

Neurologie

Leitliniengetreue Therapie der Myasthenia gravis



© goodluz - stock.adobe.com

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, MBA. Tel.: +43/1/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Nicole Leitner. E-Mail: nicole.leitner@universimed.com. Projektleitung: Thomas Emsenhuber. Grafik: Werner Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung nach § 25 MedienG: www.universimed.com/impressum. Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH. Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber.

universimed

Leitliniengetreue Therapie der Myasthenia gravis

Mit der Lektüre dieses CME-Literaturstudiums bekommen Sie einen allgemeinen Überblick über die Myasthenia gravis, erfahren über die Grundvoraussetzungen zu Therapieentscheidungen und über die leitliniengerechte First-Line-Therapie der Myasthenie. Sie können nach der Lektüre (hoch-)aktive und refraktäre Verläufe der Myasthenia gravis leitliniengerecht erkennen, zielgerichtete Add-on-Therapien auswählen, notwendige Impfmaßnahmen planen und Therapieentscheidungen strukturiert in der neurologischen Praxis umsetzen.

Primäre Zielgruppen: niedergelassene und im Spital tätige Neurolog:innen

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine durch Autoimmunprozesse verursachte Störung der neuromuskulären Übertragung, die zu mehrheitlich typischen klinischen Beschwerden führt. In den letzten Jahren haben sich das Verständnis der Erkrankung und vor allem die Behandlungsmöglichkeiten um zahlreiche neue und innovative Therapien erweitert. [1, 2]

Epidemiologie

MG ist eine seltene, aber zunehmend häufiger werdende Erkrankung [3] mit einer Inzidenz von etwa 0,25–4 pro 100 000 Personenjahre und einer Prävalenz von 10–47,5 pro 100 000. [3–6] Neben einer altersabhängigen Häufung mit frühem Gipfel bei jüngeren Frauen und spätem Gipfel bei älteren Männern [3] wird in mehreren bevölkerungsbasierten Analysen eine Zunahme der Prävalenz über die letzten Jahrzehnte beschrieben. [3–6] Die Myasthenie manifestiert sich häufig mit rein okulären Symptomen, allerdings konvertiert etwa die Hälfte der Patient:innen in den ersten 2 Jahren zu einer generalisierten Form. [7, 8]

Pathophysiologie und Antikörper

Pathophysiologisch handelt es sich bei der autoimmunen MG um eine antikörper-

vermittelte Störung der neuromuskulären Übertragung, die je nach Zielantigen strukturell und funktionell unterschiedliche Veränderungen der motorischen Endplatte verursacht. Neben genetischer Suszeptibilität und gestörter zentraler T-Zell-Toleranz im Thymus bei der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie werden Umweltfaktoren, Infektionen und Medikamente als Modulatoren diskutiert. [1, 9]

Die drei wichtigsten pathogenen Antikörper in der klinischen Routine sind: [1, 8]

- Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK): AChR-AK sind bei etwa 85% der generalisierten MG und 50% der rein okulären MG nachweisbar. Sie induzieren vorwiegend eine komplementvermittelte postsynaptische Schädigung mit Verlust von AChR und möglicher Destruktion der postsynaptischen Faltenarchitektur. Andere Wirkmechanismen der AChR-AK sind eine erhöhte Internalisation der Rezeptoren durch Antigenmodulation und in einzelnen Fällen eine funktionelle Blockade der Rezeptoren.
- «Muscle-specific kinase»-Antikörper (MuSK-AK): MuSK-AK finden sich bei ca. 30–60% der AChR-AK-negativen Patient:innen (ca. 5–8% aller MG). Sie gehören überwiegend zum IgG4-Subtyp, welcher Komplement nicht akti-



© Christoph Stütz USZ

PD Dr. med.
Bettina Schreiner
Klinik für Neurologie
Universitätsspital
Zürich



© Christian Forcher, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. med.
Wolfgang Löscher
Universitätsklinik für
Neurologie
Medizinischen Uni-
versität Innsbruck

In der klinischen Routine sind diese drei pathogenen Antikörper am wichtigsten: AChR-AK, MuSK-AK und LRP4-AK.

