
lek. Ewa Sobieszczuk

Epidemiologia i leczenie miastenii w Polsce

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Szczudlik

Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022 r.

Słowa kluczowe:

miastenia, bromek pirydostygminy, chlorek ambenonium, leczenie objawowe, immunosupresja, zapadalność, chorobowość, hospitalizacje, immunoglobuliny, plazmaferezy, przełom miasteniczny, śmiertelność

Keywords:

myasthenia gravis, pyridostigmine bromide, ambenonium chloride, symptomatic treatment, immunosuppression, incidence, prevalence, hospitalizations, immunoglobulins, plasmapheresis, myasthenic crisis, mortality

Dedykacje

Składam serdeczne podziękowania mojej Promotor – Pani Profesor Annie Kosterze-Pruszczyk oraz Promotorowi pomocniczemu – Doktorowi Piotrowi Szczudlikowi za nieustające wsparcie merytoryczne i inspirację do dalszego rozwoju. Dziękuję Panu Łukaszowi Napiórkowskiemu za znakomitą współpracę, bez której prezentowana praca nie mogłaby powstać.

Dziękuję Mężowi, Rodzinie i Przyjaciółom za całą pomoc i niegasnącą wiarę we mnie.

Pracę dedykuję moim córkom.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1. Sobieszczuk Ewa, Napiórkowski Łukasz, Szczudlik Piotr, Kostera-Pruszczyk Anna. (2021). Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 55. 1-8. 10.1159/000512973. IF 3,282. MNISW 140.
2. Sobieszczuk Ewa, Napiórkowski Łukasz, Szczudlik Piotr, Kostera-Pruszczyk Anna. (2022). Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurologica Scandinavica*. 10.1111/ane.13576. IF 3,209. MNISW 100.

Spis treści

STRONA TYTUŁOWA.....	1
SŁOWA KLUCZOWE.....	2
DEDYKACJE.....	3
WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ	4
SPIS TREŚCI	5
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	7
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	11
WSTĘP	15
ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	21
KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC	22
PODSUMOWANIE I WNIOSKI	39
OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ LUB ETYCZNEJ.....	40
OŚWIADCZENIA WSZYSTKICH WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI	41
BIBLIOGRAFIA	47

Wykaz stosowanych skrótów

MG- *Myasthenia Gravis*; miastenia

anty-AChR- przeciwciała przeciwko receptorowi dla acetylocholiny

anty-MuSK- przeciwciała przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni

EOMG- *early onset myasthenia gravis*; miastenia o wczesnym początku zachorowania (<50rż)

LOMG- *late onset myasthenia gravis*; miastenia o późnym początku zachorowania ≥ 50 rż)

IVIg- *intravenous immunoglobulins*; immunoglobuliny ludzkie podawane dożylnie

PE- *plasma exchange*; plazmaferezy

OIT- oddział intensywnej terapii

CS- *corticosteroids*; glikokortykosteroidy

IS- *immunosuppressants*; leki immunosupresyjne

MC- *myasthenic crisis*; przełom miasteniczny

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

WZM- wrodzony zespół miasteniczny

IF – punkty *impact factor*

MNISW – punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

STRESZCZENIE

Miastenia (MG) jest rzadką autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego powodującą męczliwość i osłabienie siły mięśni szkieletowych. U około 90% pacjentów z MG występują patogenne przeciwciała przeciwko receptorowi dla acetylocholin (anty-AChR) lub przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (anty-MuSK).

MG należy do chorób rzadkich, a dostępne dane epidemiologiczne są skąpe, oparte na różnorodnej metodycie oraz niewielkich populacjach pacjentów, co powoduje znaczące rozbieżności w wynikach. W ostatnich latach użyto baz receptowych pirydostygminy jako narzędzia do badań epidemiologicznych nad objawową MG w Norwegii, Portugalii, Kolumbii, Chile i Australii. Epidemiologia i leczenie MG nie były dotychczas badane w populacji polskiej.

MG jest chorobą przewlekłą, u części pacjentów o ciężkim przebiegu. W leczeniu objawowym MG wykorzystuje się dwa leki będące inhibitorami acetylocholinesterazy: bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium. Część pacjentów wymaga ponadto leczenia immunosupresyjnego, wielokrotnych hospitalizacji i specjalistycznej opieki. W przebiegu choroby dochodzić może do zagrażających życiu tzw. przełomów miastenicznych, tj. ostrej niewydolności oddechowej spowodowanej osłabieniem mięśni w przebiegu MG.

Celami pracy jest:

1. Ocena epidemiologii miastenii wymagającej leczenia objawowego w Polsce,
2. Ocena sposobu leczenia miastenii, liczby hospitalizacji, występowania przełomu miastenicznego jako pośrednich mierników ciężkości przebiegu tej choroby w całej polskiej populacji.

Materiał i metoda:

Celem oceny epidemiologii i leczenia MG użyliśmy bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium w okresie badania były refundowane w Polsce tylko we wskazaniu MG. Wykorzystując bazę NFZ zidentyfikowaliśmy wszystkie recepty na bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium przepisane w okresie od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2018. Jako pacjenta z MG zdefiniowaliśmy osobę z co najmniej jednym świadczeniem medycznym kodowanym w ICD-10 jako MG (G70), która otrzymała co najmniej dwie recepty na pirydostygminę lub ambenonium w ciągu dwóch następujących po sobie lat.

Wyniki:

Pierwszy etap badań miał na celu ocenę epidemiologii MG leczonej objawowo, zbadanie zapadalności oraz chorobowości w Polsce, jak również ocenę trendów zapadalności i chorobowości w kilkuletnim okresie obserwacji.

W 2018r. zapadalność na MG wyniosła 2,36/100 000 mieszkańców, 2,54 dla kobiet i 2,16 dla mężczyzn z przewagą kobiet do 50rż, niewielkim szczytem zapadalności u kobiet pomiędzy 20 a 29 rż i niską zapadalnością do 60 rż u kobiet i 50 rż u mężczyzn oraz wyraźnym wzrostem zapadalności u obu płci powyżej 60 rż. Zapadalność na miastenię o wczesnym początku (EOMG) była znacznie wyższa u kobiet ($p < 0,001$), natomiast zapadalność na MG o późnym początku (LOMG) – znacznie wyższa u mężczyzn ($p < 0,005$). W latach 2013-2018 obserwowano wzrost zapadalności związany ze wzrostem zapadalności na LOMG.

W 2018r. zidentyfikowaliśmy 8702 pacjentów z MG w Polsce, K:M 1,65:1. Chorobowość wyniosła 22,65/100 000 mieszkańców, 27,30 dla kobiet i 17,69 dla mężczyzn ($p < 0,001$). Średni wiek chorego w 2018r. wyniósł 58,54 lat dla kobiet i 65,13 lat dla mężczyzn ($p < 0,001$). Chorobowość w grupie wiekowej < 50 rż wynosiła 9,21/100 000 mieszkańców, podczas gdy od 50rż wzrastała aż do 45,36/100 000 mieszkańców. U kobiet < 50 rż chorobowość przekraczała ponad 3-krotnie chorobowość u mężczyzn ($p < 0,001$); od 50 rż nie obserwowano znaczących różnic w chorobowości pomiędzy płciami. Najwyższa chorobowość wyniosła 71,45 pacjentów/100 000 mieszkańców i dotyczyła populacji w wieku 80-89 lat (59,65/100 000 u kobiet i 96,25/100 000 u mężczyzn). W okresie 2013-2018 obserwowano wzrost chorobowości, głównie dotyczący populacji w wieku 50 lat i więcej.

W drugim etapie badania oceniłam sposób leczenia chorych na MG, tj. zastosowanie leków immunosupresyjnych, liczbę hospitalizacji, w tym leczenie dożylnymi immunoglobulinami (IVIG) i plazmaferezami (PE), hospitalizacje w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIT) oraz śmiertelność pacjentów z MG w populacji polskiej. Badanie objęło całą kohortę chorych zidentyfikowanych w badaniu poświęconym epidemiologii MG.

Na dzień 1 stycznia 2019r., 33,7% pacjentów z miastenią było leczonych glikokortykosteroidami (CS) lub innymi lekami immunosupresyjnymi (IS), w tym istotnie większy odsetek leczonych CS lub IS dotyczył mężczyzn ($p < 0,001$); 66,3% pacjentów z MG otrzymywało jedynie leczenie objawowe. W 2018r. 42,3% pacjentów z MG wymagało minimum jednej hospitalizacji z dowolnego wskazania, zaś 13,7% wymagało hospitalizacji z powodu MG. W 2018r. 1,3% pacjentów było hospitalizowanych więcej niż dwukrotnie

z powodu MG, w latach 2013-2018 było to między 1,3-1,6%; niewielki odsetek (0,09%, N=8) pacjentów wymagał wielokrotnych (10 lub więcej) hospitalizacji rocznie w związku z cyklicznym leczeniem IVIG lub PE. Pacjenci wymagający wielokrotnych (>2 rocznie) hospitalizacji byli znamienne młodsi i częściej leczeni CS lub IS ($p<0,01$); nie obserwowano różnic w zależności od płci. Średnia długość hospitalizacji pacjenta z MG w 2018r. wyniosła 8,34 +/- 10 dni na osobę i była znamienne dłuższa w przypadku hospitalizacji z powodu MG niż z innych przyczyn ($p<0,01$). Hospitalizacje u pacjentów z przełomem miastenicznym (MC) (definiowanym jako hospitalizacja w OIT z głównym rozpoznaniem miastonii (G70), niewydolności oddechowej (J95, J96), asfiksji (R09), innych i nieokreślonych zaburzeń oddychania (R06.8)), były znamienne dłuższe (średnio 21 +/- 21,9 dni na osobę) od pozostałych hospitalizacji z powodu MG ($p<0,01$). Pacjenci leczeni PE byli hospitalizowani znamienne dłużej niż pacjenci leczeni IVIG (z wyjątkiem 2015r.).

W 2018r. 11,86% hospitalizowanych z powodu MG (1,63% wszystkich pacjentów z MG) było leczonych PE, a 16,95% (2,33% wszystkich pacjentów z MG) – IVIG. Ogólnie, 26,6% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało leczenia IVIG lub PE (2,1% wszystkich pacjentów z MG). Pacjenci wymagający wielokrotnych (>2 rocznie) cykli leczenia IVIG lub PE byli istotnie młodsi i częściej leczeni CS lub IS ($p<0,01$) niż pozostali.

W latach 2013-2018 od 16,4 do 21,2% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało pobytu w OIT, 15,25% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG miało MC, zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu.

Średni wiek w chwili śmierci pacjentów z MG wyniósł 75,7 lat i nie był niższy niż w populacji ogólnej. Ogólna śmiertelność u pacjentów z MG w populacji polskiej w latach 2013-2018 wynosiła 3,1-3,5% rocznie i była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet ($p<0,01$). Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych w OIT była wysoka i wynosiła od 17,2 do 22%, co stanowi 2,0-4,4% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG. Wewnątrzszpitalna śmiertelność pacjentów w MC wynosiła od 10,6 do 18,5% rocznie i nie różniła istotnie się pomiędzy płciami.

Wnioski:

MG wymagająca leczenia objawowego jest chorobą rzadką, obserwuje się jednak rosnącą zapadalność i chorobowość, szczególnie w grupie pacjentów powyżej 50 rż. Około jedna trzecia pacjentów z MG wymaga leczenia CS lub IS – ci pacjenci stanowią większość w grupie chorych wymagających hospitalizacji (w tym wielokrotnych). Około 14% pacjentów z MG wymaga

co najmniej jednej hospitalizacji rocznie z powodu MG, te hospitalizacje są istotnie dłuższe niż z powodów innych niż MG. Ponad jedna czwarta pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga wysokokosztowego leczenia jak IVIG lub PE, czasem wielokrotnie w ciągu roku. Około 15% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga leczenia w OIT. Śmiertelność w MC pozostaje wysoka mimo ogólnej poprawy przeżywalności pacjentów z MG.

Mimo relatywnie niewielkiej liczby chorych obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane MG jest znaczące, szczególnie z uwagi na dużą potrzebę leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, występowanie ciężkich zaostrzeń w przebiegu choroby i ryzyko śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego.

ABSTRACT

Epidemiology and treatment of myasthenia gravis in Poland

Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disorder of the neuromuscular junction causing skeletal muscles weakness and fatigability. Approximately 90% of MG patients have pathogenic antibodies against acetylcholine receptor (anti-AChR) or muscle-specific tyrosine kinase (anti-MuSK).

