

Myastenia Gravis (MG)

Svenskt konsensusprogram

2024

Historik:

Version 1	2013
Version 2	2016
Version 3	2020

Riktlinjerna stöds av Swedish Neuromuscular Association (SNEMA) och styrgruppen för MG registret. Den ursprungliga versionen utarbetades 2013, med successiva revisioner, av prof. Håkan Askmark, Akademiska sjukhuset Uppsala, prof. Fredrik Piehl, Karolinska Universitetssjukhuset och prof. Anders Svenningsson Danderyds sjukhus Stockholm.

Denna version är utarbetad av Prof. Fredrik Piehl, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm, Prof. Anders Svenningsson, Danderyds sjukhus Stockholm, Doc Susanna Brauner, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm och Doc. Rayomand Press, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm.

Innehåll	sid
Riktlinjer för utredning och behandling av Myastenia Gravis	3
Utredning	4
Behandling	
Kolinesterashämmare	7
Kortikosteroider	7
Immunosuppressiva läkemedel	8
I.V Immunglobulin (IVIG) och plasmaferes	10
Behandling av terapirefraktär myasteni	11
Tymektomi	12
Myasten kris	13
Kolinerg kris	13
Överväganden gällande användning av röntgenkontrastmedel	14
Referenser	15
MG behandlingsalgoritm	16
Bilagor:	
Bilaga 1: Uttröttningsstest	17
Bilaga 2: Kvantitativt MG status (QMG), MG Kompositskala (MGC) och PEF referensvärden	18
Bilaga 3: Neostigmin- och istest	21
Bilaga 4: Provtagningsrutiner	22
Bilaga 5: Schema för i.v neostigmin vid myasten kris	23

Riktlinjer för utredning och behandling av Myastenia Gravis (MG)

MG är en kronisk autoimmun neurologisk sjukdom, som karaktäriseras av abnorm muskeluttröttbarhet, eller ibland övergående pares, i tvärstrimmig muskulatur och som lindras av vila och kolinesterashämmare. Tillståndet kräver i olika faser av sjukdomen varierande insatser från sjukvården. Stora framsteg har gjorts i den medicinska behandlingen under de senaste decennierna och det finns idag ett flertal interventioner som på kort eller lång sikt kan mildra det fortsatta sjukdomsförloppet. Behandling och omhändertagande av MG kräver neurologisk expertis med relevant erfarenhet och det är därför väsentligt att personer med MG snabbt och regelbundet har tillgång till specialiserad vård, framförallt tidigt i förloppet då risken för allvarliga skov är som störst.

-För nyinsjuknade patienter rekommenderas klinisk kontroll med kvantitativ testning av uttröttbarhetssymptom med antingen QMG eller MGC skalorna (och självskattningsskalorna MG-ADL, MG-QoL och EQ-5D) två gånger per år under de första 2 till 5 åren, och därefter anpassat efter sjukdomsförloppet (för skalorna, se: www.snema.se/dokument.html [alt neuroreg.se](http://neuroreg.se)).

-För patienter som står på immunosuppressiv behandling minst årliga kontroller enligt ovan.

-Hos patienter med lindriga symptom utan sådan behandling kan kontrollerna glesas ut.

Personer med MG bör erbjudas registrering i det nationella MG registret (<https://www.neuroreg.se>) för att skapa förutsättningar för långtidsuppföljning och kvalitativ utvärdering av behandlingsutfall på både individuell och gruppnivå (för regionala kontaktansvariga, se hemsidan, alternativt delregisteransvarig, fredrik.piehl@ki.se). De främsta målgrupperna för MGreg är nyinsjuknade samt de som har behov av immunomodulerande behandling, med registrering av pågående immunoterapi, uttröttbarhetstest samt självskattningsskalor på årlig bas.

Prevalensen av MG i Sverige är omkring 25 per 100 000. Sjukdomen förekommer i flera olika former, där det är vedertaget att stratifiera på ålder vid sjukdomsdebut; tidigt debuterande MG (före 50 års ålder; early-onset MG; EOMG) med stark kvinnlig dominans, och sent debuterande sjukdom (efter 50 års ålder; late-onset MG; LOMG) med viss manlig dominans. Ytterligare ett åldersstratum har introducerats på senare år; väldigt sent debuterande sjukdom (efter 65 års ålder; very late onset MG; VLORG). MG förekommer också i en paraneoplastisk form associerad med tymom. Dessa är antingen benigna eller maligna, vanligen då med ett lokalt invasivt växtsätt. Antikroppar mot acetylkolinreceptor (AChR ak) förekommer i samtliga tre former. Därutöver kan MG vara associerat med antikroppar mot

andra proteiner i den neuromuskulära ändplattan; MuSK respektive LRP4. Saknas samtliga tre antikroppar, kallas tillståndet (trippel) seronegativ MG.

Ögonsymptom är vanligt vid sjukdomsdebuten och hos ca 20% förblir sjukdomen begränsad till ögonen, okulär MG, medan sjukdomen är generaliserad hos ca 80%. Risken för generalisering vid rent okulär MG är störst under de första två åren och är tydligt förhöjd vid förekomst av AChR ak jämfört med de som saknar antikroppar. Vid generaliserad MG är bulbära symptom i form av tal- och sväljsvårigheter, samt nacksvaghet vanligt förekommande, särskilt vid MuSK-positiv MG. Symtomen behöver inte vara symmetriska och kan vara begränsade till en viss muskelgrupp. Ett vanligt men inte alltid förekommande fenomen vid MG är påtaglig symptomfluktuation över tid och att symtomen försämras under dagen. Det är också vanligt att symtomen drastiskt kan försämras vid infektioner, särskilt hos nyinsjuknade personer och de med kvarstående symptom trots behandling. Det är viktigt att informera patienterna om detta för att de på ett tidigt stadium ska kunna söka vård. Symtomen är initialt oftast smygande och progredierar med fluktuerande intensitet under veckor till månader. Utöver infektion, kan emotionell stress, operation, graviditet samt vissa mediciner snabbt försämra tillståndet. Sammantaget är prognosen svårbedömd under de första åren, varefter tillståndet brukar stabiliseras, även om försämringar i senare faser kan förekomma.

Utredning vid misstänkt MG

[1] Kliniska uttrötningstester (se bilaga 1): Kvantitativ testning av uttröttbarhetssymptom med antingen QMG eller MGC skalorna är viktigt för att kunna värdera grad av sjukdomspåverkan och för att på kort och lång sikt följa sjukdomsförloppet och utvärdera effekt av behandlingar.

[2] Reversibilitetstester

-Edrofoniumtest ("Tensilontest"; sensitivitet ca 60%) kan göras om patienten har tydliga och objektivt verifierbara uttröttbarhetssymtom (t ex ptos). Först ges Atropin 0,5 mg eller Robinul 0,2 mg för att minska risken kolinerg vagal reaktion med bradykardi. Efter 5 till 10 minuter ges 2 mg edrofonium (kolinesterashämmare) i.v som testdos varefter man avvaktar några minuter till innan ytterligare 8 mg administreras. Atropin och HLR utrustning ska finnas till hands vid testet. Då edrofonium numera är ett licenspreparat kan detta bytas ut mot 0,5 mg

neostigmin i.v. Skillnaden mellan de båda är att effekten av edrofonium kommer snabbare och avtar redan efter 5–10 minuter, medan effekten av neostigmin varar 1–2 timmar.