- viert. MuSK-AK blockieren MuSK-abhängige Signalwege und führen zu einer reduzierten Dichte von postsynaptischen AChR.
- «Low-density lipoprotein receptor-related protein 4LRP4»-Antikörper (LRP4-AK): LRP4-AK sind bei einem kleineren Anteil vormals «doppelt seronegativer» Patient:innen nachweisbar. Sie greifen ebenfalls in die Agrin-LRP4-MuSK-Signalkaskade ein und hemmen das Clustering von AChR. Zusätzlich sind sie aber auch komplementaktivierend.
 - Bei einem kleinen Teil von Patient:innen mit typischen Symptomen der seronegativen MG («triple-negativ») lassen sich keine Antikörper nachweisen.

Krankheitslast, klinische Klassifikation und Scores

MG verursacht eine erhebliche Krankheitslast, die weit über die klassische Muskelschwäche hinausgeht und insbesondere Fatigue, psychosoziale Einschränkungen und steroidassoziierte Komorbiditäten umfasst. Beobachtungsstudien zeigen, dass höhere Krankheitsaktivität und hohe kumulative Steroidexposition wesentliche Prädiktoren für beeinträchtigte Lebensqualität, Arbeitsunfähigkeit und gesundheitsökonomische Belastung sind. [10, 11]

Klinisch wird MG traditionell nach der Klassifikation der MGFA («Myasthenia Gravis Foundation of America») in rein okuläre (MGFA I) und verschiedene Schweregrade generalisierter Formen (MGFA II–V) eingeteilt, ergänzt durch die MGFA-Krisendefinition für respiratorische Dekompensation. Für die Verlaufsbeurteilung empfehlen internationale Konsensuspapiere und Leitlinien den Einsatz standardisierter Skalen wie die Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL), Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC), da sich hierüber Krankheitsaktivität und Therapieansprechen objektiv erfassen lassen (Tab. 1). [12] Aber auch die Bestimmung der Lebensqualität mittels einer spezifischen Skala (MG-QoL-15r) wird empfohlen.

Therapieziel, Krankheitsaktivität und Definitionen nach DGN-Leitlinien

Die DGN-Leitlinie zu myasthenen Syndromen empfiehlt als zentrales Therapieziel die «bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten/der Patientin», d.h. die rasche und nachhaltige Erreichung eines Zustands «minimaler Krankheitsaktivität» (MGFA [«minimal manifestations»] oder besser,

Tab. 1:
Klinische Klassifikation und Scores zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität (mod. nach www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthener-syndrome)

System/Score	Inhalt	Typische Verwendung
MGFA-Klassifikation	Einteilung in okuläre (MGFA I) vs. generalisierte MG, Schweregrade II–V nach Muskelgruppen und Funktionsbeeinträchtigung	Basis-Klassifikation, Studienstratifizierung, Operationsindikation
MG-ADL	patientenberichteter 8-Item-Score zu Alltagsfunktionen (z. B. Sprechen, Kauen, Sehen)	Verlaufs- und Therapie-Monitoring, Definition von Therapieerfolg
QMG	klinischer 13-Item-Score mit quantitativer Kraftmessung definierter Muskelgruppen	Objektivierung von Schweregrad und Ansprechen in Studien und Praxis
MG-QoL-15r	15 Fragen zur Auswirkung der Myasthenie auf die Lebensqualität	Beurteilung der Lebensqualität ergänzend zu klinischen Symptomen
MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living, QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL-15r: Myasthenia Gravis Quality of Life-15 revised		

Tab. 2:

Leitlinien-orientierte Therapiezielgrößen

Parameter	Zielbereich	Bedeutung
MGFA-Postinterventionsstatus	«minimal manifestations» (MM) oder besser (z. B. pharmakologische Remission)	klinische Zieldefinition
MG-ADL	≤ 2 Punkte	geringe patientenberichtete Krankheitslast
QMG	≤ 7 Punkte	geringe objektive Krankheitslast
Prednison-Dosis	≤ 5 mg/Tag Langzeit	Minimierung steroidbedingter Komplikationen
MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living, QMG: Quantitative Myasthenia Gravis		

Die DGN-Leitlinie zu myasthenen Syndromen empfiehlt als zentrales Therapieziel die «bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten/der Patientin».

idealerweise bei niedriger Steroiddosis. Aktuelle Studien schlagen hierfür Grenzwerte für die verschiedenen Scores (**Tab. 2**) vor als objektive Kriterien für «minimal manifestations or better» bzw. für «patient-acceptable symptom states» [13, 14] und für akzeptable Steroiddosen. [15, 16]