MG is a rare disease and the available epidemiological data are sparse, based on a variety of methodologies and small patient populations, resulting in significant discrepancies in the results. In recent years, pyridostigmine prescription databases have been used as a tool for epidemiological studies of symptomatic MG in Norway, Portugal, Colombia, Chile and Australia. Epidemiology and treatment of MG have not been studied in the Polish population so far.

MG is a chronic disease, in some patients - severe. Symptomatic treatment of MG is based on the acetylcholinesterase inhibitors: pyridostigmine bromide and ambenonium chloride. Some of the patients require also immunosuppressive treatment, multiple hospitalizations and specialist care. There is a risk of life-threatening exacerbation of symptoms called myasthenic crises, defined as an acute respiratory failure caused by muscle weakness due to MG.

The aims of the study are:

1. Assessment of the epidemiology of symptomatic MG in Poland,
2. Assessment of the methods of treatment of MG, the number of hospitalizations, the occurrence of myasthenic crisis and deaths as indirect measures of the severity of this disease in the entire Polish population.

Material and methods:

During the study period, pyridostigmine bromide and ambenonium chloride were reimbursed in Poland only in MG. Using the database of the National Health Fund (NFZ), we have identified all prescriptions for pyridostigmine bromide and ambenonium chloride prescribed between January 1, 2012 and December 31, 2018. MG patient was defined as a person with

at least one medical service coded in ICD-10 as MG (G70) who received at least 2 prescriptions for pyridostigmine bromide or ambenonium chloride in two consecutive years.

Results:

The first stage of the study was to assess the epidemiology of symptomatic MG, to investigate its incidence and prevalence in Poland, as well as to assess the incidence and prevalence trends during observation period.

In 2018, the incidence of MG was 2.36 / 100,000 inhabitants, 2.54 for women and 2.16 for men with a predominance in women up to 50 years of age, a small peak in the incidence in women between 20 and 29 years of age and low incidence up to 60 years of age in women and 50 years of age in men. Marked increase in the incidence was observed in both sexes over 60 years of age. The incidence of early-onset myasthenia gravis (EOMG) was significantly higher in women ($p < 0.001$), while the incidence of late-onset MG (LOMG) was significantly higher in men ($p < 0.005$). In the period 2013-2018, an increase in the incidence was observed, caused by the increase in the incidence of LOMG.

In 2018, we have identified 8702 patients with MG in Poland, F: M 1.65: 1. Prevalence ratio was 22.65/100,000 inhabitants, 27.30 for women and 17.69 for men ($p < 0.001$). The average age of the MG patient in 2018 was 58.54 years for women and 65.13 years for men ($p < 0.001$). The point prevalence in the age group < 50 was 9.21/100,000 inhabitants, while since the age of 50 it increased to 45.36/100,000 inhabitants. In women < 50 years of age, the prevalence was more than three times higher than in men ($p < 0.001$); since the age of 50, no significant gender differences were observed. The peak prevalence was 71.45 patients/100,000 inhabitants and was observed in patients aged 80-89 (59.65/100,000 for women and 96.25/100,000 for men). In the period 2013-2018 there was a discernible increase in MG prevalence, noted in the population aged 50 and more.

In the second stage of the study, I have assessed the treatment of patients with symptomatic MG: the use of immunosuppressants, the number of hospitalizations, including treatment with intravenous immunoglobulins (IVIg) or plasmapheresis (PE), hospitalizations in intensive care units (ICU) and the mortality of patients with MG. The study included the entire cohort of patients identified in the epidemiological MG study.

To date, the literature data on the treatment of MG mostly come from the single-center analyzes or hospital registries, which may cause bias towards the patients with more severe course of the disease, as they more often require hospitalization or care in referral centers.

On January 1, 2019, 33.7% of MG patients were treated with glucocorticosteroids (CS) or other immunosuppressive drugs (IS). There was significantly higher percentage of patients treated with CS or IS in men than in women ($p < 0.001$); 66.3% of MG patients received only symptomatic treatment. In 2018, 42.3% of MG patients required at least one hospitalization due to any indication, and 13.7% required hospitalization due to MG. In 2018, 1.3% of patients were hospitalized more than twice due to MG, in the period 2013-2018 it was 1.3-1.6%; a small percentage (0.09%, $N = 8$) of patients required multiple (10 or more) hospitalizations per year due to cyclical IVIG or PE treatment. Patients requiring multiple hospitalizations (more than two per year) were significantly younger and more often treated with CS or IS ($p < 0.01$); no gender differences were observed. Average length of hospitalization of a MG patient in 2018 was 8.34 +/- 10 days per person and was significantly longer if the hospitalization was due to MG than other indications ($p < 0.01$). Hospitalizations in patients with myasthenic crisis (MC; defined as hospitalization in ICU with the main diagnosis of MG (G70), respiratory failure (J95, J96), asphyxia (R09), other and unspecified breathing disorders (R06.8)), were significantly longer (mean 21 +/- 21.9 days per person) in comparison with the other hospitalizations due to MG ($p < 0.01$). Patients treated with PE were hospitalized significantly longer than patients treated with IVIG (with the exception of 2015).

In 2018, 11.86% of the patients hospitalized due to MG (1.63% of all MG patients) were treated with PE, and 16.95% (2.33% of all MG patients) – with IVIG. Overall, 26.6% of patients hospitalized due to MG required IVIG or PE treatment (2.1% of all MG patients). Patients requiring multiple (more than 2 per year) cycles of IVIG or PE treatment were significantly younger and more often treated with CS or IS ($p < 0.01$).

In 2013-2018, 16.4 to 21.2% of patients hospitalized due to MG required ICU stay, 15.25% of patients hospitalized due to MG had MC, according to the criteria described above.

The mean age at death of patients with MG was 75.7 years and was not lower than in the general population. The overall mortality in patients with MG in the Polish population in 2013-2018 was 3.1-3.5% per year and was significantly higher in men than in women ($p < 0.01$). Mortality of patients hospitalized in ICU was high and ranged from 17.2 to 22%, which stands for

2.0-4.4% of patients hospitalized due to MG. The in-hospital mortality of patients in MC ranged from 10.6 to 18.5% per year and did not differ significantly between the sexes.

Conclusions: MG requiring symptomatic treatment is a rare disease, with an increasing incidence and prevalence, especially in the group of the patients over 50 years of age.

Despite the relatively small number of patients, the burden on the healthcare system caused by MG is significant, especially due to high need of immunosuppressive therapy, inpatient treatment, severe exacerbations in the course of the disease, and the risk of death due to MC.

Wstęp

Miastenia (MG) jest rzadką autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego powodującą męczliwość i osłabienie siły mięśni szkieletowych.

Cechą charakterystyczną miastenii jest występowanie zmiennego osłabienia mięśni gałkoruchowych, twarzy, kończyn lub oddechowych, występującego ze zróżnicowanym nasileniem i wzorcami objawów. Wyróżniamy dwie kliniczne postaci miastenii: oczną i uogólnioną. W zależności od stwierdzanych patogennych przeciwciał: przeciwko receptorowi dla acetylocholino (anty-AChR) lub swoistej dla mięśni kinazy tyrozynowej (anty-MuSK) miastenię możemy podzielić na seropozytywną (z obecnymi przeciwciałami anty-AChR), MuSK-MG i podwójnie seronegatywną (bez obecności przeciwciał). Około połowa pacjentów z miastenią oczną i około 85-90% z miastenią uogólnioną jest seropozytywna. W analizach pacjentów z naszego ośrodka pacjenci z przeciwciałami anty-AChR stanowili 92% ¹, a z przeciwciałami anty-MuSK - 8.7% spośród pacjentów bez przeciwciał anty-AChR ².

U ponad 50% pacjentów z MG początkowo występują izolowane objawy oczne pod postacią ptozy lub diplopii. Ponad połowa spośród pacjentów z początkowymi izolowanymi objawami ocznymi rozwija uogólnioną postać choroby. Około 15% pacjentów rozwija objawy opuszkowe, w tym dyzartrię, dysfagię, trudności w gryzieniu lub żuciu pokarmów. U mniej niż 5% pacjentów występuje izolowane proksymalne osłabienie mięśni kończyn. Objawy często fluktuują w ciągu dnia, nasilają się wieczorem lub po wysiłku, ustępują po odpoczynku. Objawy opuszkowe oraz osłabienie mięśni oddechowych mogą prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej wymagającej respiratoroterapii, czyli tzw. przełomu miastenicznego, który występuje u około 15-20% pacjentów z miastenią ³.

Rozpoznanie miastenii opiera się na występowaniu charakterystycznych objawów klinicznych, testach przyłózkowych („ice pack test”, historycznie próba z edrofonium), próbach elektrofizjologicznych (elektrostymulacyjna próba męczliwości, zwana również próbą miasteniczną i elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego) oraz badaniu obecności patogennych przeciwciał: przeciwko receptorowi acetylocholino, przeciwko białku swoistej dla mięśni kinazy tyrozyny lub przeciwko białku LRP4 (ang. low-density lipoprotein receptor-related protein 4) w surowicy pacjenta ^{4,5}. Z uwagi na ryzyko występowania grasiczaka stwierdzanego u około 10-15% pacjentów z MG ⁶, w diagnostyce MG niezbędne są badania

obrazowe klatki piersiowej (tomografia komputerowa bez kontrastu lub badanie metodą rezonansu magnetycznego śródpiersia).

Leczenie objawowe MG polega na stosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy, w tym bromku pirydostygminy i chlorku ambenonium. Leczenie MG w Polsce prowadzone jest w oparciu o międzynarodowe wytyczne^{7,8}, zgodnie z którymi leczenie inhibitorami acetylocholinesterazy stanowi pierwszą linię leczenia u większości pacjentów z MG. Wyjątek od tej reguły mogą stanowić pacjenci z przeciwciałami przeciwko białku MuSK, u których obserwuje się często brak poprawy po zastosowaniu pirydostygminy lub jej nietolerancję². W przypadku niewystarczającej poprawy po inhibitorach acetylocholinesterazy zaleca się włączenie leczenia CS. Niesterydowe IS znajdują zastosowanie jako leczenie dołączone do CS w przypadku niewystarczającej poprawy po CS, konieczności redukcji dawki CS z uwagi na ich skutki uboczne lub bez CS w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania. PE i IVIG stanowią leczenie z wyboru w przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego. Cykliczne leczenie IVIG może być rozważone u pacjentów z MG oporną na leczenie, u których istnieją przeciwwskazania do IS.

Aktualnie w Polsce leczenie IVIG w MG jest refundowane w ramach Programu NFZ „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (B.67). IVIG do leczenia miastonii w programie B.67 można zastosować w przypadku wystąpienia jednego z poniższych:

- 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;
- 2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg);
- 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%;
- 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;
- 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
- 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży.

Oznacza to jednoznaczne przeznaczenie IVIG do leczenia MG u pacjentów z nasilonymi, groźnymi dla życia objawami.

Obecne dane wskazują na porównywalną skuteczność leczenia PE i IVIG, z zastrzeżeniem szybszego działania PE. Wybór pomiędzy dwoma terapiami zależy między innymi od chorób współistniejących i dostępności wybranej formy leczenia ⁷.

Tymektomia jest leczeniem z wyboru u pacjentów z MG związaną z grasiczakiem. Ponadto tymektomię należy rozważyć u wszystkich pacjentów z uogólnioną MG z przeciwciałami anti-AChR w wieku od 18 do 50 lat ^{8,9}. Tymektomia powinna zostać rozważona u dzieci z uogólnioną MG z przeciwciałami anti-AChR ⁷. Tymektomię można rozważyć u pacjentów z uogólnioną MG bez przeciwciał anti-AChR z niewystarczającą odpowiedzią na IS lub w celu zminimalizowania skutków ubocznych leczenia IS. Obecnie nie ma danych potwierdzających skuteczność tymektomii u pacjentów z przeciwciałami anti-MuSK i anti-LRP4.

Z uwagi na ustalony algorytm leczenia MG, informacje o sposobie leczenia stanowią pośrednią informację na temat ciężkości przebiegu choroby.

MG jest przewlekłym schorzeniem, niejednokrotnie o ciężkim przebiegu. Część pacjentów wymaga leczenia immunosupresyjnego, wielokrotnych hospitalizacji i specjalistycznej opieki. Z tego powodu dane epidemiologiczne mają kluczowe znaczenie dla szacowania zasobów ochrony zdrowia niezbędnych do opieki nad pacjentami z MG.