Ett alternativ till i.v kolinesterashämmare är att administrera 60 mg pyridostigmin (Mestinon) peroralt, där effekten utvärderas efter en timme.

Vid tydlig ptos är istest ytterligare ett alternativ. Man placerar då krossad is i en engångshandske som läggs över ögonlocket i 2 minuter varvid ptosen ska minska med ≥ 2 mm för att testet skall betraktas som positivt. Hypotesen är att man hämmar endogen kolinesterasaktivitet genom temperatursänkningen och att man på så sätt efterliknar farmakologisk hämning. Notera att specificitet och sensitivitet är begränsad och därför kan falla ut både som falskt positivt och negativt.

[3] Serum för analys av antikroppar

-**Acetylcholinreceptorantikroppar (AChR-ak)** detekteras hos ca 80% med generaliserad MG och omkring hälften vid okulär MG. Nivåerna är normalt högst vid EOMG (50 till >200 nmol/L). Analys av AChR-ak görs på enheter för klinisk immunologi vid landets universitetssjukhus samt på Wieslab (www.wieslab.se).

-**Antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinaser (MuSK-ak)** kan detekteras hos ca 40-70% av AChR-seronegativa patienter i internationella studier. Förekomst av MuSK-ak är dock betydligt lägre i nordisk befolkning än de med ursprung från Medelhavsområdet och Mellanöstern. Analysen bör utföras hos alla AChR-seronegativa med generaliserade symptom, särskilt vid mer uttalade okulobulbära symptom, då informationen påverkar den vidare behandlingen. MuSK-ak analys görs bla av Karolinska Universitetssjukhuset och Wieslab.

-**Antikroppar mot Low density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4-ak)** har beskrivits hos 2-50 % av dubbel seronegativ MG (saknar både AChR- och MuSK-ak), varav de flesta har okulär eller lindrig generaliserad MG. LRP4-ak analys görs vid Wieslab.

-**Antikroppar mot titin** används ibland som komplement för att värdera sannolikheten av tymom före en eventuell tymecktom. Det prediktiva värdet gäller dock enbart vid EOMG, eftersom titin-antikroppar är relativt vanligt förekommande vid LOMG (Wieslab).

[4] Neurofysiologiska undersökningar

Dessa görs för att objektivt verifiera utbredning och grad av påverkad neuromuskulär transmission och för att utesluta andra avvikelser som kan bidra till muskulära symptom, så som myopati (EMG) eller störd nervkonduktion (ENG). Om patienten står på

kolinesterashämmare, t.ex pyridostigmin (Mestinon), ska medicineringen seponeras minst 12 timmar före undersökningen för att inte maskera undersökningsfynd.

-Repetitiv nervstimulering (RNS): Ytelektroder placeras över muskeln och det motoriska svaret avläses vid 3 Hz aktivering i vila, liksom omedelbart och 1, 3 och 5 min efter 20 sek maximal volontär muskelkontraktion. Reduktion (dvs dekrement) i amplitud av muskelsvaret mellan 1:a och 4:e stimulering på $\geq 10\%$ i vila indikerar transmissionstörning så som vid MG. Direkt efter maximal volontär muskelkontraktion minskar dekrement till följd av så kallad post-aktiverings facilitering. RNS har omkring 75% sensitiviteten vid generaliserad MG. Vid okulär MG har omkring 50% avvikande fynd, vanligtvis i kranialnervsinnerverad muskulatur. Vid misstanke om Lambert-Eatons Myastena Syndrom (LEMS) görs även högfrekvent RNS (20 Hz; Obs, undersökningen kan upplevas som obehaglig), där man förväntas se ett inkrement, dvs ökad amplitud. LEMS orsakas av antikroppar mot spänningsberoende kalciumkanaler (VGCC; görs bla av Karolinska Universitetssjukhuset och Wieslab).

-Singel-Fiber elektromyografi (SFEMG): Analys av potentialer från två muskelfibrer innerverade av samma motoriska enhet för att detektera temporal variabilitet, s.k “jitter”. Undersökningen görs ofta i en ansiktsmuskel (t ex m. orbicularis oculi eller m. frontalis). Sensitiviteten brukar anges till ca 95% vid både generaliserad och okulär MG, men är också undersökarberoende och ska inte användas för screening eftersom specificiteten endast är ca 70%. Eventuella avvikelser är också inte helt specifika för MG, utan kan också ses vid t ex ALS, polymyosit, LEMS och efter behandling med botulinumtoxin. Specificiteten förutsätter också att det saknas avvikelser i rutin-EMG.

[5] DT-thorax med frågeställningen tymom eller tymusförstoring ska alltid göras vid diagnostiserad MG, särskilt vid förekomst av AChR-ak. Specificiteten för att skilja mellan hyperplasi och atrofisk tymus är dock låg, även vid MR, och det är ibland svårt att skilja hyperplasi från tymom. Vanligen går det dock att identifiera ett tymom även på en undersökning utan kontrast, vilket är att föredra hos personer med instabil generaliserad symtombild pga. risk för akut försämring inducerad av kontrastmedel (se nedan).

[6] Övriga blodprover: Blodstatus, med blod diff, leverstatus, kreatinin, Na, K, fT4, TSH som basprover, med tillägg av serum IgA, IgM och IgG nivåer samt FACS lymfocytprofil vid misstanke om tymom (Good´s syndrom; kombinerad hypogammaglobulinemi associerat med tymom) och inför insättning av all typ av immunosuppressiv behandling.

Behandling:

[1] Symtomatisk terapi

Kolinesterashämmare: Good practice point, evidensgrad 4.

Lätta till måttliga symtom: Symtomatisk behandling med pyridostigmin (Mestinon). Snabb halveringstid gör att flerdos, vanligen 3 till 6 ggr dagligen, krävs. Ofta är det klokt att starta med 20 mg x 3, och sedan, beroende på tolerabilitet och effekt, snabbt trappa upp till 60 mg 1x3, eller högre. Doser överstigande ca 500 mg/dygn ökar risken för s.k. kolinerg kris och indikerar behov av immunomodulerande behandling. Tabletterna tas under vaken tid. GI-biverkningar är vanliga och minskas om tabletterna tas i samband med måltid och/eller med tillägg av anti-kolinergika, t ex ex tempore APL kapslar hyoscinhydrobromid 0.3mg 1x1-3; se för övrigt rekommendationer om ersättningsmedel för Egazil på www.janusinfo.se.

Muskelfascikulationer och svettningar förekommer och är dosberoende.

Ambenon (Mytelase 10 mg, licenspreparat; 7,5 mg motsvarar ca 60 mg pyridostigmin) har en något längre duration (5-8 timmar) än pyridostigmin (3-6 timmar). På individnivå förekommer skillnader i hur man upplever balansen mellan positiv behandlingseffekt och biverkningar mellan pyridostigmin och ambenon, varför preparatet kan prövas vid dålig tolerabilitet för pyridostigmin. Muskarinerga biverkningar är mindre uttalade för ambenon, varför överdoseringssymtom med fascikulationer och muskelsvaghet kan uppträda tidigare. Neostigmin (2,5mg/ml) 0,5 mg iv eller 1,5 mg subkutant (motsvarar ca 60 mg pyridostigmin) kan användas vid behov av parenteral dosering. GI biverkningar kan minskas med atropin 0,25-0,5 mg subkutant (en halv timme före) eller glykopyrronium (Robinul) 0,2 – 0,4 mg iv (i direkt samband).