Die Krankheitsaktivität wird dabei in Anlehnung an MG-ADL, QMG/MGC und MGFA-Postinterventionsstatus und die Dauer der Symptome in mild/moderat aktive, hochaktive und refraktäre Verläufe unterteilt, wobei refraktäre MG meist durch fehlendes Ansprechen auf adäquate konventionelle Immunsuppression und/oder häufige Krisen definiert ist. [17]

Therapieprinzipien nach DGN-Leitlinie

Die DGN-Leitlinie empfiehlt ein stufenweises Therapieschema basierend auf dem Phänotyp, dem Antikörperstatus und der Krankheitsaktivität. [17]

Grundpfeiler sind die symptomatische Therapie mit Cholinesterasehemmern, die immunmodulierenden und -supprimierenden Therapien mit Glukokortikoiden und klassischen Immunsuppressiva sowie die Thymektomie. Bei Verläufen mit hoher Krankheitsaktivität und der refraktären Myasthenie kommen neue zielgerichtete Therapien mit Inhibitoren des neonatalen FcRn-Rezeptors und von Komplement sowie auch B-Zell-depletierende Therapien zum Einsatz.

Okuläre Myasthenie

Bei rein okulärer MG wird, unabhängig vom Antikörperstatus, primär Pyridostigmin eingesetzt, das allerdings häufig nicht zu einer klinischen Remission führt. Daher wird bei anhaltender Symptomatik eine niedrig dosierte Steroidtherapie empfohlen. Studien haben auch gezeigt, dass eine frühe Behandlung mit Steroiden das Risiko einer Konversion zu einer generalisierten Myasthenie reduziert. [18] Eine Thymektomie wie bei der AChR-AK-positiven okulären Myasthenie wird primär nicht empfohlen, kann aber in Einzelfällen erwogen werden.

Generalisierte AChR-AK-positive MG (Erwachsene)

Die initiale Therapie umfasst Pyridostigmin, Glukokortikoide, steroidsparende Langzeitimmunsuppression (z. B. mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil) und die Thymektomie.

Eine Thymektomie wird für die generalisierte Myasthenie bei Personen zwischen 18 und 65 Jahren frühzeitig, innerhalb von 2 bis max. 5 Jahren, empfohlen, auch wenn kein Thymom vorliegt. Durch die Thymektomie lässt sich eine bessere Krankheitskontrolle erreichen, die Steroiddosen können reduziert werden und die Wahrscheinlichkeit, eine Krankheitsremission zu erzielen, steigt. [19, 20]

Eine Therapie mit Steroiden zeigt in 70–80% ein rasches Ansprechen. Begonnen werden soll mit 10–20 mg Prednison-

Die DGN-Leitlinie empfiehlt ein stufenweises Therapieschema basierend auf dem Phänotyp, dem Antikörperstatus und der Krankheitsaktivität.



SELF CHECK

Überlegen Sie:

Bei einer 28-jährigen Patientin wird eine AChR-positive Myasthenie diagnostiziert. Welche therapeutischen Massnahmen und deren Implikationen sollten Sie mit der Patientin diskutieren?

Äquivalent, welches wöchentlich um 5–10 mg gesteigert werden kann bis zum Erreichen einer klinischen Remission oder einer maximalen Dosis von 0,5–1,5 mg/kg. Ziel sollte es sein, dass die Dosis der Dauertherapie bei ≤ 5 liegt.

Um Steroide einzusparen, wird eine steroidsparende Medikation empfohlen. Diese sollte sofort oder nach einigen Monaten begonnen werden. Mittel der ersten Wahl ist Azathioprin in einer Dosis von 2–3 mg/kg. Allerdings ist ein steroidsparender Effekt erst nach ca. 12 Monaten zu erwarten. Ein Vorteil von Azathioprin liegt darin, dass es bei entsprechender Indikation auch in der Schwangerschaft als sicher gilt. Bei Unwirksamkeit von Azathioprin kann auf Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Tacrolimus oder Ciclosporin zurückgegriffen werden.

MuSK-AK-positive MG

Mit Ausnahme der Thymektomie, welche bei der MuSK-AK-positiven Myasthenie nicht indiziert ist, werden die gleichen Medikamente eingesetzt wie bei der AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenie. Allerdings hat sich gezeigt, dass

diese Standardtherapie häufig nicht ausreichend wirksam ist. Fallserien und Metaanalysen legen jedoch nahe, dass Rituximab bei der MuSK-AK-positiven Myasthenie sehr effektiv ist, [20, 21] und daher wird eine frühe Behandlung mit Rituximab empfohlen.