Dotychczasowe dane epidemiologiczne dotyczące MG pochodzą z badań o różnorodnej metodyce, często bazujących na niewielkich, dobrze zdefiniowanych populacjach pacjentów, co powoduje znaczące rozbieżności w wynikach ¹⁰. W ostatnich latach zaproponowano użycie rejestrów recept na pirydostygminę jako narzędzia epidemiologicznego ¹¹. Pirydostygmina i ambenonium są lekami stosowanymi do leczenia objawowego miastonii. MG stanowi niemal wyłączone wskazanie do stosowania tych leków, ponadto w analizowanym okresie oba leki były w Polsce refundowane w tym wskazaniu. Prace badające epidemiologię i leczenie MG oparte rejestrach pirydostygminy powstały w Australii, Norwegii, Portugalii, Kolumbii, Chile ¹¹⁻¹⁵. Niektóre z niedawnych doniesień sugerowały rosnącą w czasie zapadalność i chorobowość MG, głównie LOMG ¹⁶⁻²⁵.

Aktualnie, większość badań dotyczących leczenia MG opiera się na szpitalnych rejestrach lub predefiniowanych populacjach pacjentów, np. wyłącznie chorych z objawami uogólnionymi,

co powoduje tendencję do przeszacowania liczby chorych z MG o ciężkim przebiegu, którzy zwykle stanowią znaczącą część populacji w ośrodkach o wysokiej referencyjności prowadzących rejestry. Dotychczas powstały dwa badania dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z MG opierające się na rejestrach pirydostygminowych^{26,27}.

Epidemiologia i leczenie MG nie były dotychczas badane w populacji polskiej. Fakt, że w Polsce ubezpieczenie zdrowotne zapewniane jest przez jedynego ubezpieczyciela niemal całej populacji kraju pozwolił na badanie epidemiologii, analizę trendów zapadalności, chorobowości a także leczenia w czasie. Zastosowane kryteria (minimum jedno świadczenie z rozpoznaniem MG i minimum 2 recepty na pirydostygminę lub ambenonium) redukują ryzyko włączenia chorych z podejrzeniem MG, którym wystawiono receptę na inhibitory acetylocholinesterazy, a u których dalsza obserwacja w kierunku MG okazała się negatywna.

Przyjęta metodyka powoduje pewne ograniczenia niniejszej pracy. Istnieje niewielkie ryzyko włączenia do badania pacjentów z wrodzonymi zespołami miastenicznymi (WZM), szczególnie w najmłodszej grupie wiekowej, jednak z uwagi na ultraradkie występowanie WZM, wpływ tego zjawiska powinien być marginalny. Publikowane dane epidemiologiczne dotyczą jedynie pacjentów z objawową MG, tj. takich, którzy wymagają włączenia leczenia objawowego, stąd ogólna liczba chorych z MG uwzględniająca osoby w remisji (nie wymagające farmakoterapii) może być większa niż przedstawiona w pracy. W analizie brak jest danych dotyczących statusu serologicznego pacjentów. Przyjęta metodyka może powodować niedoszacowanie liczby pacjentów z MG z powodu niewłączenia chorych, którzy do końca okresu obserwacji otrzymali tylko jedną receptę na pirydostygminę lub ambenonium, zmarli krótko po postawieniu diagnozy, lub kontynuowali leczenie wyłącznie w sektorze prywatnym ochrony zdrowia i korzystali z recept bez refundacji NFZ.

Uzasadnienie połączenia wybranych publikacji w jeden cykl

Niniejszy cykl publikacji wykorzystując jednolitą metodykę w sposób kompleksowy opisuje populację pacjentów z objawową MG w Polsce. Obie publikacje wykorzystują tę samą, zidentyfikowaną na podstawie opisanych poniżej jednolitych kryteriów włączenia populację pacjentów z objawową MG w okresie od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2018. W pierwszej publikacji identyfikuję chorych z objawową MG i badam epidemiologię MG w populacji polskiej; druga publikacja stanowi kontynuację badań. W zidentyfikowanej poprzednio populacji analizuję stosowanie leków immunosupresyjnych, leczenie szpitalne, ze szczególnym

uwzględnieniem wysokokosztowych metod leczenia (IVIg, PE) stosowanych w stanach znacznego pogorszenia lub w przełomie miastenicznym (MC), czasu hospitalizacji, pobytów w OIT, charakterystyki chorych wymagających częstych hospitalizacji i leczenia IVIg i PE, oceniam liczbę chorych w MC i śmiertelność chorych z MG, w tym śmiertelności w OIT.

Osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy

Ukończyłam studia na kierunku lekarskim w trybie stacjonarnym na I Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z wynikiem bardzo dobrym. Z Kliniką Neurologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego jestem związana od 2013r., kiedy rozpoczęłam szkolenie specjalizacyjne w ramach rezydentury. W listopadzie 2021r. złożyłam Państwowy Egzamin Specjalizacyjny w dziedzinie Neurologii, a obecnie pracuję na stanowisku starszego asystenta w Klinice Neurologii UCK WUM.

W czasie szkolenia specjalizacyjnego uczestniczyłam w kilku projektach naukowych związanych z MG, która stanowi główne pole moich zainteresowań naukowych i klinicznych, a które zaowocowały publikacjami w pismach krajowych i zagranicznych o zbiorczym IF 16,288, MNISW 513. Od 2019r. uczestniczę także w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 prowadzonych w Klinice Neurologii u pacjentów z MG.

W czasie rezydentury szkoliłam się w USG Doppler tętnic szyjnych i przezczaszkowym oraz rozpoczęłam szkolenie w zakresie elektromiografii.

W początkowych latach specjalizacji uczestniczyłam w projekcie naukowym dotyczącym diagnostyki obrazowej w ostrej fazie udaru we współpracy z Politechniką Warszawską. Współpraca ta zaowocowała moim współautorstwem w pracy oryginalnej dotyczącej przestrzennych obszarów mózgu w tomografii komputerowej do lokalizacji udaru niedokrwienego we wczesnej jego fazie oraz współautorstwem w licznych doniesieniach zjazdowych i rozdziałach monografii.

Ponadto, byłam aktywnym uczestnikiem licznych konferencji i zjazdów naukowych, co zaowocowało zdobyciem wyróżnienia za najlepsze doniesienie naukowe prezentowane podczas sesji plakatowej w kategorii Choroby Naczyniowe układu nerwowego (Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, 2017), wyróżnienia za najlepszą prezentację plakatową (Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, 2014) oraz trzykrotnie stypendium dla Młodych Neurologów Europejskiej Akademii Neurologii (2016, 2020, 2021), jak również

publikacjami naukowymi.

Jestem autorką 4 prac oryginalnych dotyczących MG, z czego dwie stanowią przedmiot niniejszej pracy doktorskiej, a kolejne dwie dotyczą badania poziomów cytokin w MG– czynnika aktywującego przeżycie i różnicowanie limfocytów B oraz IL-15 w populacji chorych z naszego ośrodka. Jestem współautorką pracy oryginalnej dotyczącej jakości życia pacjentów z MG oraz pracy poglądowej na temat leczenia MG w stanach nagłych, a także licznych doniesień zjazdowych (ustnych i plakatowych) na zjazdach krajowych i zagranicznych.

Od początku pracy w Klinice jestem związana w zakresie współpracy naukowej z moim Promotorem, Panią Profesor dr hab. n. med. Anną Kosterą-Pruszczyk oraz Promotorem Pomocniczym, Doktorem n.med. Piotrem Szczudlikiem. W zespole tym powstały wszystkie wymienione prace dotyczące MG.

Założenia i cel pracy

Opieka zdrowotna w Polsce realizowana jest w ramach utworzonego w 2004 roku systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych o nazwie Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), który obejmuje prawie całą populację. NFZ to obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne dla wszystkich zatrudnionych obywateli Polski, zarejestrowanych bezrobotnych, wszystkich nieletnich bez względu na status zawodowy rodziców oraz wszystkich emerytów. Świadczenia zdrowotne kodowane są diagnozami zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). Krajowa baza danych recept gromadzi informacje o wszystkich refundowanych receptach.

Bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium w okresie badania były refundowane w Polsce tylko we wskazaniu MG (G70). Wykorzystując bazę NFZ, zidentyfikowaliśmy wszystkie recepty na bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium przepisane w okresie od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2018. Jako kryteria włączenia przyjęliśmy: co najmniej 1 świadczenie medyczne kodowane w ICD-10 jako MG (G70) oraz co najmniej 2 recepty na pirydostygminę lub ambenonium w ciągu 2 następujących po sobie lat.

Celem pracy były:

- (1) ocena zapadalności i chorobowości MG w populacji polskiej, jak również ich rozkładu względem płci i wieku,
- (2) ocena trendów zapadalności i chorobowości w czasie, w tym weryfikacja tezy o rosnącej zapadalności i chorobowości MG,
- (3) ocena ilości pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego, leczenia IVIG lub PE, hospitalizacji z powodu MG,
- (4) pośrednia ocena obciążenia systemu ochrony zdrowia MG na podstawie liczby hospitalizacji, ich długości, konieczności wysokospecjalistycznego leczenia w tym IVIG, PE, pobytów w OIT,
- (5) ocena liczby pacjentów z przełomem miastenicznym,
- (6) ocena śmiertelności, w tym również śmiertelności pacjentów w przełomie miastenicznym.

Kopie opublikowanych prac

1. Sobieszczuk, Ewa, Napiórkowski, Łukasz, Szczudlik, Piotr, Kostera-Pruszczyk, Anna. (2021). Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 55. 1-8. 10.1159/000512973.
2. Sobieszczuk, Ewa, Napiórkowski, Łukasz, Szczudlik, Piotr, Kostera-Pruszczyk, Anna. (2022). Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurologica Scandinavica*. 10.1111/ane.13576.

Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study

Ewa Sobieszczuk^a Łukasz Napiórkowski^b Piotr Szczudlik^a
Anna Kostera-Pruszczyk^a

^aDepartment of Neurology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^bDepartment of Analyses and Innovation, National Health Fund, Warsaw, Poland

Keywords

Myasthenia gravis · Pyridostigmine prescriptions ·
Ambenonium prescriptions · Symptomatic treatment ·
Epidemiology

Abstract

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disorder of the neuromuscular junction. MG epidemiology has not been studied in Poland in a nationwide study before. **Methods:** Our epidemiological data were drawn from the National Health Fund (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) database; an MG patient was defined as a person who received at least once medical service coded in ICD-10 as MG (G70) and at least 2 reimbursed prescriptions for pyridostigmine bromide (Mestinon[®]) or ambenonium chloride (Mytelase[®]) in 2 consecutive years. **Results:** On 1st of January 2019, 8,702 patients with MG were receiving symptomatic treatment (female:male ratio: 1.65:1). MG incidence was 2.36/100,000. The mean age of incident cases in 2018 was 61.37 years, 59.17 years for women and 64.12 years for men. Incidence of early-onset MG (<50 years) was 0.80/100,000 and 4.98/100,000 for late-onset MG (LOMG), with male predominance in LOMG. Prevalence was 22.65/100,000. In women,

there was a constant increase in prevalence of symptomatic MG from the first decade of life up to 80–89 years. In men, an increase in prevalence appeared in the 6th decade. The highest prevalence was observed in the age group of 80–89 years: 59.65/100,000 in women and 96.25/100,000 in men. **Conclusions:** Our findings provide information on epidemiology of MG in Poland and can serve as a tool to evaluate healthcare resources needed for MG patients.

© 2021 S. Karger AG, Basel

Introduction

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction causing skeletal muscle weakness and fatigability. In >90% of the patients, antibodies against acetylcholine receptors or anti-MuSK are detectable and lead to neuromuscular transmission defect [1, 2]. Treatment of MG with acetylcholinesterase inhibitors, pyridostigmine bromide or ambenonium chloride, is recommended in symptomatic MG [3, 4].