Notera att de med MuSK-ak vanligen svarar sämre på kolinesterashämning och även kan uppleva muskulära överdoseringssymtom (muskelsvaghet och muskelkramper) vid lägre doser än vad som angivits ovan.

[2] Immunoterapi

-Kortikosteroider: Good practice point, evidensgrad 2b

Tillägg av steroider bör övervägas vid måttliga till svåra myastena symtom och kan administreras som pulskur eller som kontinuerlig per oral behandling.

Pulskurer: Metylprednisolon (Solu-Medrol) i doser upp till 30 mg/kg kroppsvikt per dag alternativt prednison (Medrol 100 mg, licenspreparat) oralt i doser om 500 till 1000 mg per dag under två på varandra följande dagar, beroende på svårighetsgrad av symptom.

Erfarenheten av per oralt betametason är begränsad och en ekvipotent dos (10 mg prednisolon motsvarar 1,2 mg betametason) ger ett orimligt högt antal tabletter. Pulsukurer ger snabbare insättande effekt jämfört med kontinuerlig oral kortisonbehandling, men medför risk för en initial försämringsfas under dag 2 till 3, varför behandlingen åtminstone första gången bör utföras i slutenvård med regelbunden kontroll av kliniskt status inkl PEF. Vid PEF värde <30% av förväntat värde bör fortsatt övervakning ske på intensivvårdsavdelning, där respiratorvård snabbt kan initieras. Allvarlig försämring vid MG kan komma snabbt och blodgasanalyser har begränsat värde för att bedöma hotande andningssvikt vid MG. Vid svårare symtom bör man därför avstå från pulskurer och i stället starta med upptrappande doser prednisolon (se nedan). Undantaget är om personen redan har respiratorvård.

Kontinuerlig oral prednisolon-behandling: Startdos 30 mg för att undvika risk för initial försämring. Vid svårare symtom kan dosen sedan trappas upp till 60 mg/d över en vecka. Denna dos behålls tills man ser en tydlig förbättring, varefter dosen successivt trappas ner över flera månader. Vid måttliga symtom behåller man dosen 30 mg per dag och trappar på liknande sätt ned i takt med symtomförbättring.

Vid okulär MG, där kolinesterashämmare är otillräckligt eller av andra skäl bör undvikas, kan Prednisolon (initialt 20-30 mg/d med nedtrappning under några veckor/månader) alternativt Medrol (t ex 500 mg/d i två dagar) prövas. Pga. biverkningsrisken med steroider bör målsättningen vara att trappa ned dosen till 10 mg/d eller lägre inom 6 månader. Om tydliga myastena symtom saknas och steroidsparande immunosuppression har initierats, bör försök att helt seponera steroider göras inom 1 till 2 år, eller helst tidigare.

Steroidbehandling bör kombineras med kalcium/D-vitamin, t ex Calcichew- D3 1x2, och magskyddande läkemedel, t ex omeprazol. Hos personer med ökad risk för osteoporos (hög ålder, kvinnor, låg kroppsvikt, rökare, ärftlighet) bör tillägg av bifosfonat från start övervägas. Bentäthetsmätning bör göras på alla som påbörjar oral behandling med steroider.

-Immunosuppressiva läkemedel: Rituximab: evidensgrad: 1b; Azatioprin, ciklosporin, takrolimus, cyklofosfamid: evidensgrad 2b; Mycofenolatmofetil, methotrexat: evidensgrad 3b
Per orala immunosuppressiva läkemedel i kombination med kortikosteroider har traditionellt varit förstahandspreparat vid generaliserad MG, men ersätts av rituximab i denna version av terapirekommendationer.

Rituximab: Det immunosuppressiva alternativ för MG som på senare år har blivit det vanligaste i Sverige är rituximab (evidensgrad 1b). Internationellt har man framförallt använt ett hematologiskt doseringsprotokoll (375 mg/kvm kroppsyta en gång per vecka i fyra veckor), eller i vissa fall det reumatologiska doseringsprotokollet (1000 mg upprepat efter två veckor). I en svensk placebo-kontrollerad randomiserad studie i nydebuterad generaliserad MG med minst måttliga symtom (LOMG dominerade i studiepopulationen), var rituximab jämfört med placebo associerat med betydligt högre chans till milda symtom vid 4 och 6 månader utan behov av skovbehandling. Behandlingen gavs då som en engångsinfusion med 500 mg rituximab som tillägg till per oral kortisonbehandling. En tidigare retrospektiv observationell studie har också indikerat bättre och snabbare effekt av lågdos rituximab (500 mg var 6:e månad) vid nydebuterad MG än vid behandlingsrefraktär sjukdom (ca 3 månader mot 6-12 månader till minimala symtom). Vid behandling av nydebuterad MG var rituximab också klart bättre än konventionell behandling med orala immunosuppressiva både sett till effekt och tolerabilitet.

Den rekommenderade dosen rituximab vid måttlig- uttalad generaliserad myasteni är 500mg utifrån ovan underlag. I klinisk praxis kan rituximab upprepas med 6 till 12-månaders intervall utifrån kliniskt behov och effekt. Kontroll av CD19⁺ B celler bör göras inför varje infusion, med kortare dosintervall vid tidig re-population. Serum IgG nivåer ska också kontrolleras inför varje infusion för tidig upptäckt av tendens till hypogammaglobulinemi. Över längre tid bör försök att glesa ut infusionsintervallen göras för att minska risken för infektions-komplikationer. Vid otillräcklig effekt av rituximab trots eliminerade B celler över 1 till 2 år bör byte till annan behandling övervägas (se nedan).

Studier indikerar inte på förhöjd fostermissbildningsfrekvens vid behandling med rituximab, men läkemedlet passerar över placenta ffa under sista trimestern, vilket kan leda till elimination av B celler, ökad infektionsrisk och försämrat vaccinationssvar hos barnet. Man bör därför avvakta minst tre månader efter given dos innan graviditet planeras. Hos fullgångna barn som ammas förefaller inte rituximab leda till påverkade B celler.

Övriga immunosuppressiva

Azatioprin har fram tills nyligen varit förstahandspreparat (nu ersatt av rituximab) för steroidsparande immunosuppression (rekommendationsgrad A), där behandlingen startas så snart som möjligt efter att steroidbehandling inletts. Om tymektomi planeras bör man om möjligt avvakta med immunosuppressiva läkemedel tills efter operationen. Dosen är 2 till 2.5 mg/kg kroppsvikt uppdelat på en eller två doser per dag (normalt 150 mg/d) och kräver

regelbunden övervakning av blodbild och leverfunktion (veckovis första månaden, månadsvis första kvartalet, sedan 4 ggr per år så länge behandlingen fortgår). Effekt kan förväntas allra tidigast efter 3 månader, men kan ibland dröja betydligt längre, upp till 1-1,5 år. En indikator på farmakologisk effekt av given dos är en lätt ökning av MCV till övre eller strax över referensvärdet. Biverkningar är relativt vanligt förekommande. Individer med genetisk TPMT-brist utvecklar snabbt toxiska symtom med allmän sjukdomskänsla och förhöjning av bl. a leverprover. På lite längre sikt är benmärgsdepression en allvarlig biverkan som motiverar kontroll av blodbilden var tredje månad vid långtidsbehandling. Liksom all annan oral immunosuppression ökar risken för infektioner, t ex bältros. På lång sikt kan risken för hudcancer, ffa skivepitel, öka.

