4 hafta boyunca 900 mg/ hafta , 5. Hafta 1200 mg ve devamında 1200 mg/2 hafta olacak şekilde IV infüzyon ile uygulanır. Hastanın olası meningokok enfeksiyonu açısından ilk tedavi başlamadan 2 hafta önce aşı olması gerekmektedir. REGAİN faz 3 çalışmasında 26 haftalık periyotta 62 MG ve 63 plasebo grubu ile yapılan MG Günlük Yaşam Aktiviteleri (MG-ADL) ve Kantitatif MG (Q-MG) skorlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır. Eculizumab hastalarının % 10 kadarında MG alevlenmesi sap-

tanmıştır. REGAİN çalışmasının 22.7 ay süre boyunca 2 haftada bir 1200 mg Eculizumab tedavisi alan açık etiketli uzatma çalışmasına katılan 117 tedaviye dirençli MG hastalarında % 75 akut alevlenmelerde azalma ve yaklaşık 3 yıl boyunca düzelmenin devam ettiği ve % 56 farmakolojik remisyon saptanmıştır (18,19).

**Ravulizumab:** kompleman aktivasyon ürünleri C5a ve C5b-9 oluşumunu engelleyen C5'e yüksek afinite ile bağlanan eculizumab gibi etki gösteren monoklonal bir antikordur. Yarı ömrü daha uzun ve daha uzun süreli kompleman inhibisyonu yapması nedeniyle 8 haftada bir kez kullanılır. MgG hastalarında faz 3 çalışması devam etmektedir (20).

**Zilucoplan:** C5b'ye yüksek afinite ve spesifite ile bağlanarak C5'in C5a ve C5b'ye dönüşümünü ve C5b'nin C6'ya dönüşümünü bloke ederek MAC oluşumunu engelleyen bir kompleman inhibitörüdür. Subcutan olarak günlük uygulanır. 44 Jeneralize MG hastalarına 12 hafta boyunca uygulanan 0.3 mg/kg, 0.1 mg/kg ve plasebo olarak dizayn edilen faz 2 çalışmasında QMG ve MG-ADL skorlarında anlamlı, hızlı ve uzun süreli düzelmeye saptanmıştır. Faz 3 çalışması devam etmektedir (20).

**Fc modülasyonu ve Neonatal Fc reseptörleri:** Neonatal Fc reseptörleri (FcRn) Ig G katabolizmasında, hemeostazında ve transportunda rol alır. Neonatal Fc reseptör antagonizması uzun süreli ve hızlı Ig G otoantikörlerinde azalmaya neden olur.

**Efgartigimod:** Ig G1 den türetilmiş FcRn'ye bağlanan faz 2 çalışması devam eden 24 MG hastaya uygulanan bir ajandır. 12 hastaya 3 haftalık peryotta 10 mg/kg IV 4 doz şeklinde uygulandı. Hastaların total Ig G ve AChR otoantikör seviyelerinde azalma saptandı. Sonuç olarak hızlı ve uzun süreli iyileşme gözlemlendi. AChR antikör düzeyleri yaklaşık 2 ay sonra eski seviyelerine geldi. Önemli bir yan etki gözlenmedi. Faz 3 çalışması devam etmektedir (21)

**Rozanolixizumab:** Ig G konsantrasyonunu % 75-90 oranında azaltan yüksek afiniteli FcRn IgG4 monoklonal antikordur. 43 AChR + MG ve MuSK + jeneralize MG hastasında haftada bir, plasebo ve 7 mg/kg 1,8 ve 15. günlerde uygulama şeklinde faz 2 çalışması dizayn edilmiştir. 4 hafta sonra hastalar 4 veya 7 mg/kg olacak şekilde yeniden randomize edilerek 3 doz uygulama yapılmıştır. Sonuç olarak özellikle yüksek doz alan grupta MG-ADL skorlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır. Faz 3 çalışma sırasında % 68 oranında Ig G ve AChR otoantikör düzeyinde azalma saptanmıştır (22).

**Nipocalimab:** Pikomolar affinite ile FcNr'ye bağlanan monoklonal bir anti-kordur. Jeneralize MG tedavisinde faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

**MG çalışmalarında hedef spesifik biyolojik tedaviler:** Çeşitli otoimmün hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanlar içinde MG ile en fazla ilişkili olan Janus Kinaz (JAK) inhibitörleridir. **Baricitinib**, **Tofacitinib** ve **Ruxolitinib** Treg hücre fonksiyonlarını koruyan T ve B lenfositleri baskılayan antijen prezantasyonu ile ilişkili T hücre sinyal faktörlerini etkilerler. Ruxolitinib MuSK + MG hastalarında etkili olmuştur. IL 6 antagonisti Tocilizumab rituximab ve IVIG'e dirençli 2 dirençli MG hastasında kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (23).

### **Miyastenik Kriz Acil Tedavi Yaklaşımı**

Miyastenik kriz hastalığa bağlı kas güçsüzlüğünün neden olduğu entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğine denir. Miyastenik kriz yaklaşık % 15-20 MG hastasında hastalığın herhangi bir döneminde görülür. % 14-69 hastada MG tanısı almadan miyastenik kriz tablosunda karşımıza çıkar (24).Miyastenik krize bulber tutulum ön planda olan MuSK + MG hastalarında ve timoması olan hastalarda rastlanmaktadır. Miyastenik kriz tedavisinde plazma değişimi veya IVIG ile beraber yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulanır. PE 'in IVIG'e karşı daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (10). Ancak PE ile daha fazla komplikasyon görülme olasılığı akılda tutulmalıdır. Etkinin ortaya çıkma süresi 2-5 gündür. Tedavi etkinliği 2-3 ay kadar sürer. Miyastenik krizin geri dönüşümlü bir durum olduğu akılda tutulmalıdır. Miyastenik kriz hastası yoğun bakım şartlarında takip edilmedli ve yoğun immunsupresyon en kısa zamanda başlanmalı tedavi gerekirse haftalarca sürdürülmelidir (2).