MG is a chronic, often severe disease. Some patients require lifelong treatment including immunosuppression, multiple hospitalizations, and specialist care. There-

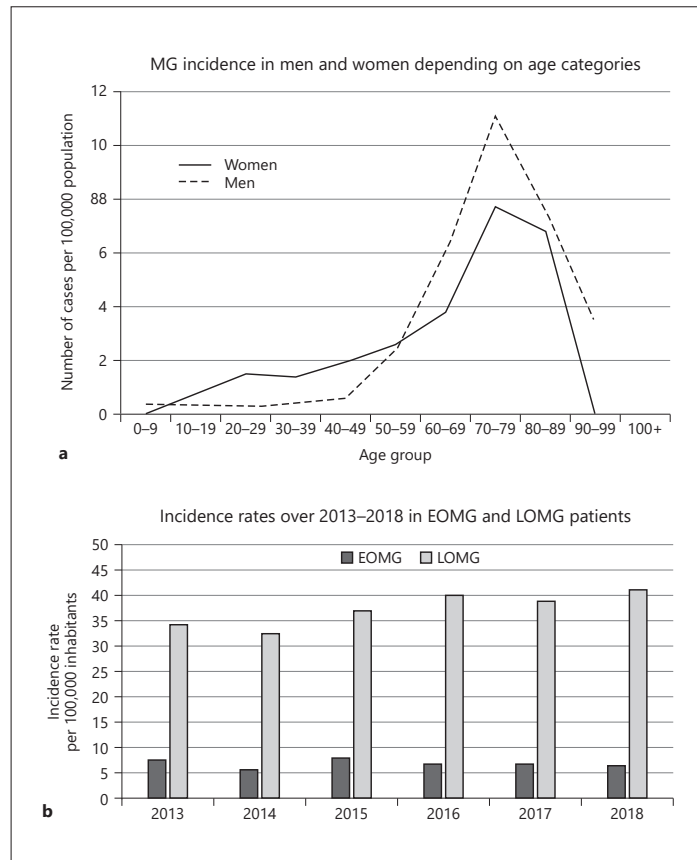


Fig. 1. a MG incidence in men and women depending on age categories. **b** Incidence rates over 2013–2018 in EOMG and LOMG patients. MG, myasthenia gravis; EOMG, early-onset myasthenia gravis; LOMG, late-onset myasthenia gravis.

fore, epidemiological data are crucial for estimating resources needed for MG patients.

Various methods were employed to study MG prevalence and incidence, including regional studies in well-defined populations [5]. Use of healthcare-based prescription registries of pyridostigmine was proposed as an epidemiological tool in MG [6]. Our study aimed to evaluate incidence and prevalence of MG in Poland.

Materials and Methods

Healthcare in Poland is delivered through a publicly funded healthcare system called the National Health Fund (NFZ) established in 2004, which covers almost the complete population. NFZ is a mandatory health insurance for all employed citizens of Po-

land, registered unemployed, all minors, irrespective of employment status of the parents, and all retired citizens. Healthcare services are coded with diagnoses according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). The national prescription database collects information on all reimbursed prescriptions. Pyridostigmine and ambenonium are reimbursed in Poland for MG only. Therefore, we have used the NFZ database to retrieve data of all prescriptions for pyridostigmine and ambenonium dispensed between 1st of January 2012 and 31st of December 2018. Our inclusion criteria were at least 1 medical service coded in ICD-10 as MG (G70) and at least 2 prescriptions for pyridostigmine or ambenonium in 2 consecutive years. We have analyzed prevalence and incidence of MG patients.

January 1, 2019, was selected for the prevalence day. Prevalence and incidence rates were calculated per 100,000 inhabitants. We have assessed and compared incidence rates for 2013–2018. Incidence of patients with MG was defined as new users of pyridostig-

Table 1. Age- and sex-specific incidence of symptomatic MG in 2018

Age group, years	Women			Men			Total
	population	cases (n = 504)	rates (95% CI)	population	cases (n = 401)	rates (95% CI)	rates (95% CI)
0–9	1,907,532	1	0.05 (0.05–0.16)	2,014,892	7	0.35 (0.09–0.6)	0.20 (0.06–0.35)
10–19	1,836,446	15	0.82 (0.4–1.23)	1,931,365	6	0.31 (0.06–0.56)	0.56 (0.32–0.8)
20–29	2,310,654	35	1.51 (1.01–2.02)	2,402,041	6	0.25 (0.05–0.45)	0.87 (0.6–1.14)
30–39	3,076,900	43	1.40 (0.98–1.82)	3,157,902	12	0.38 (0.16–0.59)	0.88 (0.65–1.12)
40–49	2,723,020	52	1.91 (1.39–2.43)	2,758,574	16	0.58 (0.3–0.86)	1.24 (0.95–1.54)
50–59	2,437,894	63	2.58 (1.95–3.22)	2,345,535	55	2.34 (1.73–2.96)	2.47 (2.02–2.91)
60–69	2,808,500	107	3.81 (3.09–4.53)	2,380,469	141	5.92 (4.95–6.9)	4.78 (4.18–5.37)
70–79	1,579,232	122	7.73 (6.35–9.1)	1,074,447	121	11.26 (9.26–13.27)	9.16 (8.01–10.31)
80–89	958,848	66	6.88 (5.22–8.54)	456,088	35	7.67 (5.13–10.22)	7.14 (5.75–8.53)
≥90	186,190	0	0.00 (0-0)	59,517	2	3.36 (1.3–8.02)	0.81 (–0.31–1.94)
Total	19,825,216	504	2.54	18,580,830	401	2.16	2.36 (2.2–2.51)

Rates per 100,000 inhabitants. MG, myasthenia gravis.

Table 2. Sex-specific incidence of symptomatic MG in 2013–2018

Year	Women			Men			Total
	population	cases (n = 504)	rates (95% CI)	population	cases (n = 401)	rates (95% CI)	rates (95% CI)
2013	19,866,124	445	2.24 (95% CI: 2.03–2.45)	18,629,535	348	1.87 (95% CI: 1.67–2.06)	2.06 (95% CI: 1.92–2.2)
2014	19,858,793	390	1.96 (95% CI: 1.77–2.16)	18,619,809	332	1.78 (95% CI: 1.59–1.97)	1.88 (95% CI: 1.74–2.01)
2015	19,839,248	504	2.54 (95% CI: 2.32–2.76)	18,597,991	363	1.95 (95% CI: 1.75–2.15)	2.26 (95% CI: 2.11–2.41)
2016	19,839,826	491	2.47 (95% CI: 2.26–2.69)	18,593,166	398	2.14 (95% CI: 1.93–2.35)	2.31 (95% CI: 2.16–2.47)
2017	19,840,383	475	2.39 (95% CI: 2.18–2.61)	18,593,175	401	2.16 (95% CI: 1.95–2.37)	2.28 (95% CI: 2.13–2.43)
2018	19,829,262	504	2.54 (95% CI: 2.32–2.76)	18,581,886	401	2.16 (95% CI: 1.95–2.37)	2.36 (95% CI: 2.2–2.51)

Rates per 100 000 inhabitants. MG, myasthenia gravis.

mine or ambenonium for the first time in the particular year (t), not recorded during the previous year ($t - 1$). If an individual fulfilled the criteria once in the past (t), even when there was a temporary (>1 year) gap in prescription for pyridostigmine or ambenonium afterwards, then the person was taken into incidence calculations only in the (t) period.

Early-onset MG (EOMG) was defined as first symptoms before the age of 50 and late-onset MG (LOMG) at or after the age of 50 years. Background variables were compared using crosstables with the Pearson χ^2 test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) were calculated assuming Poisson's distribution. The statistical analyses were performed in R ver. 3.6.2.

Results

Incidence

In 2018, there were 905 new users of pyridostigmine or ambenonium resulting on January 1, 2019, in the incidence of 2.36/100,000 inhabitants (95% CI: 2.20–2.51), 2.54 for women (95% CI: 2.32–2.76) and 2.16 for men (95% CI: 1.95–2.37). Figure 1a shows low incidence rates for men until the age of 50 years and women until 60 years (with a small peak in women between 20 and 29 years) and a sharp increase of incidence for both sexes after the age of 60 years.

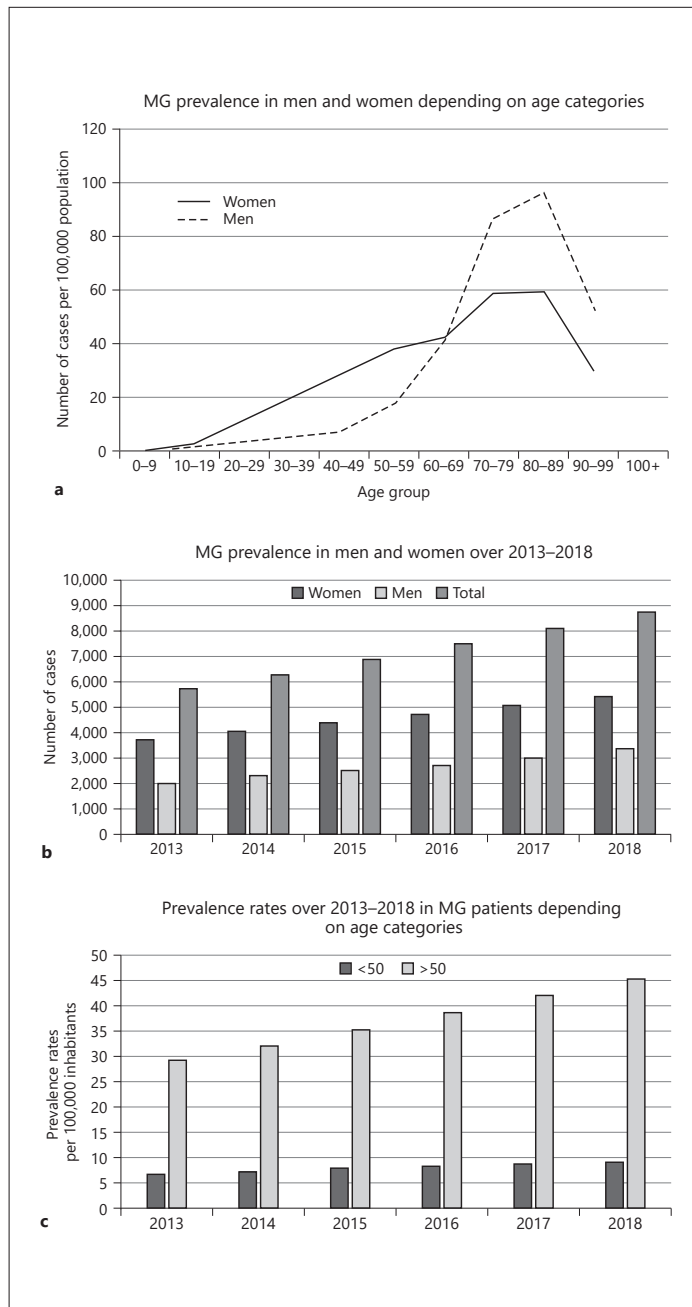


Fig. 2. a MG prevalence in men and women depending on age categories. **b** MG prevalence in men and women over 2013–2018. **c** PRs over 2013–2018 in MG patients depending on age categories. MG, myasthenia gravis; PR, prevalence rate.

Table 3. Age- and sex-specific prevalence of symptomatic MG in 2018

Age group, years	Women			Men			Total
	Population	cases (n = 5,414)	rates (95% CI)	population	cases (n = 3,288)	rates (95% CI)	rates (95% CI)
0–9	1,907,532	6	0.31 (0.06–0.57)	2,014,892	11	0.55 (0.22–0.87)	0.43 (0.23–0.64)
10–19	1,836,446	52	2.83 (2.06–3.6)	1,931,365	27	1.40 (0.87–1.93)	2.10 (1.63–2.56)
20–29	2,310,654	281	12.16 (10.74–13.58)	2,402,041	71	2.96 (2.27–3.64)	7.47 (6.69–8.25)
30–39	3,076,900	616	20.02 (18.44–21.6)	3,157,902	169	5.35 (4.54–6.16)	12.59 (11.71–13.47)
40–49	2,723,020	780	28.64 (26.63–30.65)	2,758,574	209	7.58 (6.55–8.6)	18.04 (16.92–19.17)
50–59	2,437,894	935	38.35 (35.89–40.81)	2,345,535	418	17.82 (16.11–19.53)	28.29 (26.78–29.79)
60–69	2,808,500	1,188	42.30 (39.9–44.71)	2,380,469	974	40.92 (38.35–43.49)	41.67 (39.91–43.42)
70–79	1,579,232	927	58.70 (54.92–62.48)	1,074,447	939	87.39 (81.81–92.98)	70.32 (67.05–75.85)
80–89	958,848	572	59.65 (54.77–64.54)	456,088	439	96.25 (87.25–105.25)	71.45 (67.05–75.85)
≥90	186,190	57	30.61 (22.67–38.56)	59,517	31	52.09 (33.76–70.42)	35.82 (28.33–43.3)
Total	19,825,216	5,414	27.30	18,580,830	3,288	17.69	22.65 (22.18–23.13)

Rates per 100,000 inhabitants in every decade of life. MG, myasthenia gravis.