Om azatioprin inte tolereras eller har otillräcklig effekt kan man överväga behandling med **mykofenolatmofetil** (CellCept; vanligen 1gx2), **ciklosporin** (Sandimmun; initialt 2 till 3 mg/kg/dag fördelat på två doser), **takrolimus** (Prograf; 0,05 till 0,1 mg/kg/dag) eller **metotrexat** (7,5 till 20 mg/vecka) (rekommendationsgrad B). Effektlatensen för mykofenolatmofetil och metotrexat är ungefär lika stor som för azatioprin, medan effekten av ciklosporin och takrolimus brukar komma något tidigare, inom omkring 3 månader. För full effekt kan det dröja ytterligare flera månader. De provtagningar som skall göras innan och under behandlingarna anges i bilaga 2. Ciklosporinkoncentrationen i serum bör vara ca 70 till 150 ng/ml och takrolimuskoncentrationen 2 till 9 ng/ml (dalvärden före morgondosen). Pulsativ **cyklofosfamid** (Sendoxan, 10 till 15mg/kg per kur vid 1 till 3 tillfällen; rekommendationsgrad B), kan vara ett alternativ i svårare fall av generaliserad MG som inte svarat på orala immunosuppressiva.

Observera att orala immunosuppressiva är teratogena, där risken för spontanabort och missbildning förefaller vara högst för mykofenolatmofetil. Kvinnor i fertil ålder ska erhålla adekvat information och råd om lämplig(a) preventivmetod(er).

Immunglobulin i.v (IVIG) och plasmaferes: Rekommendationsgrad A, evidensgrad 1b

Om steroidbehandling är olämplig eller otillräcklig och symptomen är så uttalade att man inte kan invänta effekten av immunosuppressiva bör plasmaferes övervägas. Normalt genomförs 4 till 5 utbyten över 5 till 10 dagar. IVIG 1 till 2g/kg kroppsvikt totalt administrerat över två till tre dagar är ett alternativ till plasmaferes och upplevs normalt mindre belastande för patienten. Det är oklart om dessa behandlingar är likvärdiga, men IVIG har fördelen att vara tillgänglig inom allmän neurologisk verksamhet och normalt tolereras bättre än plasmaferes. Omkring

två tredjedelar förbättras markant inom en vecka, men effekten är kortvarig, varför behandlingen bör kombineras med kortison och annan immunosuppressiv behandling. I utvalda fall, t ex när steroider inte tolereras och adekvat sjukdomskontroll med immunosuppressiv behandling ännu inte uppnåtts, kan övergående underhållsbehandling med IVIG övervägas. Detta kan också vara aktuellt vid ökad infektionskänslighet, där MG patienter ofta upplever påtaglig symtomförsämring. Behandling ges då som enstaka infusioner (20 till 40g) med 4 till 12 veckors intervall.

Behandlingsalternativ vid terapivikt på rituximab, steroider och andra immunosuppressiva, dvs terapirefraktär myasteni

Om ovanstående behandlingar inte ger tillfredställande effekt eller ger oacceptabla biverkningar kan man överväga behandling med **eculizumab** (Soliris; rekommendationsgrad A), **ravulizumab** (Ultomiris; rekommendationsgrad A) eller **efgartigimod** (Vygart; rekommendationsgrad A). Dessa behandlingar bör centraliseras på specialiserade enheter regionalt.

Eculizumab är det första immunosuppressiva läkemedlet som erhållit formellt godkännande för MG (terapirefraktär, ej tymomassocierad AChR-ak positiv MG). Eculizumab blockerar komplementprotein C5a och inhiberar därmed komplementkaskaden. Godkännandet baserades på en internationell fas III studie. Det primära utfallsmåttet var effekt på MG-ADL skalan, där den aktiva behandlingsarmen uppvisade en gränssignifikant effekt. Effekten på flera sekundära effektmått, bl. a kvantitativ MG skala, var dock signifikanta. Behandlingen är förknippad med risker för allvarligare infektioner, där ffa risken för meningokockmeningit ska uppmärksammas. Vaccinationsskyddet bör ses över innan behandling. Behandlingskostnaden är också mycket hög, >1 miljon kr per patient och år. Mer nyligen har det relaterade preparatet **ravulizumab** (Ultomiris) godkänts för generaliserad AChR-ak positiv MG. Medlet blockerar också C5a men kan administreras mer sällan än eculizumab (varannan månad jämfört med varannan vecka).

Efgartigimod är det andra läkemedlet som godkänts specifikt för AChR-ak positiv generaliserad MG. Läkemedlet blockerar neonatal Fc-receptor, vilket leder till ökad endogen selektiv destruktion av IgG, inkluderande AChR-ak. En fas III studie påvisade en signifikant effekt på både MG-ADL och kvantitativ MG skala jämfört med placebo.

Nyare och experimentella behandlingar: Flera behandlingsstudier pågår med läkemedel som delvis har nya verkningsmekanismer vid behandling av MG. Till dessa hör hämning av interleukin-6 (satralizumab/Enspryng och tocilizumab/Roactemra), elimination av CD19⁺ celler (inebilizumab/Uplizna) och elimination av både B och T-celler (kladribin/Mavenclad). För vissa av dessa finns begränsad klinisk empirisk erfarenhet, t ex tocilizumab och kladribin, vilket gör att de i vissa selekterade fall kan övervägas. Särskilt tocilizumab har en acceptabel säkerhetsprofil och kan övervägas vid kvarstående symptom trots adekvata doser av rituximab över 1 till 2 år. Vid mycket terapiresistenta symptom, men med tecken till reversibilitet vid plasmaferes, kan även hematogen stamcellsbehandling (HSCT) komma ifråga. Beslut om HSCT ska fattas inom ramen för nationell högspecialiserad vård (NHV), där terapiresistenta MG rent allmänt även ingår i uppdraget.

[3] Tymektomi: Rekommendationsgrad A, evidensgrad 1b.

Tymektomi bör utföras tidigt vid generaliserad EOMG (rekommendationsgrad A) och tymom-associerad MG (rekommendationsgrad A). Operationen kan vanligen genomföras endoskopiskt (video-assisted thoracic surgery, VATS), vilket medför ett mindre trauma och kortare konvalescens än öppen kirurgi med sternotomi. Faktorer associerade med god effekt av tymektomi är kort sjukdomsduration, kvinnligt kön, förekomst av tymushyperplasi och AChR-ak seropositivitet. Andelen som uppvisar tymushyperplasi på PAD sjunker successivt i åldersintervallet 40-65 år, varför indikationen för operation vid sjukdomsdebut över 50 till 60 års ålder är svag, särskilt hos män. Tymektomi rekommenderas ej vid MuSK- eller LRP4-ak seropositivitet, eller seronegativitet. Patientens MG symptom bör optimeras och vara stabila inför operationen, vilket kan göras med titrering av kolinesterashämmare, steroider och/eller IVIG. Om möjligt bör man avvakta med insättning av immunosuppressiva tills efter operationen, men administration av en första dos rituximab kan övervägas för tidig stabilisering av MG-symptom. Effekten av tymektomi är vanligen fördröjd och blir tydlig först efter 1 till 2 år efter operationen.