### **SONUÇ**

Rituximab'la yapılan geçmiş çalışmalar ve FcNr reseptörleri ve komplemanı hedefleyen biyolojik ajanların MG hastalarında kullanımı immunoterapide yeni bir çığır açmıştır. Sonuçlar sadece MG'de değil aynı zamanda diğer antikör aracılı nörolojik hastalıklarda da kullanılmasıyla patolojik antikörlerin supresyonu ve uzun süreli remisyonların görülmesine neden olmaktadır. Rituximab'ın etkisini gösteren birçok çalışma daha etkili olan 3. Jenerasyon anti B hücre ajanlarının gelecekte rutinde kullanımının önünü açacak gibi görünüyor. Tedavide zorlandığımız refrakter jeneralize MG ve MuSK + MG hastalarında yeni tedaviler gelecekte daha fazla kullanılacak gibi görünüyor.

## **KAYNAKLAR**

1. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol.* 2018 Oct;31(5):517-525. doi: 10.1097/WCO.0000000000000596. PMID: 30156572.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.
3. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, Scheufele ML, Claussen GC, Wolfe GI, Oh SJ. Non-responsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology.* 2005 Nov 8;65(9):1508-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000183145.91579.74. PMID: 16275854.
4. Oh SJ. Amifampridine for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Oct;15(10):991-1007. doi: 10.1080/1744666X.2020.1670061. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31533480.
5. Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. *Curr Opin Neurol.* 2020 Oct;33(5):545-552. doi: 10.1097/WCO.0000000000000858. PMID: 32833750.
6. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Jun;4(6):317-27. doi: 10.1038/ncpneuro0810. Epub 2008 May 20. PMID: 18493241.
7. Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:589-94. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51327.x. PMID: 3479940.
8. Kornfeld P, Ambinder EP, Papatestas AE, Bender AN, Genkins G. Plasmapheresis in myasthenia gravis: controlled study. *Lancet.* 1979 Sep 22;2(8143):629. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91680-5. PMID: 90282.
9. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12(12):CD002277. doi: 10.1002/14651858.CD002277.pub4. PMID: 23235588; PMCID: PMC7133495.
10. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci.* 2007 Oct 15;261(1-2):127-33. doi: 10.1016/j.jns.2007.04.045. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17544450.
11. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2011 Jun 7;76(23):2017-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505. Epub 2011 May 11. PMID: 21562253; PMCID: PMC3109880.
12. Liew WK, Powell CA, Sloan SR, Shamberger RC, Weldon CB, Darras BT, Kang PB. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):575-80. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.17. PMID: 24590389.
13. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, McVey A, Dimachkie M, Kissel J, Walsh R, Amato A, Mozaffar T, Hungs M, Chui L, Goldstein J, Novella S, Burns T, Phillips L, Claussen G, Young A, Bertorini T, Oh S. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve.* 2010 Mar;41(3):370-4. doi: 10.1002/mus.21533. PMID: 19882635.
14. Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010 Mar;3(2):93-105. doi: 10.1177/1756285609356135. PMID: 21179602; PMCID: PC3002645.

15. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1069-1077. doi: 10.1212/WNL.0000000000004341. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28801338.
16. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jan 18;11:1756285617749134. doi: 10.1177/1756285617749134. Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Mar 21;11:1756286418765591. PMID: 29403543; PMCID: PMC5791553.
17. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):13-26. doi: 10.1002/ana.25119. PMID: 29244240; PMCID: PMC5876115.
18. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. 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 Dec;16(12):976-986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):954. PMID: 29066163.
19. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Nowak RJ, Andersen H, Casasnovas C, de Bleecker JL, Vu TH, Mantegazza R, O'Brien FL, Wang JJ, Fujita KP, Howard JF Jr; Regain Study Group. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019 Jul;60(1):14-24. doi: 10.1002/mus.26447. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30767274; PMCID: PMC6619057.
20. Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):601-617. doi: 10.1038/s41582-020-0400-0. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33005040; PMCID: PMC7528717.
21. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido FJRR, Piehl F, Rottoli M, Van Damme P, Vu T, Evoli A, Freimer M, Mozaffar T, Ward ES, Dreier T, Ulrichts P, Verschueren K, Guglietta A, de Haard H, Leupin N, Verschueren JJGM; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673. doi: 10.1212/WNL.0000000000007600. Epub 2019 May 22. PMID: 31118245; PMCID: PMC6556100.
22. Alboini PE, Evoli A, Damato V, Iorio R, Bartoccioni E. Remission of myasthenia gravis with MuSK antibodies during ruxolitinib treatment. *Muscle Nerve*. 2017 Mar;55(3):E12-E13. doi: 10.1002/mus.25458. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27808416.
23. Jonsson DI, Pirskanen R, Piehl F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab. *Neuromuscul Disord*. 2017 Jun;27(6):565-568. doi: 10.1016/j.nmd.2017.03.007. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28433474.
24. Oh SJ, Jeong D, Lee I, Alsharabati M. Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2019 May;59(5):544-548. doi: 10.1002/mus.26390. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30488463.