Table 4. Sex-specific prevalence of symptomatic MG in 2013–2018

Year	Women			Men			Total		
	population	cases (n = 5,415)	rates (95% CI)	population	cases (n = 3,288)	rates (95% CI)	population	cases (n = 8,702)	rates (95% CI)
2013	19,866,124	3,728	18.77 (95% CI: 18.16–19.37)	18,629,535	2,044	10.97 (95% CI: 10.5–11.45)	38,495,659	5,772	14.99 (95% CI: 14.61–15.38)
2014	19,858,793	4,018	20.23 (95% CI: 19.61–20.86)	18,619,809	2,267	12.18 (95% CI: 11.67–12.68)	38,478,602	6,285	16.33 (95% CI: 15.93–16.74)
2015	19,839,248	4,398	22.17 (95% CI: 21.51–22.82)	18,597,991	2,503	13.46 (95% CI: 12.93–13.99)	38,437,239	6,901	17.95 (95% CI: 17.53–18.38)
2016	19,839,826	4,754	23.96 (95% CI: 23.28–24.64)	18,593,166	2,765	14.87 (95% CI: 14.32–15.43)	38,432,992	7,519	19.56 (95% CI: 19.12–20.01)
2017	19,840,383	5,073	25.57 (95% CI: 24.87–26.27)	18,593,175	3,034	16.32 (95% CI: 15.74–16.9)	38,433,558	8,107	21.09 (95% CI: 20.63–21.55)
2018	19,829,262	5,414	27.3 (95% CI: 26.58–28.03)	18,581,886	3,288	17.69 (95% CI: 17.09–18.3)	38,411,148	8,702	22.65 (95% CI: 22.18–23.13)

Rates per 100,000 inhabitants. MG, myasthenia gravis.

The sex- and age-specific incidence is presented in Table 1. The mean age of incident case for 2018 was 61.37 years (95% CI: 60.21–62.52), 59.17 for women (95% CI: 57.5–60.85) and 64.12 for men (95% CI: 62.63–65.62), $p < 0.001$. In EOMG, the incidence ratio was 0.80/100,000, while in LOMG, it was 4.98/100,000, $p < 0.001$. In EOMG, the incidence ratio was 1.23 (95% CI: 1.03–1.43) for women and 0.38 (95% CI: 0.27–0.49) for men ($p = <0.001$), with female:male (F:M) ratio 3.1:1. In LOMG, incidence was 4.49 (95% CI: 4.02–4.95) for women and 5.60 (95% CI: 5.02–6.19) for men ($p < 0.005$), with F:M ratio 1:1.01.

We have assessed sex-specific incidence rates for 2013–2018 (shown in Table 2). A slow increase of overall incidence was recorded over the period of 2013–2018 and was attributed to the increasing incidence of LOMG (shown in Fig. 1b).

Prevalence

On January 1, 2019, there were 8,702 patients with MG (5,414 women and 3,288 men), with F:M ratio 1.65:1.

Prevalence ratio was 22.65 per 100,000 inhabitants (95% CI: 22.18–23.13), 27.30 for women (95% CI: 26.56–28.03) and 17.69 for men (95% CI: 17.09–18.30), $p < 0.001$. The mean age of all MG patients was 61.05 years (95% CI: 60.70–61.41), 58.54 years for women (95% CI: 58.08–59.01) and 65.13 years for men (95% CI: 64.62–65.64), $p < 0.001$. The point prevalence in the group <50 years was 9.21 patients per 100,000 inhabitants (95% CI: 8.83–9.60), while in the group ≥50, it rose to 45.36 per 100,000 inhabitants (95% CI: 44.24–46.44). In women <50 years, point prevalence was >3 times than in men (14.64/100,000 in women and 3.97/100,000 in men), $p < 0.001$, while since the age of 50 years, the ratios were similar (46.16/100,000 in women and 44.35/100,000 in men), with no significant difference. The peak prevalence of 71.45 cases per 100,000 was observed in the 80- to 89-year-old patients (59.65/100,000 in women and 96.25/100,000 in men) (shown in Fig. 2a).

The sex- and age-specific prevalence is presented in Table 3. We have assessed sex-specific prevalence rates

(PRs) for 2013–2018 (shown in Table 4). During the 2013–2018 period, there was a discernible growth in MG prevalence, both in women and men (shown in Fig. 2b). An increase of prevalence of MG was noted in patients ≥ 50 years (shown in Fig. 2c).

Discussion

This is a first epidemiological study on MG in Poland, based on healthcare database, covering over 38 million people.

Incidence

The incidence rate of symptomatic MG of 2.36/100,000 inhabitants is comparable to the Australian pyridostigmine registry-based study [7] and within the range of several epidemiological studies using other case collection methods [5, 8–12] (see online suppl. Table 1; for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000512973), though it is higher than that reported in most studies using pyridostigmine registries (online suppl. Table 2) [6, 13, 14]. The highest incidence rate so far was 3.0/100,000 and was reported by MacDonald et al. [8] in UK in 2000 who included all, not only symptomatic MG patients. High incidence rate in our study may result from covering almost the entire population of Poland by the NFZ database, including juvenile MG. Also, assuming an increasing incidence of MG, especially in older age groups, our results may reflect this phenomenon, as most pyridostigmine registry-based studies were reported 5–10 years ago [6, 13, 14].

Sex- and age-incidence distribution was comparable to the previously reported studies [6, 7, 14–18], with 2 peaks in women (20–29 and 70–79) and sharp increase in men after the age of 50. After the age of 60, incidence rates in men overbalanced those in women, and it did not change over the period of 2013–2018.

Similar to the previous studies [9, 10, 12, 16, 19–23], we have observed an increasing incidence of symptomatic MG in LOMG. Carr et al. [24] in a systematic review of population-based epidemiological studies in MG in the period 1950–2007 reported 3% increase of IR per year with significant increase after inputting AChRAb assays, with IR within 0.17–2.13/100,000. There is only 1 study questioning the increase in LOMG [13], but due to setting age limit defining LOMG lower than in most studies (40+), the results are difficult to be compared with others. It is possible that increase in MG incidence is due to not only the aging of the population but also better access to diagnosis and specialized care.

Prevalence

We report the PR of symptomatic MG of 22.65 per 100,000. It is higher than that in previous studies using pyridostigmine databases, with PR ranging from 8.36 to 13.1 per 100,000 [6, 7, 14, 25, 26], but within the range of those reported in the epidemiological MG studies using other case collection methods (between 7.7 and 32.0 per 100,000) [5, 11, 15, 17, 18, 23, 27–30]. It may reflect a trend towards higher PRs, noted in most recent studies. According to the most recent MG epidemiological review by Hehir and Silvestri [31], prevalence is estimated between 10 and 20 cases per 100,000 population, and this rate is predicted to increase over time due to improved treatment and survival. The highest PR to date was reported by Breiner et al. [32] in a Canadian study based on electronic medical records and reached 40/100,000 population. The closest to our PR was reported by Martinka et al. [23] in a Slovakian study and amounted 24.75/100,000. PRs reported in the literature are summarized in online suppl. Tables 1 and 2. Thanks to including patients treated with one of the 2 symptomatic drugs (amibenonium and pyridostigmine), not pyridostigmine only, in our study, we have possibly identified larger proportion of symptomatic MG patients. Furthermore, potential reasons for discrepancies in PR values may be different sizes of the probes, different methodology, inclusion of adults only in the great majority of studies, or different time frames of the study with a trend to higher PR in more recent studies.

Age- and sex-prevalence distribution was comparable to the previously described studies [6, 7, 31]. We have observed a small peak in young women, and after the age of 60–69 years, men overbalanced women to reach peak prevalence at 80–89 years in both sexes.

It is generally agreed that diagnosis of MG in the elderly may be challenging, with some cases mistaken for or masked by more common conditions such as stroke, general frailty, or symptoms of fatigue and weakness in nonneurological conditions such as heart failure and anemia [15, 16]. In earlier reports, peak prevalence was seen after 70–79 years [6, 16]. In our study, the peak prevalence was noticed in the age group of 80–89 years which is at least a decade later than in most other studies [14, 17, 33] (though Gattellari et al. [7] reported a PR peak between 74 and 84 years, declining thereafter), reflecting aging of our population.

Our results demonstrate an increasing prevalence of MG in Poland, which is consistent with the reports from other countries [10, 12, 16, 19, 20, 27, 34]. In our report, the clear majority of patients were older than 60 years

(58.9%), and 34.1% of patients were >70 years old, in accordance with data reported by Andersen et al. [6], respectively, 59 and 38%. Sex distribution is comparable to the previous studies with over 3 times more females than males in the younger than 50 years group and nearly equal female to male ratio in the older group [6, 7, 18].

Strengths and Limits

Our study covers a large population, over 38 million citizens. Obligatory nature of national health insurance in the country, as well as free access to the healthcare system, allows a comprehensive analysis. Possibility to assess the period of 6 years allowed us to analyze some trends in MG prevalence and incidence.

We acknowledge some limitations of the study: there is a small risk that some of the patients had in fact congenital myasthenic syndrome, especially in the youngest MG group. Rarity of congenital myasthenic syndrome should have only marginal influence on the final results. Some patients may use both public and private healthcare services, yet they are eligible for reimbursed pyridostigmine or ambenonium prescriptions, so they should be seen by the NFZ database. Also, NFZ databases lack information about serological status of patients, and therefore the analysis considering antibody status is impossible to conduct.

Another potential reason of minor underestimation is the fact that by using criteria of at least 2 reimbursed pyridostigmine prescription, we may miss incident cases receiving a first prescription towards the end of the study period, patients who died soon after diagnosis, or those who did not receive a second prescription because of drug intolerance or a lack of therapeutic benefit.

In conclusion, MG is a chronic and a potentially life-threatening disease. Increasing number of incident cases

of LOMG and increasing prevalence of MG in aging population should be addressed by the healthcare system and reveal the need for more specialized human resources.

Acknowledgements

Department of Neurology is a member of European Reference Network of Rare Diseases: EURO-NMD. We thank the National Health Fund for providing data.

Statement of Ethics

Individual informed consent as well as ethical approval for a register-linkage study was not required.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

Funding Sources

The authors declare no funding sources.

Author Contributions

E.S.: primary author, study design, manuscript writing, and data analysis; Ł.N.: data collection, statistical analysis, and critical manuscript review; P.S.: data analysis and critical manuscript review; A.K.P.: study design, data analysis and interpretation, and critical manuscript review. All authors have made substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved it for publication.

References

- 1 Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976 Nov;26(11):1054–9.
- 2 Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001 Mar;7(3):365–8.
- 3 Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:847393.
- 4 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 Jul 26;87(4):419–25.
- 5 Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord*. 2016 Jan;26(1):41–6.
- 6 Andersen JB, Engeland A, Owe JF, Gilhus NE. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol*. 2010 Dec;17(12):1445–50.
- 7 Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of myasthenia gravis in Australia. *Eur J Neurol*. 2012 Nov;19(11):1413–20.
- 8 MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000 Apr;123(Pt 4):665–76.
- 9 Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummery A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):1024–6.
- 10 Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, Cesnik E, Piccolo L, Volpato S, et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol*. 2010 Dec;257(12):2015–9.