Myasten kris

Respiratorisk svikt orsakas av myasten svaghet i andningsmuskulaturen och kan vara livshotande. Patienter som bedöms vara i riskzonen ska vårdas på intermediär- eller intensivvårdsavdelning med möjlighet till kontinuerlig övervakning och behandling med icke-invasiv ventilation (NIV) eller invasiv ventilatorbehandling. OBS! blodgaserna kan vara normala fram tills dess att patienten slutar andas.

Immunomodulerande behandling: Plasmaferes eller IVIG ska sättas in tidigt för att vända förloppet. Behandling med i.v neostigmin (se bilaga 5) rekommenderas då upptaget av Mestinon är variabelt och kan påverkas av kolinerga bieffekter av behandlingen. Man startar behandlingen med den Mestinon-ekvivalenta dos som patienten stod på och justerar utifrån effekt. Enstaka doser om 0,5 mg neostigmin i.v (motsvarar 60 mg Mestinon) kan ges för att testa om vidare doshöjning är meningsfull. Robinul (glykopyrron, ett antikolinergikum) bör ges regelbundet för att motverka muskarinerga biverkningar, t ex 0,2 mg 3 till 4 ggr per dygn. Alternativt kan färdig blandning Robinul/Neostigmin användas med dosering utifrån neostigminschemat. Steroider bör också övervägas om krisen inte är orsakad av akut infektion. Vid insättning av högdossteroider ska risken för försämring dag 2 till 3 beaktas (se avsnitt Kortikosteroider ovan). Hos äldre eller på annat vis sköra patienter kan dosen Prednisolon ökas med 10 mg dagligen från en startdos av 20 mg för att minimera risken för andningssvikt och respiratorbehov. Det är en stor vinst om respiratorbehandling kan undvikas, eftersom särskilt äldre patienter riskerar andningsrelaterade komplikationer redan efter ett par dagars respiratorbehandling. Om respiratorbehandling ändå inleds kan man pausa kolinesterashämning och även utan risk administrera högdos kortikosteroider. Vid tecken till snabbt försämrade MG symtom med risk för IVA-behov kan kortvarig insättning av komplementhämning övervägas baserat på nyliga fallrapporter. Sannolikt kommer hämmare av neonatal Fc-receptor på sikt att kunna bli ett alternativ till plasmaferes/IVIG.

Kolinerg kris

Överdoser av kolinesterashämmare kan medföra depolariserande blockering i den neuromuskulära synapsen med muskelsvaghet liknande den vid MG. Det som skiljer från den myastena krisen är framträdande kolinerga symtom; fascikulationer, muskelkramper, mios, ökat tårflöde, salivering, bronksekretion, buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, svettning och bradykardi.

Det enklaste sättet att skilja tillstånden åt är att tillfälligt sätta ut kolinesterashämmande behandlingen. Kolinerg kris är nästan alltid ett resultat av otillräcklig immunosuppression, vilket gör att patienten tvingats höja dosen av kolinesterashämmare. Överväg därför behandling så som för myasteni kris/försämring. Patienter bör också informeras om att inte själva höja dosen av pyridostigmin 60 mg över 6 till 8 tabletter per dag.

Överväganden gällande användning av röntgenkontrastmedel

Nuvarande nationella och internationella radiologiska riktlinjer anger att kontrastmedelsundersökning endast ska göras efter särskilt övervägande och under adekvat övervakning pga risk för försämring av MG symtom. Detta ställningstagande är baserat på ett antal fallrapporter, men där systematiska sammanställningar indikerar en låg absolut risk, särskilt för akut försämring i direkt anslutning till undersökningen. I befintliga sammanställningar är det också svårt att med god säkerhet skilja ut vad som är orsakat av MG från symtom relaterade till annan sjuklighet. Överdriven försiktighet kan också leda till fördröjning eller underdiagnostik av behandlingsbar samsjuklighet. Av dessa skäl anser SNEMA att;

- Inga restriktioner bör gälla för MR kontrastmedel (gadolinium).
- Undersökning med jodkontrast kan och ska göras om det är diagnostiskt relevant, men undersökningen bör göras på sjukhus snarare än röntgenavdelning i öppenvård.
- Patienter med *myasteni-associerade* bulbära/respiratoriska symptom bör observeras inneliggande ett dygn efter undersökning.
- Att informera patienten om att i tidigt skede ta kontakt med vården vid tecken till försämring.
- Vid frågor bör neurologbakjour kontaktas för second opinion.

Referenser:

Punga AR, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022;21:176–188.

Verschuuren J.J.G.M, et al. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022;21:189–202.

Skeie G.O, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology* 2010;17:893-902.

Sanders D.B, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:419-425.

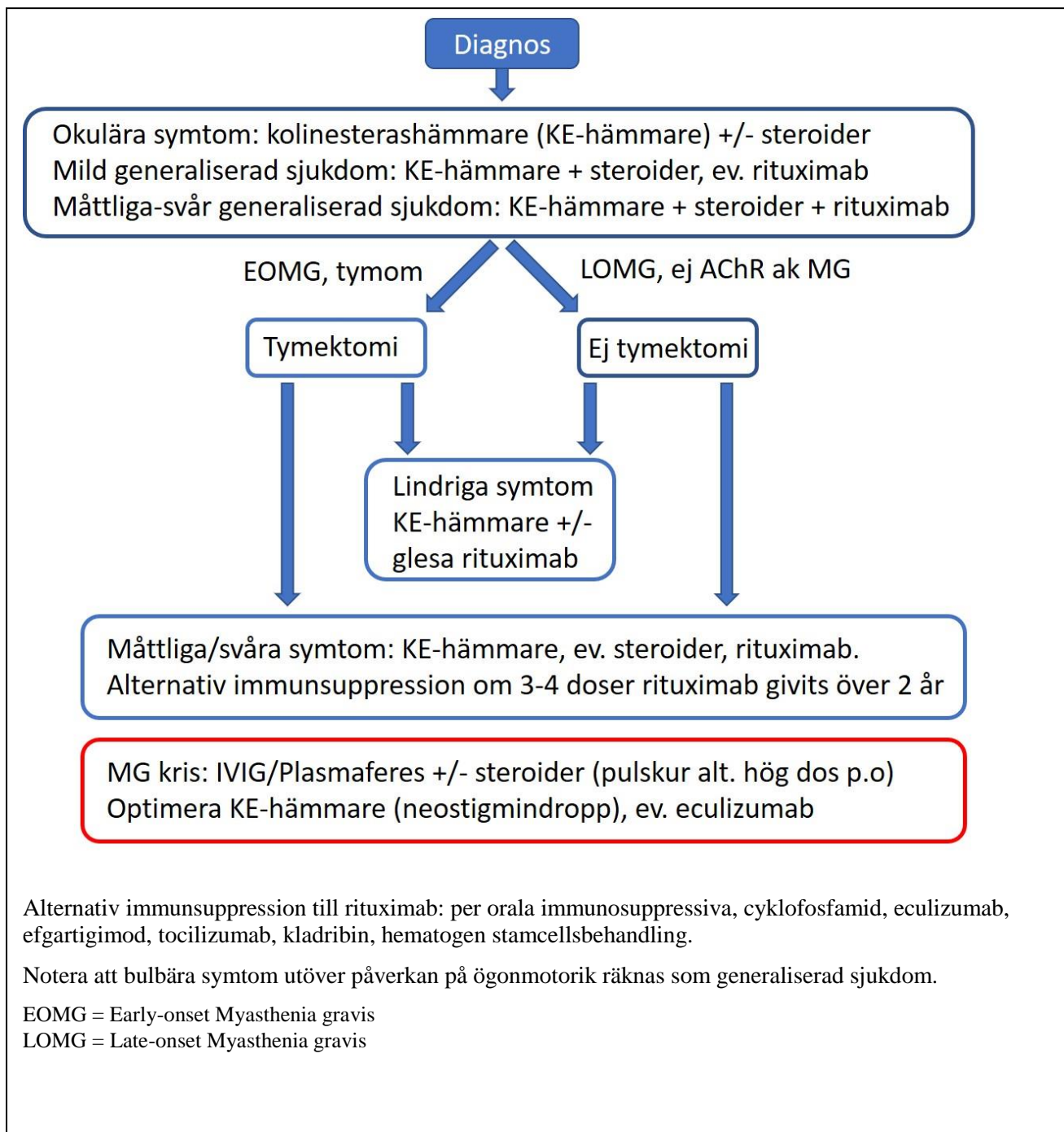
Piehl F, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1105-1112.