LRP4-AK-positive und seronegative MG

Die Therapie der LRP4-AK-positiven und der seronegativen Myasthenie entspricht im Wesentlichen der Therapie der AChR-AK-positiven Myasthenie. Ein Unterschied besteht in der Indikation zur Thymektomie, die nicht empfohlen ist, aber erwogen werden kann (Tab. 3).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die DGN-Leitlinie zur Therapie myasthener Syndrome den Weg hin zu einem personalisierten, zielorientierten Therapiemanagement geebnet hat, das auf serologischen Subtypen, klinischen Phänotypen und der Krankheitsaktivität beruht und ein Therapieziel definiert, das neben Krankheitskontrolle auch die Lebensqualität der Betroffenen in den Mittelpunkt rückt.

Tab. 3:

Therapie nach Myasthenieform (vereinfachte Übersicht nach DGN-Leitlinie)¹⁶

Form	Basistherapie	Eskalation/Optionen
Okuläre MG	Pyridostigmin, Glukokortikoide und Steroide sowie Immunsuppression optional	Azathioprin/Mycophenolat bei Persistenz oder Progress
gMG, AChR-positive MG	Pyridostigmin Glukokortikoide und/oder Azathioprin Thymektomie (Alternativen: Mycophenolat, Methotrexat, Tacrolimus, Ciclosporin)	
MuSK-AK-positive MG	Pyridostigmin Glukokortikoide und/oder Azathioprin (Alternativen: Mycophenolat, Methotrexat, Tacrolimus, Ciclosporin)	früh Rituximab
LRP4-AK-positive/seronegative MG	Thymektomie in Einzelfällen sonst wie AChR-MG	

Um Steroide einzusparen, wird eine steroidsparende Medikation empfohlen. Diese sollte sofort oder nach einigen Monaten begonnen werden.

(Hoch-)Aktive Myasthenieverläufe – wenn die Basistherapie nicht ausreicht

Das stufenweise Therapiekonzept aus Pyridostigmin, Glukokortikoiden, Immunsuppression mit Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil und gegebenenfalls Thymektomie ermöglicht bei vielen Patient:innen eine gute Krankheitskontrolle, wie es die aktuelle S2k-Leitlinie der DGN beschreibt. [23] Dennoch verbleibt ein Anteil von Betroffenen, bei denen diese Basistherapie nicht ausreicht, um eine minimale Krankheitsaktivität zu erreichen oder die Steroiddosis auf ein akzeptables Mass zu senken. Diese Verläufe werden als (hoch-)aktiv oder refraktär eingestuft. Die aktuelle DGN-Leitlinie unterscheidet explizit zwischen mild/moderat aktiver und (hoch-)aktiver Erkrankung und definiert klare Kriterien zur Therapiezielsetzung. Weitere internationale Leitlinien und Empfehlungen greifen dieses Konzept auf und betonen die Bedeutung der frühzeitigen Identifikation von Patient:innen mit anhaltend spürbarer Einschränkung der Alltagsaktivitäten. [24–27]

Bei schwerer Exazerbation der Myasthenie oder myasthener Krise stehen rasch wirksame Massnahmen wie Plasmapherese, Immunadsorption oder intravenöse Immunglobuline im Vordergrund. Diese dienen der kurzfristigen Stabilisierung. Im Gegensatz dazu beschreibt die Leitlinie die Situation, in der trotz optimierter Basistherapie eine anhaltend relevante Krankheitsaktivität der Myasthenie besteht: Dies sind Patient:innen, die weiterhin alltagsrelevante myasthene Symptome haben, die kein ausreichendes Ansprechen auf eine Immunsuppression zeigen – vorausgesetzt, diese wurde hinreichend hoch dosiert und lange genug eingesetzt – oder die aufgrund von Medikamentennebenwirkungen ihre bisherige Therapie abbrechen mussten. Auch diejenigen, die wiederholt mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmaaustauschverfahren behandelt werden mussten und/oder intensivmedizinische Therapien wegen schwerer myasthener Exazerbationen oder Krisen benötigt haben, kommen in Betracht. Konventionelle Immunsuppressiva wie Azathioprin oder

Mycophenolat-Mofetil wirken zudem verzögert und erfordern häufig eine längere Phase signifikanter Steroidexposition – mit entsprechendem Nebenwirkungsrisiko.