- 11 Lai CH, Tseng HF. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2010; 35(1):66–71.
- 12 Maddison P, Ambrose PA, Sadalage G, Vincent A. A prospective study of the incidence of myasthenia gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology*. 2019;53(1–2):93–9.
- 13 Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009. *Eur J Neurol*. 2013 Feb; 20(2):309–14.
- 14 Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016 Sep; 54(3):413–21.
- 15 Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Dec;74(12):1638–43.
- 16 Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM, Survey UKMG. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1105–8.
- 17 Lavrnjc D, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Peric S, Nikolic A, et al. Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979–2008. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3): 190–4.
- 18 Zieda A, Ravina K, Glazere I, Pelcere L, Naudina MS, Liepina L, et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *Eur J Neurol*. 2018 Mar;25(3):519–26.
- 19 Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol*. 1991 Jul;48(7):733–9.
- 20 Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, Kondo K, Mitsui T, Matsumoto T, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10): 1168–71.
- 21 Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011 Apr 26; 76(17):1526–8.
- 22 Alkhawajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve*. 2013 Nov;48(5):705–10.
- 23 Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia in the years 1977–2015. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3–4):153–9.
- 24 Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McCornville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46.
- 25 Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, Gaviria-Mendoza A, Augusto Mejía-Vélez C. Prescription profile of pyridostigmine use in a population of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017 Dec;56(6):1041–6.
- 26 Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand*. 2018 Oct; 138(4):338–43.
- 27 Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(4):282–7.
- 28 Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve*. 2012 Jun;45(6):815–9.
- 29 Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, Cioccale R, Ferretti VV, Fratti C, et al. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology*. 2012;38(2):100–5.
- 30 Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):304–13.
- 31 Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):253–60.
- 32 Breiner A, Young J, Green D, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. *Neuroepidemiology*. 2015; 44(2):108–13.
- 33 Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Sep; 71(3):352–6.
- 34 Aragones JM, Altimiras J, Roura P, Alonso F, Bufill E, Munmany A, et al. Prevalence of myasthenia gravis in the Catalan county of Osona. *Neurologia*. 2017 Jan–Feb;32(1):1–5.

Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort

Ewa Sobieszczuk¹ | Łukasz Napiórkowski² | Piotr Szczudlik¹ |
Anna Kostera-Pruszczyk¹

¹Department of Analyses and Innovation,
National Health Fund, Warsaw, Poland

²Department of Neurology, ERN EURO-
NMD, Medical University of Warsaw,
Warsaw, Poland

Correspondence

Anna Kostera-Pruszczyk, Department of
Neurology, Medical University of Warsaw,
Banacha 1a, 02-097, Warsaw, Poland.
Email: anna.kostera-pruszczyk@wum.
edu.pl

Funding information

The authors declare no funding sources

Abstract

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disorder of neuromuscular junction. MG healthcare burden has not been studied in Poland before.

Methods: Data were drawn from the National Health Fund database; MG patient was defined as a person who received at least once medical service with ICD-10 code MG (G70) and at least two reimbursed prescriptions for pyridostigmine bromide or ambenonium chloride in two consecutive years. We have analyzed treatment: immunosuppression, intravenous immunoglobulins (IVIg), plasma exchange (PE), the number and length of hospitalizations (LOS), intensive care unit (ICU) care, and deaths between 2013 and 2018.

Results: In 2018, there were 9012 MG patients (F:M 1.62:1), and 30.6% had early-onset MG (<50 years). 66.3% received symptomatic treatment only, 33.7%—glucocorticoids (CS) and/or other immunosuppressants (IS), 64.6%—CS only, 17.5%—azathioprine plus CS, 11%—azathioprine only, 4.6%—CS plus other IS (methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, or tacrolimus), and 2%—other IS only. In 2018, 42.3% of patients were hospitalized at least once (mean 2.05/year), 13.7% due to MG (1.47/year). In 2018, 1.63% patients received PE, 2.33% IVIg. In 2013–2018, 2.7%–3.2% of MG patients required hospitalization in ICU. ICU mean LOS 2013–2018 was 11.5–15.0 days/per patient/year. 2.1% of all MG patients had myasthenic crisis.

Mean age at death was 75.7 years for MG and 73.9 for general population ($p = .006$). All-cause mortality was higher for men (4.1%–5.1%) than for women (2.5%–3.1%), $p < .01$.

Conclusions: Our findings confirm significant healthcare burden of MG, comprising a tool to plan resources needed for MG patients.

KEYWORDS

hospitalization, immunoglobulins, immunosuppression, mortality, Myasthenia gravis

1 | INTRODUCTION

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of neuromuscular junction causing skeletal muscle weakness and fatigability. In more than 90% of patients, antibodies against acetylcholine receptors (AChR) or anti-MuSK are detectable and lead to neuromuscular transmission defect.^{1,2} Treatment of MG with acetylcholinesterase inhibitors (AChEI), pyridostigmine bromide or ambenonium chloride, is recommended in symptomatic MG.^{3,4}

Myasthenia gravis is a chronic, often severe disease. Some patients require long-term immunosuppression, multiple hospitalizations, or specialist care, including hospitalization in intensive care units (ICU). MG treatment in our country follows international guidelines. Currently, most of studies on MG are based on hospital registries or pre-defined cohorts of patients with possible bias toward more severe cases that are taken care of in large reference centers. The aim of our study was to assess treatment and severity of total population of MG patients based on insurance records. Such approach would help to estimate resources necessary for MG patients or their possible unmet needs.

2 | MATERIALS AND METHODS

As it was described elsewhere,⁵ health care in Poland is delivered through a publicly funded healthcare system called the National Health Fund (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) established in 2004, which covers population of all employed citizens of Poland, their unemployed spouse, if applicable, registered unemployed, all minors, irrespective of employment status of the parents, and all retired citizens. We have used NFZ database to retrieve data of all prescriptions for pyridostigmine and ambenonium dispensed between January 1, 2012, and December 31, 2018. The same period was analyzed previously for epidemiological data.⁵ Our inclusion criteria were as follows: at least one medical service coded in ICD-10 as myasthenia gravis (G70) and at least two prescriptions for pyridostigmine or ambenonium in two consecutive years. We have analyzed treatment: symptomatic (AChEI)/glucocorticoids only (CS)/other immunosuppressive drugs alone (IS) or in combination with CS, intravenous immunoglobulins (IVIg) or plasma exchange (PE), the length, number per year and other than MG causes of hospitalizations, ICU stays, and deaths. Additionally, we aimed to identify patients in myasthenic crisis (MC).

Currently, MG patient is eligible for reimbursed treatment with IVIg in our country if at least one of the following criteria is met:

1. Vital capacity (VC) lower or equal to 20 ml/kg of body weight;
2. Retention of CO₂ (pCO₂ higher than 45 mmHg);
3. Decline in O₂ saturation despite oxygen supplementation, SpO₂ lower than 93%;
4. Worsening of respiratory function requiring mechanical ventilation or worsening bulbar syndrome;
5. Ineffectiveness of CS treatment or contraindications for CS use;

6. Pre-surgery if severity of MG symptoms poses high risk of peri-procedural exacerbation;
7. Worsening in MG symptoms during pregnancy.

For the study purpose, severe MG patients were defined as those who needed more than two hospitalizations per year with MG as a discharge diagnosis.

Patient in myasthenic crisis (MC) was defined as the one hospitalized in ICU with the main diagnosis of MG (G70), respiratory failure (J95, J96), respiratory arrest (R09), or other respiratory disturbances (R06.8).

Death due to MC was defined as death during hospitalization in ICU, when MC criteria were fulfilled.

Early-onset myasthenia gravis (EOMG) was defined as first symptoms before the age of 50 and late-onset MG (LOMG) ≥ 50 years.

Hospitalizations due to MG were defined as hospitalizations of MG patients discharged with MG (G70) as the main diagnosis.

Length of stay (LOS) was assessed in days per patient.

All data were analyzed with respect to gender, age subgroups, and type of MG.

Background variables were compared using cross-tables with Pearson chi-squared test. Average LOS and mean age differences were compared using Student's *t*-test. In case, there were more than two means compared, and ANOVA followed by pairwise *t*-test with Bonferroni's adjustment was implemented. Statistical significance was defined as $p < .05$. Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) were calculated assuming a Poisson's distribution. The statistical analyses were performed in R ver. 3.6.1.

3 | RESULTS

In 2018, there were 9012 MG patients (F:M 1.62:1), and 30.6% had EOMG.

3.1 | Outpatient care

At the end of the study period, 33.7% of MG patients were treated with CS and/or other IS, with no difference between EOMG and LOMG patients (32.4% of EOMG and 34.3% of LOMG, $p = .09$) but with statistically significant difference between women and men (31.0% of F and 38.1% of M, $p < .001$). 66.3% have received symptomatic treatment with AChEI only. Of all patients receiving immunosuppressive therapy, 71.0% were treated with CS alone, 17.5%—azathioprine in combination with CS, 11%—azathioprine only, 4.6%—CS in combination with other IS (methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine or tacrolimus), and 2%—other IS only. Percentage of patients treated with individual medications by gender and type of MG is presented in Table 1.

The percentage of patients treated with IS drugs vs. patients on AChEI only by age categories is presented in Figure 1A, followed by

TABLE 1 Percentage of immunosuppressed patients treated with IS drugs in 2018

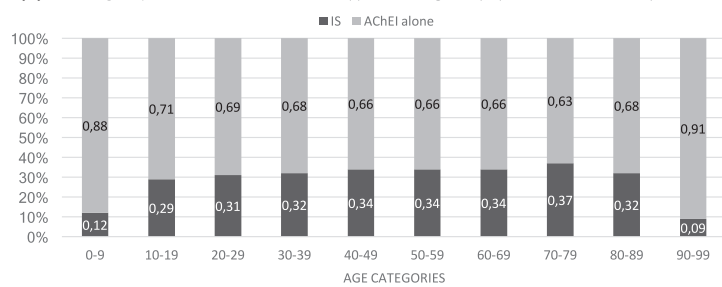
	Gender			Age of onset		
	Female N (%)	Male N (%)	<i>p</i>	EOMG N (%)	LOMG N (%)	<i>p</i>
Corticosteroids	1515 (88%)	1132 (87%)	.86	774 (86%)	1872 (87%)	.89
Azathioprine	487 (28%)	405 (31%)	.23	301 (34%)	591 (28%)	.02
Methotrexate	116 (7%)	32 (2%)	<.001	48 (5%)	100 (5%)	.5
Mycophenolate mofetil	22 (1%)	9 (1%)	.17	17 (2%)	14 (1%)	<.01
Cyclosporine	28 (2%)	12 (1%)	.13	25 (3%)	15 (1%)	<.01
Tacrolimus	3 (0.1%)	2 (0.1%)	1	2 (0.1%)	3 (0.1%)	.98

Abbreviations: EOMG, early-onset myasthenia gravis; LOMG, late-onset myasthenia gravis.

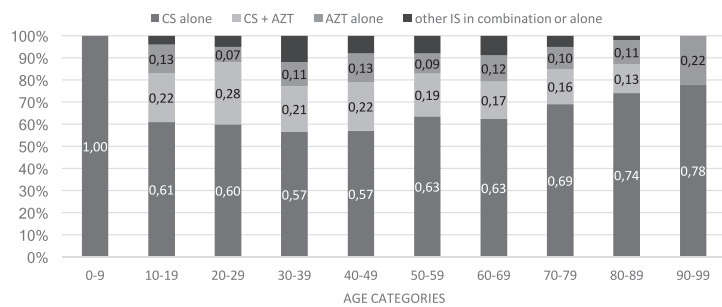
Bold values are indicating statistically significant differences.

FIGURE 1 (A) Percentage of patients treated with immunosuppressive drugs vs. symptomatic treatment only in 2018. (B) Percentage of patients treated with immunosuppressive drugs

(A) Percentage of patients treated with immunosuppressive drugs vs. symptomatic treatment only in 2018



(B) Percentage of patients treated with immunosuppressive drugs



the percentage of patients treated with specific IS depending on age categories presented in Figure 1B.

3.2 | Hospitalizations

In 2018, 42.3% of MG patients were hospitalized at least once but only 13.7% due to MG as the main discharge diagnosis. The mean number of hospitalizations was 2.05 per patient/year for all the diagnoses and 1.47 per patient/year for hospitalizations due to MG. Only 1.3% of MG patients were hospitalized >2 times in 2018 due to MG, and only eight patients (0.09%) required hospitalization 10 times or more per year. In the entire observation period, the percentage of severe MG patients ranged between 1.3% and 1.6% per year

($N = 92-119$). There was a small group of patients ($N = 8$) who required multiple (>10) hospitalizations—even more frequent than one per month; they required periodic infusions of IVIg or therapeutic PE.

Characteristics of MG patients depending on the number of hospitalizations due to MG are presented in Table 2.

Severe MG patients were significantly younger and were more often treated with CS or other IS than in two other analyzed subgroups (Table 2).

The mean LOS due to MG in 2018 was 8.34 +/- 10.0 days per person.

The mean LOS of MG patients in 2013-2018 for hospitalizations due to MG vs. due to all other diagnoses is presented in Figure 2A. Hospitalizations due to MG were longer than for other indications (respectively 8.92 days +/- 10.31 vs. 4.74 days +/- 7.77, $p < .01$).