Brauner S, et al. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):974-981.

Mehrizi M, et al. Complications of radiologic contrast in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014;50:443–444.

Somashekar DK, et al. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis. *Radiology.* 2013;267(3):727-34.

MG- behandlingsalgoritm



Bilaga 1: Instruktioner för utförande av uttrötningstest

1. **Tal:** Be patienten säga sitt namn och sedan att räkna högt till hundra. Uppmärksamma tecken till dysartri eller nasalt ljud. Be patienten säga sitt namn igen när han/hon räknat klart.
2. **Ansiktsmotorik:** Be patienten vissla alternativt truta med munnen och sedan göra 20 grimaser (omväxlande le stort och truta med munnen). Be sedan patienten blåsa upp kinderna och testa med tryck om han/hon har svårt att inte läcka luft.
3. **Käkstyrka:** Be patienten bita ihop och se om det går att pressa ner underkäken. Be patienten sen att gapa stort 20 gånger. Direkt därefter testas åter om underkäken går att pressa ner.
4. **Ögonmotorik och ptos:** Be patienten titta på ditt finger i 2 minuter. Fingret hålls cirka 30 cm framför och ovanför patienten, så att han/hon tittar uppåt minst 45 grader. Be patienten att inte blinka. Notera eventuell ptos uppträder och ögonlocket når pupillen, varefter testet kan avbrytas. Patienten ska också ange eventuell dubbelseende (från det att fingret får en skugga). Försök också notera objektiva fynd som att ögonaxlarna devierar. När 2 minuter har gått kontrolleras ögonmotoriken i alla riktningar. Vid habituell ptos kan testet utföras genom blick i lateralt ändläge under 2 minuter.
5. **Nackstyrka:** Patienten ligger plant på en brits utan kudde. Be patienten lyfta upp huvudet och titta ned mot fötterna. Applicera ett lätt tryck mot pannan och pressa patientens huvud lätt ned mot britsen för att testa styrkan. Låt sedan patienten göra 30 huvudlyft. Notera om amplituden på lyften minskar. Be sedan patienten lyfta upp huvudet och titta ned mot fötterna och testa styrkan som tidigare. Observera, avbryt testet om patienten måste börja använda ryggmusklerna för att få upp huvudet tillräckligt högt.
6. **Armstyrka:** Be patienten abducera båda armarna till 90 grader i axelleden. Kontrollera kraften i armarna. Be patienten göra 40 armlyft, så att händerna möts ovanför huvudet. Notera om amplituden sjunker. Kontrollera kraften efteråt. Alternativt kan statisk styrka testas genom att be patienten abducera armarna till horisontell position i axelleden som ovan och kontrollera kraften, be därefter patienten hålla kvar armarna i positionen i 180 sekunder och kontrollera kraften efteråt. Testet avbryts om armarna börjar sjunka nedåt.
7. **Fingerstyrka:** Kontrollera kraften i ett korsvis handslag. Be därefter patienten i snabb takt öppna och knyta handen 70 gånger. Notera om förmågan att sträcka ut fingrarna minskar.
8. **Benstyrka:** Patienten liggande plant på en brits med/utan kudde. Ett ben i taget lyfts till 45-60 grader, där kraften att hålla emot kontrolleras. Be därefter patienten att lyfta benet 35 gånger 45-60 grader. Notera om amplituden sjunker. Vid rörelserelaterad smärta kan statisk benstyrka testas istället. Då testas förmåga att hålla benet lyft till 45-60 grader under upp till 60 sekunder. Kontrollera kraften i benet efteråt.
9. **Andning:** Patienten får blåsa i en PEF-mätare 3 gånger. Tekniken är viktig; maximal blåshastighet snarare än att tömma lungorna helt!

Bilaga 2: Kvantitativt MG status (QMG)

Svenska Neuroregister
Myasteniregistret
Besöksformulär Myasteni

Återbesöksdatum:

Tid:

Personnummer

Namn

Vårdgivare: _____

Timmar sedan senaste kolinesterashämmare: <1 tim 1-6 >6 >24

- MGFA: 1 Symptom endast från ögon
 2a Mild svaghet i extremitets-/axial muskulatur
 2b Även eller enbart mild svaghet i bulbär muskulatur
 3a Måttlig svaghet i extremitets-/axial muskulatur
 3b Även eller enbart måttlig svaghet i bulbär muskulatur
 4a Uttalad svaghet i extremitets-/axial muskulatur
 4b Även eller enbart uttalad svaghet i bulbär muskulatur
 5 Intuberad och/eller mekanisk ventilation
- Subjektivt hälsotillstånd:
 Dåligt
 Någorlunda
 Gott
 Mycket gott
 Utmärkt