Durch die Evidenz aus Phase-III-Studien und die Zulassung von Komplement- und FcRn-Inhibitoren in den letzten Jahren stehen nun zielgerichtete Add-on-Medikamente zur intensivierten Therapie zur Verfügung. Dies eröffnet die Perspektive, dass deutlich mehr Patient:innen rascher einen Status minimaler Krankheitsmanifestation erreichen, und hat zu einem Strategiewechsel geführt. [28]

Komplementinhibition bei AChR-positiver Myasthenie

Bei der AChR-positiven MG wird eine komplementvermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte bei den meisten Patient:innen als zentral für den Krankheitsprozess angenommen. Komplementinhibitoren greifen direkt in diesen Mechanismus ein und sind als Add-on-Therapie bei (hoch-)aktiver oder refraktärer AChR-positiver generalisierter MG indiziert – mit relativ raschem Wirkeintritt und steroidsparendem Potenzial. Ein Therapieabbruch sollte erwogen werden, wenn nach drei Monaten kein klinischer Nutzen erkennbar ist. [17] Infusionsreaktionen und schwere Infektionen, einschliesslich Meningokokkeninfektionen, sind mögliche Risiken. Vor Therapiebeginn ist eine Meningokokkenimpfung obligat; bei dringendem Bedarf oder fehlendem Impferfolg sollte eine prophylaktische Antibiotikatherapie erfolgen.

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper gegen C5, der die Bildung des membranangreifenden Komplexes verhindert und so die neuromuskuläre Schädigung hemmen soll. Eculizumab wird intravenös verabreicht (initial 900 mg wöchentlich, ab Woche fünf 1200 mg alle zwei Wochen). Die Grundlage der Zulassung bilden die Phase-II-Studien und die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie REGAIN (n=125). [29] In der Open-Label-Extension mit bis zu drei Jahren Behandlung sank die Exazerbationsrate um 75% im Vergleich zur

Komplementinhibitoren sind als Add-on-Therapie bei (hoch-)aktiver oder refraktärer AChR-positiver generalisierter MG indiziert – mit relativ raschem Wirkeintritt und steroidsparendem Potenzial.

Ein-Jahres-Baseline (n=117). [30] Ravulizumab, ein länger wirksamer C5-Inhibitor, erlaubt Erhaltungsinfusionen alle acht Wochen. In der Phase-III-Studie CHAMPLION zeigte Ravulizumab nach 26 Wochen eine signifikante Verbesserung der MG-ADL-Scores im Vergleich zu Placebo. [31] Die Infusionstherapie erfolgt körperlsgewichtsadaptiert.

Zilucoplan ist ein zyklisches Peptid, das C5 hemmt und zusätzlich die Interaktion von C5b und C6 blockiert. In der Phase-III-Studie RAISE (n=239 Teilnehmer) konnte Zilucoplan als subkutane Selbstinjektion von 0,3 mg/kg täglich bei AChR-positiver generalisierter MG signifikante Verbesserungen erreichen. [32] Die häufigste Nebenwirkung war eine Hämatombildung an der Injektionsstelle (16% vs 9% in der Placebogruppe). Inzidenzen schwerer Nebenwirkungen und schwerer Infektionen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Vor Beginn einer Komplementblockade ist eine Impfung gegen Meningokokken obligat, weshalb der Impfstatus frühzeitig überprüft werden muss.

FcRn-Modulation – Antikörperreduktion unabhängig vom Subtyp

Die Blockade des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) beschleunigt den Abbau zirkulierender IgG-Antikörper, was zu einer Abnahme pathogener Antikörper bei MG führt. Dieser Ansatz ist nicht auf einen spezifischen Antikörpertyp beschränkt, weshalb FcRn-Modulatoren sowohl bei AChR- als auch bei MuSK-AK-positiver MG eingesetzt werden können. FcRn-Modulatoren zeigen einen raschen klinischen Effekt innerhalb weniger Wochen gegenüber der Standardbehandlung alleine.