Variables	Number of hospitalization per year			p
	0	1-2	>2	
Mean age	61.4	59.8	50.8	<.01 ^a
Female	4856 (62.5%)	645 (57.6%)	76 (63.9%)	.3
Symptomatic treatment only	5433 (69.9%)	522 (46.6%)	19 (16%)	<.01 ^a
CS Therapy	2004 (25.8%)	553 (49.4%)	89 (74.8%)	<.01 ^a
Other immunosuppressive drugs	826 (10.6%)	203 (18.1%)	51(42.9%)	<.01 ^a
LOMG	5377 (69.2%)	811 (72.4%)	63 (52.9%)	.14

TABLE 2 Characteristics of MG patients depending on the number of hospitalization due to MG

^aSignificant differences between each pair within groups "0 hospitalizations," "1-2 hospitalizations per year," ">2 hospitalizations per year". Bold values are indicating statistically significant differences.

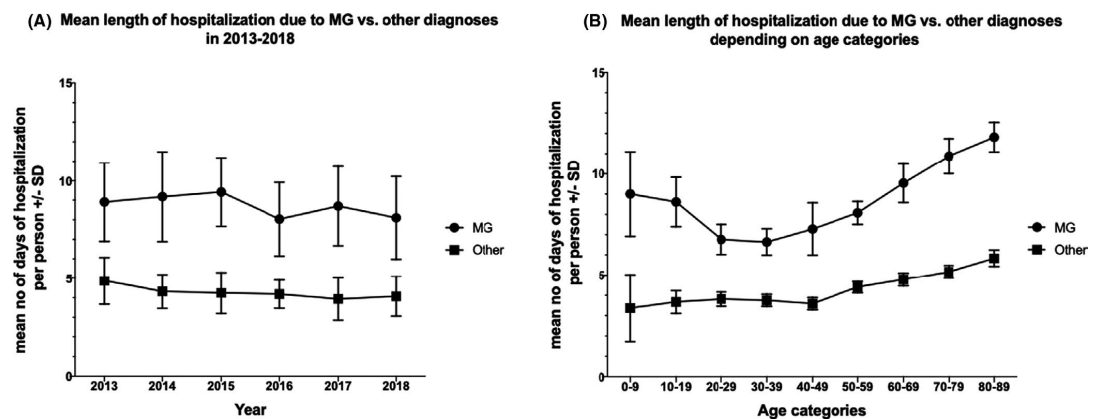


FIGURE 2 (A) Mean length of hospitalization due to MG vs. other diagnoses in 2013–2018. (B) Mean length of hospitalization due to MG vs. other diagnoses depending on age categories

Hospitalizations due to MC were longer in comparison with other hospitalizations due to MG (LOS, respectively, 21 +/- 21.9 days/person vs. 7.9 +/- 8 days/person per year, $p < .01$). Patients treated with PE were hospitalized longer than patients treated with IVIg during analyzed period, except 2015. Detailed data are presented in Table S1.

Children and adolescents with MG were hospitalized longer than young adults (respectively for 0–19 8.4 +/- 7.9 days vs. 6.6 +/- 6.0 days/person for 20–39 years old; $p < .01$; Figure 2B).

3.3 | Human immunoglobulin infusions and therapeutic plasma exchange in MG treatment

In 2018, 11.86% ($N = 147$) of patients hospitalized due to MG (or 1.63% of all MG patients) were treated with PE and 16.95% ($N = 210$, 2.33% of all MG patients) with IVIg. Overall 26.6% of MG patients hospitalized due to MG required IVIg or PE. MC criteria were met by 15.25% ($N = 189$) of all hospitalized due to MG (and 2.1% of all MG

patients). Detailed data of patients treated with PE, IVIg and classified as MC in 2013–2018 are presented in Table S2.

Percentage of patients treated with IVIg in the period 2013–2018 was significantly higher than treated with PE ($p < .01$).

26.6% of all patients hospitalized due to MG (and 3.66% of all MG patients, $N = 330$) required at least once IVIg infusion or therapeutic PE; 3.8% (and 0.5% of all MG patients, $N = 47$) required such therapy more than twice per year.

The characteristics of MG patients depending on the number of IVIg infusions or PE courses per year are presented in Table 3.

Within patients treated with PE, there was higher proportion of MCs than in IVIg group (44.2%, $N = 65$ vs. 11.4%, $N = 24$, $p < .01$).

3.4 | Intensive care

In 2013–2018, 2.7%–3.2% of all MG patients and 16.4%–21.2% of all patients hospitalized due to MG stayed in ICU. The mean LOS in ICU in 2013–2018 ranged between 11.5 and 15.0 days per patient per

year. 15.25% ($N = 189$) of all patients hospitalized due to MG (and 2.1% of all MG patients) had myasthenic crisis (MC).

In 2018, the mean LOS of patient with MC was 21.3 (+/- 26.45) days (including 12.37 (+/- 24.16) days in ICU) and was statistically significantly higher than mean LOS due to MG ($p < .001$).

The characteristics of MC patients in 2018 are presented in Table 4.

3.5 | Deaths

In the period of observation, mean age at death of patients with MG was not lower than in the general population. In 2018, mean age of death for MG patient was 75.7 years and was higher than for general population (73.9, $p = .006$). Overall, we recorded 310 deaths of MG patients in 2018 (3.4% of all MG patients, 2.9% for women, and 4.3% for men). During analyzed period (2013–2018), all-cause mortality for MG patients ranged between 3.1% and 3.5% per year and was higher for men (3.9%–4.8%) than for women (2.4%–3.0%; Table S3). For 2018, all-cause mortality rate was 0.81/100,000 population, 0.82/100,000 for women, and 0.79/100,000 for men.

All-cause mortality of MG patients in ICU in 2013–2018 ranged between 17.2% and 22.0% (min-max) and accounted for 3.0%–4.4% of all patients hospitalized due to MG. In-hospital mortality in MC ranged between 10.6% and 18.5% (min-max) per year and did not differ between women and men (overall for 2013–2018: 14.5% in F vs. 16.6% in M $p = .52$). Mean age of patients with MC at death was 73.63 +/- 9.94 (range 43–91) years for F and 72.84 +/- 8.73 (range 40–88) for M ($p = .62$).

4 | DISCUSSION

4.1 | Outpatient care

Previous nationwide studies reported percentage of patients ever treated with CS or other IS ranging from 42% to 90% for CS and 28.1%–43% for other IS, with the highest rates reported in voluntary,

patient-submitted database.^{6–10} In our previous hospital-based registry study,¹¹ the proportion of patients ever treated with CS was 57.2%, and 41.5% had no history of CS use. Within the current study, we have reported yearly percentage of patients treated with CS and other IS—a snapshot in a well-defined time-frame—difficult to compare with the studies using a different methodology. Some patients using CS/IS in the specific year would possibly require such therapy in the future, others possibly withdraw CS or IS due to remission, side effects, or ineffectiveness of therapy.

As expected, in the studies based on hospital registries¹¹ or including generalized MG patients only,¹⁰ the proportion of patients treated with CS and IS is higher, reflecting severity of the disease.¹² In our observation, 49.4% up to 74.8% of hospitalized patients have received CS and 18.1% up to 42.9%—other IS; the more hospitalizations per year, the higher CS and IS use was. Consistently, in Spanish cohort,¹⁰ all MGFA IVB and V patients were receiving CS and 46.15% of them were receiving other IS.

Also, studies on adult patients only⁸ or with greater proportion of older patients⁹ report higher percentage of CS and other IS use, in agreement with our observation of low percentage of CS use in children and the highest use of CS and IS in the elderly.

We have observed significantly higher proportion of CS and other IS use in men than women, a finding not reported previously. Andersen⁶ reported significantly higher daily doses of prednisolone and AZT in men than women.

4.2 | Hospitalizations

In our cohort, about 10% of all hospitalized patients required more than two hospitalizations per year and 0.6%—more than 10 hospitalizations per year, possibly for PE or periodic IVIg infusions. Patients requiring multiple hospitalizations were younger, more often female, using CS and other IS as compared with those who did not require admission or were hospitalized up to two times per year. This is in accordance with data from nationwide inpatient registry from USA, where females constituted majority (60.7%) of hospitalized patients and incidence of admission in those younger than 50 years was 2–3 times higher in women.¹³

TABLE 3 Number of IVIg infusion or therapeutic plasma exchange per year

Variable	0	1–2	>2	<i>p</i>
Mean age	61.2	57.5	55.1	<.01 ^a
Female	5359 (61.7%)	189 (66.8%)	29 (61.7%)	.71
Symptomatic treatment only	5921 (68.1%)	50 (17.7%)	3 (6.4%)	<.01 ^a
CS Therapy	2394 (27.6%)	216 (76.3%)	36 (76.6%)	<.01 ^a
Other immunosuppressive drugs	940 (10.8%)	112 (39.6%)	27 (57.4%)	<.01 ^b
LOMG	6043 (69.6%)	180 (63.6%)	28 (59.6%)	.53

^aStatistically significant differences between each pair of groups "0," "1–2," ">2".

^bStatistically significant differences between "0" vs. "1–2" and "0" vs. ">2".

Bold values are indicating statistically significant differences.

Variable	N (%) of MC patients	N (%) of non-MC patients	p
No of patients	189 (100%)	8823 (100%)	-
Mean age	58.3 (+/-21.4), F *55 +/- 22.5, M* 64.4 +/- 17.6 SD	61.1 +/- 17, F 58.6 +/- 17.5, M 65.1 +/- 15.2	.07 F, .08 M
Female	123 (65.1%)	5454 (61.8%)	.70
Symptomatic treatment only	63 (33.3%)	5907 (67%)	<.01
CS Therapy	120 (63.5%)	2529 (28.7%)	<.01
Other IS Therapy	38 (20.1%)	1042 (11.8%)	<.01
LOMG	130 (68.8%)	6121 (69.4%)	.99
Deaths	35 (18.5%)	265 (3%)	<.01

TABLE 4 MC patients' characteristics in comparison with non-MC patients (2018)

Abbreviation: MC, myasthenic crisis.

Bold values are indicating statistically significant differences.

*Men with MC were significantly older than women ($p < .01$).

The mean LOS due to MG in 2018 was 8.92 days +/- 10.31 per person per year which is within the range of previously reported data (in USA, median was 5 days,^{13,14} and in India, mean LOS was 18.5 +/- 39.3 days,¹⁵). In general, hospitalizations due to MG were longer than all other in any age category. In 2018, the mean LOS of patient with MC was 21.3 (+/- 26.45) days (including 12.37 (+/- 24.16) days in ICU), in accordance with reports from India^{16,17} but longer than from USA¹⁴—however, in this study, the authors speculate that the number of MC could have been overestimated by coding errors, possibly influencing LOS. In a recent nationwide Spanish study on MGFA IVB patients, the mean LOS of MC was not analyzed, but median time to removal of the feeding tube was 13 days and 20% of patients continued with the feeding tube or ventilation >30 days.¹⁰

4.3 | Human immunoglobulin infusions and therapeutic plasma exchange in MG treatment

Similar to our proportion of patients treated with PE or IVIg was reported in USA by Alsheklee,¹³ in their study PE was used predominantly. Also, in studies from Chile and India⁷ PE was used more often than IVIg.¹⁷ On the contrary, in Spanish nationwide study from 2015¹⁰ of patients with generalized MG, all patients with severe symptoms (MGFA IVB or V, 9.56%) were treated with IVIg; 46.2% of them received >1 course of IVIg, 23.1% had both IVIg and PE, and 30.8% had single course of IVIg only. In 1999, Quereshi reported that treatment with PE was associated with superior ventilatory status at 2-week and 1-month functional outcomes but also with the higher complication rate.¹⁸ Thereafter, numerous RCTs proved equal efficacy of IVIg vs. PE with better tolerance of IVIg.¹⁸⁻²¹ This could influence preference for IVIg treatment over PE. Some discrepancies may result from different reimbursement policies of IVIg and PE or variable access to

treatments. In our study, shorter LOS of patients treated with IVIg in comparison with treated with PE may indicate the preference for PE use in more severe patients.¹⁹⁻²¹

4.4 | Intensive care

In Spanish study¹⁰ based on nationwide registry, MC was reported in 4.9% of patients, this study included generalized MG patients only. In a nationwide inpatient registry report from USA,¹³ MC was recorded in 36.6% of hospitalizations. This seems to be high, but as the median LOS of MC patients was reported to be only 6 days while the median LOS of patients with endotracheal intubation was 17 days, the authors suggested that the number of MCs may have been overestimated, possibly due to coding errors. Most studies on MC and intensive care in MG are single-center, often retrospective, with MC reported in 10%–22% of all hospitalized patients^{15,17,22-25} which is consistent with our observation (15.25% of all patients hospitalized due to MG and 2.1% of all MG patients ($N = 189$) had MC).