Kryssa respektive ruta eller skriv uppmätt värde

Kvantitativt MG status	13 domäner poängsätts 0-3	0p	1p	2p	3p
1. Dubbelseende vid blick uppåt		<input type="checkbox"/> 120s	<input type="checkbox"/> 91-119s	<input type="checkbox"/> 11-90s	<input type="checkbox"/> <11s
2. Ptos vid blick uppåt		<input type="checkbox"/> 120s	<input type="checkbox"/> 91-119s	<input type="checkbox"/> 11-90s	<input type="checkbox"/> <11s
3. Grimasera (alt ansiktsmuskulatur): Slutet ögonlock		<input type="checkbox"/> 20ggr	<input type="checkbox"/> 11-19ggr	<input type="checkbox"/> 5-11ggr	<input type="checkbox"/> <5ggr
4. Tuggning (alt sväljfunktion vatten)		<input type="checkbox"/> Normalt	<input type="checkbox"/> Reducerad kraft	<input type="checkbox"/> Ej mot motstånd	<input type="checkbox"/> Kan ej sluta
5. Räkning till 100 - Dysartri		<input type="checkbox"/> 20ggr	<input type="checkbox"/> 11-19ggr	<input type="checkbox"/> 5-11ggr	<input type="checkbox"/> <5ggr
6. Armlift höger (alt Framsträckta armar höger)		<input type="checkbox"/> Normalt	<input type="checkbox"/> Minimal hosta	<input type="checkbox"/> Kraftig hosta	<input type="checkbox"/> Kan ej svälja
7. Armlift vänster (alt Framsträckta armar vänster)		<input type="checkbox"/> 100	<input type="checkbox"/> 41-100	<input type="checkbox"/> 5-40	<input type="checkbox"/> <5
8. PEF % normalt för ålder, kön (se bild baksida)		<input type="checkbox"/> 40ggr	<input type="checkbox"/> 25-39ggr	<input type="checkbox"/> 10-24ggr	<input type="checkbox"/> <10ggr
9. Fingerextension höger		<input type="checkbox"/> 180s	<input type="checkbox"/> 60-179s	<input type="checkbox"/> 10-59s	<input type="checkbox"/> <10s
10. Fingerextension vänster		<input type="checkbox"/> 40ggr	<input type="checkbox"/> 25-39ggr	<input type="checkbox"/> 10-24ggr	<input type="checkbox"/> <10ggr
11. Huvudlyft		<input type="checkbox"/> 180s	<input type="checkbox"/> 60-179s	<input type="checkbox"/> 10-59s	<input type="checkbox"/> <10s
12. Benlyft höger dynamiskt (alt Benlyft höger statiskt 45 grader)		<input type="checkbox"/> 76-140%	<input type="checkbox"/> 51-75%	<input type="checkbox"/> 26-50%	<input type="checkbox"/> <26%
13. Benlyft vänster dynamiskt (alt. Benlyft vänster statiskt 45 grader)		<input type="checkbox"/> 70ggr	<input type="checkbox"/> 40-69ggr	<input type="checkbox"/> 10-39ggr	<input type="checkbox"/> <10ggr
Ev. Kommentarer:		<input type="checkbox"/> 70ggr	<input type="checkbox"/> 40-69ggr	<input type="checkbox"/> 10-39ggr	<input type="checkbox"/> <10ggr
		<input type="checkbox"/> 30ggr	<input type="checkbox"/> 15-29ggr	<input type="checkbox"/> 5-14ggr	<input type="checkbox"/> <5ggr
		<input type="checkbox"/> 35ggr	<input type="checkbox"/> 21-34ggr	<input type="checkbox"/> 10-20ggr	<input type="checkbox"/> <10ggr
		<input type="checkbox"/> 60s	<input type="checkbox"/> 40-59s	<input type="checkbox"/> 15-39s	<input type="checkbox"/> <15s
		<input type="checkbox"/> 35ggr	<input type="checkbox"/> 21-34ggr	<input type="checkbox"/> 10-20ggr	<input type="checkbox"/> <10ggr
		<input type="checkbox"/> 60s	<input type="checkbox"/> 40-59s	<input type="checkbox"/> 15-39s	<input type="checkbox"/> <15s

version 2013-03-30

Det maximala antalet repetitioner räknas som det antal patienten kan utföra ett korrekt sätt, det vill säga behålla amplitud och med normalt rörelsemönster (t ex att enbart räkna huvudlyft som bara inbegriper nackmuskler men inte om även ryggmuskeln måste användas). Vid statistiska tester räknas tid till att den korrekta rörelsen inte kan hållas längre

Bilaga 2 (forts): MG Kompositskala (MGC)