The mean LOS in ICU ranged between 11.5 and 15.0 days per patient per year similarly to previously reported 11–17 days.^{13,16,17,24,26}

In several large studies from USA and England,^{13,26,27} the predominance of women and mean age 58.8–61 years of MC patients were reported. The review on MC from 2013²⁸ concluded that women are twice more likely than men to develop MC and mean age of MC patients was 59 years. It is consistent with our results.

4.5 | Deaths

The mean age at death of our MG patients was not lower than in the general population. The fact that the incidence and prevalence are high in elderly may cause bias toward higher age at death in MG patients but also reflect effective care. Some studies reported

shorter life expectancy of MG patients,^{29,30} yet mortality due to MG significantly decreases over time.^{15,31} In our observation, all-cause mortality ranged between 3.1% and 3.5% and was higher for men (3.9%–4.8%) than for women (2.4–3.0). Grob et al³¹ demonstrated decline in mortality from 30% in 1955 to 6% in 2000; mortality rates were consistently, but not significantly, higher in males than females. In 2014, Kalita et al¹⁵ reported that death rate due to MG has decreased over time from 40% to 5%. Our analysis shows even lower mortality rates in MG patients, possibly indicating improved effectiveness of MG treatment, despite aging of MG patients. As we have studied general mortality rates, they cannot be compared with the MG-related mortality rates reported previously.^{29,30,32–34}

Observed by us MC mortality rate within range 10.6%–18.5% is in accordance with previous studies; Thomas et al³⁵ reported 10% and Kalita et al¹⁵ reported 14.2% in-hospital mortality rate for MC, while overall mortality rate was 6.25%; Murthy et al¹⁷ reported 9.5% in-hospital mortality rate for MC. In Alshekhlee et al study,¹³ MC mortality rate was only 4.47% vs 2.2% overall in-hospital mortality but the number of MC patients could have been overestimated.

4.6 | Strengths and limitations of the study

Obligatory nature of national health insurance in Poland and free access to the healthcare system for all the citizens allowed us to conduct a comprehensive analysis in the large, 38 million population. Still, we acknowledge some limitations of our study. There is a low risk of overestimating the group of patients by including those with congenital myasthenic syndromes. We do not have information on the serological status of the patients or data on clinical severity. Our methodology does not allow to identify ocular or generalized MG patients. Also, the inclusion criteria result in potential underestimation of incident cases receiving a first prescription toward the end of the study period, patients who died soon after diagnosis, or those who did not receive a second prescription due to the drug intolerance or a lack of therapeutic benefit.

5 | CONCLUSION

Our national healthcare-based study confirms significant health burden for MG patients, with high demand for immunosuppressive treatment, need for in-hospital treatment of severe exacerbations, and risk of death due to myasthenic crisis in an aging population.

ACKNOWLEDGEMENTS

Department of Neurology is a member of European Reference Network of Rare Diseases: EURO-NMD. We thank National Health Fund for providing data.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no financial or other conflict of interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ES (primary author) designed the study, wrote the manuscript, and analyzed the data; EN collected the data, involved in statistical analysis, and critically reviewed the manuscript; PS analyzed the data and critically reviewed the manuscript; AKP designed the study, analyzed and interpreted the data, and critically reviewed the manuscript. All authors have made substantial, direct and intellectual contribution to the work, and approved it for publication.

ETHICAL APPROVAL

Individual informed consent as well as ethics approval for register-linkage study was not required.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/ane.13576>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Ewa Sobieszczuk <https://orcid.org/0000-0002-8440-2650>

Piotr Szczudlik <https://orcid.org/0000-0003-4585-3851>

Anna Kostera-Pruszczyk <https://orcid.org/0000-0002-7309-1914>

REFERENCES

- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976;26(11):1054-1059.
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7(3):365-368.
- Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:847393.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-425.
- Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia gravis in Poland: national healthcare database epidemiological study. *Neuroepidemiology*. 2021;55(1):62-69.
- Andersen JB, Owe JF, Engeland A, Gilhus NE. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2014;21(7):948-955.
- Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(4):338-343.
- Cutter G, Xin H, Aban I, et al. Cross-sectional analysis of the myasthenia gravis patient registry: disability and treatment. *Muscle Nerve*. 2019;60(6):707-715.
- Pedersen EG, Hallas J, Pottegård A, Hald SM, Jensen PEH, Gaist D. Oral immunosuppressive treatment of myasthenia gravis in Denmark: a nationwide drug utilization study, 1996–2013. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(4):486-493.

10. Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, et al. Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1056-1061.
11. Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, Lipowska M, Kubiszewska J, Kostera-Pruszczyk A. Determinants of quality of life in myasthenia gravis patients. *Front Neurol*. 2020;11:553626.
12. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2021;96(3):114.
13. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548-1554.
14. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2010;68(6):797-805.
15. Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci*. 2014;35(7):1109-1114.
16. Sharma S, Lal V, Prabhakar S, Agarwal R. Clinical profile and outcome of myasthenic crisis in a tertiary care hospital: a prospective study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):203-207.
17. Murthy JM, Meena AK, Chowdary GV, Naryanan JT. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India*. 2005;53(1):37-40. discussion 40.
18. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*. 1999;52(3):629-632.
19. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia gravis clinical study group. *Ann Neurol*. 1997;41(6):789-796.
20. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Brill V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011;76(23):2017-2023.
21. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):Cd002277.
22. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;377:670-677.
23. Sakaguchi H, Yamashita S, Hirano T, et al. Myasthenic crisis patients who require intensive care unit management. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):440-442.
24. Panda S, Goyal V, Behari M, Singh S, Srivastava T. Myasthenic crisis: a retrospective study. *Neurol India*. 2004;52(4):453-456.
25. Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;377:678-690.
26. Vellipuram AR, Cruz-Flores S, Chaudhry MRA, et al. Comparative outcomes of respiratory failure associated with common neuromuscular emergencies: myasthenia gravis versus Guillain-Barré syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):375.
27. Hill M, Ben-Shlomo Y. Neurological care and risk of hospital mortality for patients with myasthenia gravis in England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):421-425.
28. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in neurointensive care unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9a):627-639.
29. Basta I, Pekmezović T, Perić S, et al. Survival and mortality of adult-onset myasthenia gravis in the population of Belgrade, Serbia. *Muscle Nerve*. 2018;58(5):708-712.
30. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):78-83.
31. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141-149.
32. Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016;54(3):413-421.
33. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology*. 2011;36(4):282-287.
34. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):352-356.
35. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-1260.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurol Scand*. 2022;00:1–8. doi:[10.1111/ane.13576](https://doi.org/10.1111/ane.13576)

Podsumowanie i wnioski

1. Zapadalność i chorobowość na MG w Polsce rośnie, szczególnie w grupie pacjentów powyżej 50rz.
2. Około jedna trzecia pacjentów z objawową MG wymaga leczenia CS lub IS – ci pacjenci stanowią większość w grupie chorych wymagających hospitalizacji (w tym wielokrotnych).
3. Istnieje niewielki odsetek pacjentów (1.3-1.6%) wymagający wielokrotnych (>2) hospitalizacji w roku z powodu MG.
4. Około 14% pacjentów z MG wymaga co najmniej jednej hospitalizacji rocznie z powodu MG, te hospitalizacje są istotnie dłuższe niż z powodów innych niż MG.
5. Ponad jedna czwarta pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga wysokokosztowego leczenia jak IVIG lub PE.
6. Około 15% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga pobytu w OIT.
7. Średni wiek zgonu pacjentów z MG nie jest niższy niż pacjentów populacji ogólnej.
8. Śmiertelność pacjentów w MC pozostaje wysoka.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, należy uznać, że obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane MG, mimo relatywnie niewielkiej liczby bezwzględnej chorych, może być znaczące, szczególnie z uwagi na rosnącą liczbę chorych, w tym na miastenię o późnym początku, wydłużenie przeżycia, dużą potrzebę leczenia immunosupresyjnego, leczenia prowadzonego w warunkach szpitalnych, ciężkie zaostrzenia w przebiegu choroby i ryzyko śmierci związane z MC.

Opinia Komisji Bioetycznej lub Etycznej

Indywidualna świadoma zgoda ani akceptacja Komisji Bioetycznej na badanie retrospektywne obejmujące analizę rejestrów nie jest wymagana.

Oświadczenia współautorów

Warszawa, dnia 30.03.22
(miejscowość, data)

Anna Kostera-Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretacja wyników, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.


Wkład Ewy Sobieszczuk w powstawanie publikacji określam jako 60%,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretację wyników, pisanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Ewy Sobieszczuk.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dnia 30.03.22 (miejsowość, data)

Anna Kostera-Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretacja wyników, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

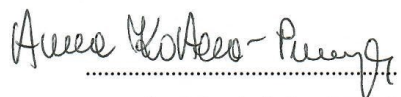
Wkład Ewy Sobieszczyk w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretację wyników, pisanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa. (merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Ewy Sobieszczyk

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dnia 30.03.2022
(miejscowość, data)

Piotr Szczudlik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: interpretacja wyników, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Ewy Sobieszczuk w powstawanie publikacji określam jako 60%,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretację wyników, pisanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Ewy Sobieszczuk

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dnia 30.03.2022
(miejsowość, data)

Piotr Szczudlik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: interpretacja wyników, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Ewy Sobieszczuk w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretację wyników, pisanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Ewy Sobieszczuk

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Piotr Szczudlik

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dnia 30.03.2022.
(miejsowość, data)

Łukasz Napiórkowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zebranie danych, analiza statystyczna, krytyczne zrecenzowanie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Ewy Sobieszczuk w powstawanie publikacji określam jako 60%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretację wyników, pisanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Ewy Sobieszczuk

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dnia 30.03.2022

(miejsowość, data)

Łukasz Napiórkowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zebranie danych, analiza statystyczna, krytyczne zrecenzowanie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Ewy Sobieszczuk w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

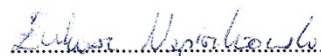
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretację wyników, pisanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Ewy Sobieszczuk

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Bibliografia

1. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(4):229-233.
2. Kostera-Pruszczyk A, Kamińska A, Dutkiewicz M, et al. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):720-724.
3. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):16-22.
4. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):475-490.
5. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol.* 2012;259(3):427-435.
6. Stremmel C, Dango S, Thiemann U, Kayser G, Passlick B. [Thymoma--incidence, classification and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132(40):2090-2095.
7. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016;87(4):419.
8. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology.* 2021;96(3):114.
9. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(6):511-522.
10. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(1):41-46.
11. Andersen JB, Engeland A, Owe JF, Gilhus NE. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol.* 2010;17(12):1445-1450.
12. Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(4):338-343.
13. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. *Eur J Neurol.* 2012;19(11):1413-1420.
14. Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve.* 2016;54(3):413-421.
15. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, Gaviria-Mendoza A, Augusto Mejía AVC. Prescription profile of pyridostigmine use in a population of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;56(6):1041-1046.
16. Alkhawajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve.* 2013;48(5):705-710.
17. Aragonès JM, Bolívar I, Bonfill X, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003;60(6):1024-1026.
18. Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol.* 2010;257(12):2015-2019.
19. Guptill JT, Yi JS, Sanders DB, et al. Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2015;2(2):e77-e77.
20. Maddison P, Ambrose PA, Sadalage G, Vincent A. A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology.* 2019;53(1-2):93-99.
21. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. *Neuroepidemiology.* 2018;50(3-4):153-159.

22. Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1168-1171.
23. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011;76(17):1526-1528.
24. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol*. 1991;48(7):733-739.
25. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1105-1108.
26. Andersen JB, Owe JF, Engeland A, Gilhus NE. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2014;21(7):948-955.
27. Pedersen EG, Hallas J, Pottegård A, Hald SM, Jensen PEH, Gaist D. Oral Immunosuppressive Treatment of Myasthenia Gravis in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study, 1996–2013. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;123(4):486-493.