DATUM: _____ UNDERSÖKARE: _____

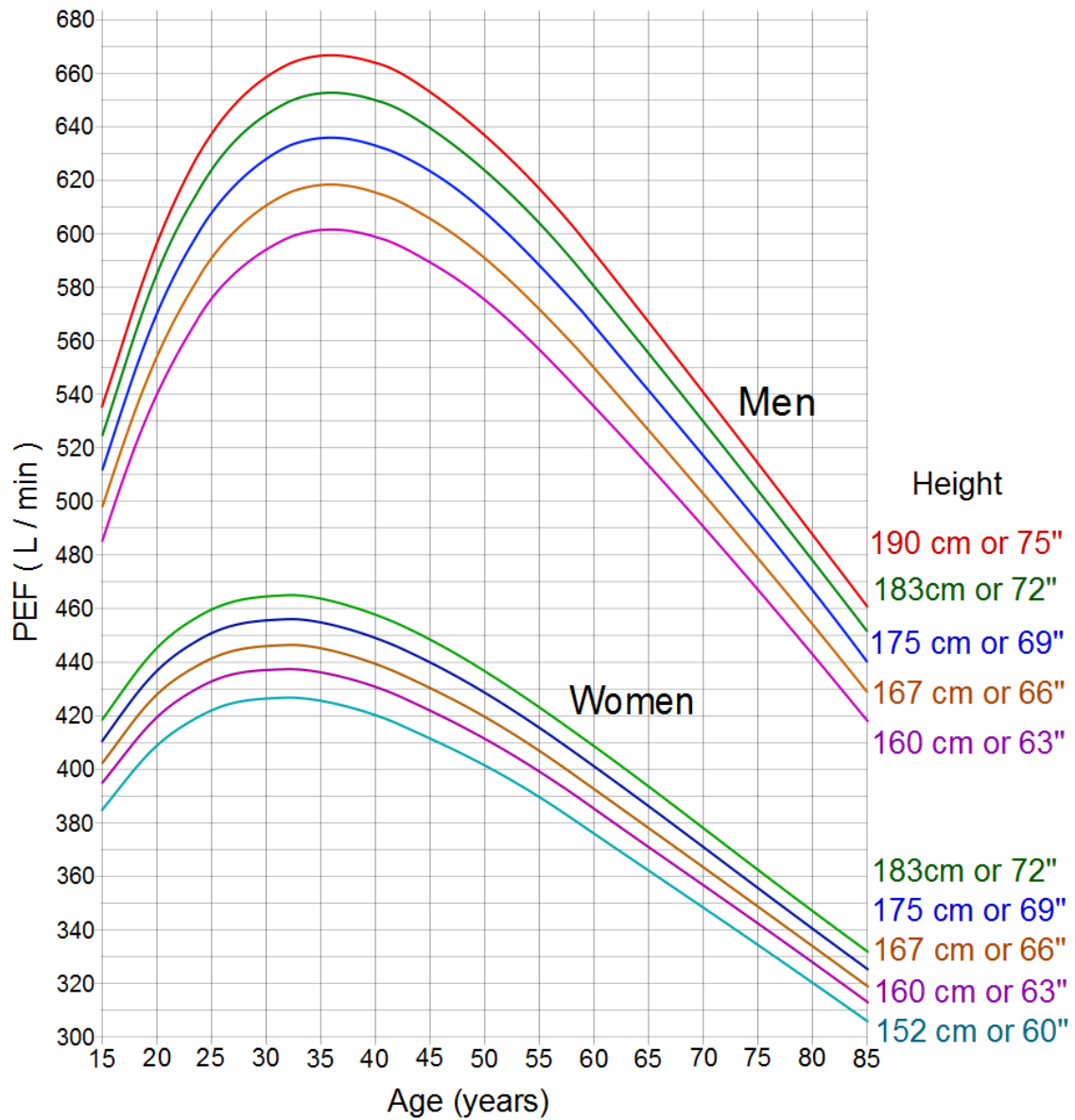
NAMN: _____

PERSONNUMMER: _____

MG COMPOSITE SCALE					POÄNG
Ptos, blick uppåt	>45 sek = 0	11-45 sek = 1	1-10 sek = 2	Genast = 3	
Dubbel-seende vid blick åt sidan	>45 sek = 0	11-45 sek = 1	1-10 sek = 3	Genast = 4	
Ögon-slutning	normal = 0	lätt svaghet (kan pressas upp med kraft) = 0	måttlig svaghet (kan pressas upp med lätthet) = 0	uttalad svaghet (klarar inte att sluta ögonen) = 2	
Tal	normalt = 0	fluktuerande sluddrighet eller nasalt tal = 2	konstant sluddrighet eller nasalt tal, går att förstå = 4	svårt att förstå vad pat säger = 6	
Tuggning	normal = 0	utmattad av fast föda = 2	utmattad av mjuk föda = 4	gastrisk sond = 6	
Sväljning	normal = 0	sällsynt förekommande sväljningssvårigheter = 2	ofta förekommande sväljningssvårigheter, dietförändring = 5	gastrisk sond = 6	
Andning (förmodat MG-relaterat)	normal = 0	andnöd vid ansträngning = 2	andnöd vid vila = 4	ventilatorberoende = 9	
Nackflexion/ nack-extension	normal = 0	lätt svaghet = 1	måttlig svaghet = 3 (~50% kraftnedsättning)	uttalad svaghet = 4	
Skulder-abduktion	normal = 0	lätt svaghet = 2	måttlig svaghet = 3 (~50% kraftnedsättning)	uttalad svaghet = 5	
Höftflexion	normal = 0	lätt svaghet = 2	måttlig svaghet = 3 (~50% kraftnedsättning)	uttalad svaghet = 5	
PEF: _____				TOTALT	

Bilaga 2 (forts): PEF

Normal values for peak expiratory flow (PEF)
EN 13826 or EU scale



Bilaga 3

Neostigmin test

Ge först **Atropin 0,5 mg i.v** (Atropin®, 0,5 mg/ml, 1 ml) och vänta 5 till 10 minuter.

Informera om att muntorrhet eller lätt pulsstegring kan uppkomma.

Förklara att två olika substanser ska testas, men inte i vilken ordning.

Ge ”**kontrollsubstans**” **NaCl** i.v i samma volym som Neostigmin-lösningen. Utvärdera effekten efter ca 5 minuter med lämpligt valt uttröttningsprov i den muskelgrupp som ska utvärderas, t ex ögonlocksmuskler eller nacke. Fråga också om eventuella biverkningar.

Ge sedan **Neostigmin** 0,5 mg i långsam i.v injektion och spola med NaCl. Utvärdera effekt efter som ovan och efterfråga biverkningar (ffa tarmobehag, yrsel).

Effekten förväntas sitta i 1 till 2 timmar efter att Neostigminet administrerats för att sedan gradvis klinga av.

Istest

Om patienten har ptos kan istest utföras som ett alternativ/komplement till edrofonium/neostigmin test.

Lägg krossad is i en engångshandske och applicera denna mot ögonlocket under 2 minuter.

Vid ett positivt test ska ptosen minska med ≥ 2 mm jämfört med hur det såg ut före testet.

Använd gärna patientens mobilkamera för att dokumentera effekten.

Bilaga 4

Provtagningsrutiner

Rituximab

Före behandlingsstart: Blodstatus med diff, CRP, ALAT, Krea, U- sticka, LPK, neutrofiler, S-IgG, S-IgM, Lymfocytprofil (T, B celler och NK celler), IGRA test på särskild indikation, hepatitprover (HBs-Ag, anti-HBs AK, anti-HB AK). Överväg även relevant virus/vaccinationsserologi (morbilli, varicella).

Före varje infusion: CRP, LPK, neutrofiler, S-IgG, Lymfocytprofil (T, B celler och NK celler).

Azatioprin (Imurel)

Före behandlingsstart: Blodstatus med diff, CRP, Krea, ALAT, amylas och hepatitprover.

Behandlingsmonitorering: Blodstatus med diff, ALAT och amylas 1gång/vecka i 4 veckor, därefter 1 gång/månad första kvartalet, därefter kvartalsvis.

Mykofenolatmofetil (CellCept)

Före behandlingsstart: Blodstatus med diff, ALAT, Krea och hepatitprover.

Behandlingsmonitorering: Blodstatus med diff. 2 ggr/mån första kvartalet, 1 gg/mån andra kvartalet, därefter kvartalsvis.

Cyklofosamid (Sendoxan)

Före behandlingsstart: Blodstatus med diff, krea, urinsticka, CRP ALAT, och hepatitprover.

Efter 10 dagar: Blodstatus med diff, krea, urinsticka, SR, CRP ALAT.

Ciklosporin (Sandimmun Neoral)

Före behandlingsstart: Blodstatus med diff, krea, urea, urat, elektrolyter, ASAT, amylas, CK, myoglobin, blodfetter, hepatitprover, urinsticka. Blodtryck.

Behandlingsmonitorering: Blodstatus med diff, krea, urea, urat, elektrolyter, ASAT, amylas, CK, myoglobin 1gång/vecka i 4 veckor, därefter 1 gång/månad första kvartalet, därefter kvartalsvis. Blodtryck kvartalsvis. Blodfetter och urinsticka minst en gång per år.

Bilaga 5

Tabell för i.v/s.c Neostigminbehandling vid myasten kris

Neostigmin i.v 0,5 mg eller s.c 1.5 mg motsvarar 60 mg pyridostigmin (Mestinon) respektive 7,5 mg ambenon (Mytelase).

Förbehandla alltid med antikolinergikum före kolinesterashämmare för att motverka kolinerga biverkningar!

Atropin eller Robinul bör ges regelbundet för att motverka muskarinerga biverkningar, t ex 0,5 mg Atropin s.c eller i.v alternativt 0,2 mg Robinul i.m eller i.v 3 till 4 ggr per dygn.

Alternativt kan Robinul/ Neostigminlösning användas.

Neostigmin för 12 timmars infusion löses i 500 mL NaCl och ges med infusionspump.

Lämplig startdos vid myasten kris är att först ge 0,5 mg iv som injektion och därefter starta dropp med hastighet 1 mg/12 tim.

Dosekvivalenter (60 mg Mestinon tabletter/dygn)	Neostigmin/dygn (mg)	Neostigmin/tim (mg)
3	1,5	0,06
4	2,0	0,08
5	2,5	0,10
6	3,0	0,13
7	3,5	0,15
8	4,0	0,17
9	4,5	0,19
10	5,0	0,21