Efgartigimod ist ein humanes IgG1-Antikörperfragment, das die Bindung von Autoantikörpern an den FcRn verhindert und so deren Recycling unterbindet. In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ADAPT mit über 160 Patient:innen führte die Behandlung zu einer deutlichen klinischen Verbesserung. [33] Efgar-

tigimod wird in Zyklen intravenös appliziert, die aus vier wöchentlichen Dosen bestehen. Die subkutane Applikation wurde in der ADAPT-SC-Studie erfolgreich getestet. [34] Rozanolixizumab ist ein weiterer FcRn-Modulator, der in der Phase-III-Studie MycarinG bei rund 200 Patient:innen mit AChR- oder MuSK-positiver MG untersucht wurde. [35] Auch hier konnte eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität nach subkutaner Behandlung in sechs Wochenzyklen gezeigt werden. Nipocalimab blockiert ebenfalls den FcRn und verhindert das Recycling von IgG-Antikörpern. In der Phase-III-Studie Vivacity-MG3 mit knapp 200 Patient:innen wurde eine klinisch relevante Abnahme der Krankheitsaktivität über 24 Wochen erreicht. [36] Nipocalimab wird alle zwei Wochen intravenös verabreicht. FcRn-Modulatoren werden insgesamt gut vertragen; die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege und Reaktionen an der Applikationsstelle. Aufgrund des Wirkmechanismus werden eine Hypogammaglobulinämie oder ein IgG-Mangel <2 g/l als Kontraindikation genannt. [37]

Die FcRn-Modulatoren unterscheiden sich in der Applikationsfrequenz: Efgartigimod und Rozanolixizumab werden in zyklischen Behandlungsintervallen verabreicht, während Nipocalimab als kontinuierliche, alle zwei Wochen wiederholte Infusion appliziert wird. Dies kann je nach Krankheitsaktivität und Patientenpräferenz die Therapiestrategie beeinflussen. Alle 3 genannten Substanzen sind inzwischen in der EU und der Schweiz für die AChR-AK- wie auch die MuSK-AK-positiv generalisierte Myasthenie zugelassen.

B-Zell-depletierende Therapien: frühzeitiger Einsatz von Rituximab bei MuSK-Myasthenie, Perspektiven für Inebilizumab

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Anti-CD20-Antikörper, der prä-B- und reife B-Zellen gezielt depletieren kann und so die Autoimmunreaktion bei Myasthenia gravis moduliert. In der randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie RINOMAX er-

FcRn-Modulatoren zeigen einen raschen klinischen Effekt innerhalb weniger Wochen im Vergleich mit der Standardbehandlung alleine.

reichten Patient:innen mit neu diagnostizierter AChR-AK-positiver generalisierter MG unter einer niedrigen Einmaldosis von 500mg Rituximab als Einmalinfusion (n=25) nach 16 Wochen deutlich häufiger den Endpunkt einer minimalen Krankheitsmanifestation im Vergleich zu Placebo (n=22). [38] Bei der MuSK-AK-positiven MG, die durch IgG4-Autoantikörper vermittelt wird und oft nur unzureichend auf klassische Basistherapien anspricht, zeigen Fallserien, dass Rituximab ebenfalls früh wirksam sein kann. [39] Aufgrund dieser Daten wird Rituximab insbesondere bei schwerer Erkrankung, unzureichendem Ansprechen auf Standardtherapien oder Unverträglichkeiten als therapeutische Option erwogen; der Einsatz erfolgt derzeit «off-label». Die Behandlung wird in der Regel gut vertragen, Infusionsreaktionen sind möglich, schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen selten.

Darüber hinaus wurde die CD19-gerichtete Therapie mit Inebilizumab in der MINT-Studie (n=238 Teilnehmer) für die Behandlung von Patient:innen mit AChR- und MuSK-AntiK-positiver generalisierter Myasthenie erfolgreich untersucht. [40] Inebilizumab, ein monoklonaler Anti-CD19-Antikörper, bietet einen anderen therapeutischen Ansatz als Anti-CD20-Präparate (wie Rituximab), vor allem aufgrund seiner Fähigkeit, ein breiteres Spektrum an B-Zell-Linienzellen zu depletieren, einschliesslich Antikörper-produzierender Plasmablasten und Plasmazellen. Während Inebilizumab in der EU und in der Schweiz bereits für die Behandlung der Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) zugelassen ist, liegt für die gMG nur eine Zulassung in der EU, nicht aber in der Schweiz vor. Die Ergebnisse der MINT-Studie lassen jedoch darauf schliessen, dass auch diese Therapieoption Patient:innen mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapien gezielt helfen kann, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.

Impfungen und praktische Vorbereitung

Impfungen sollten gemäss den nationalen Empfehlungen der STIKO, des Bundes-

ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz in Österreich (<https://www.sozialministerium.gv.at/Themen/Gesundheit/Impfen/impfplan.html>) und des Bundesgesundheitsamts in der Schweiz (BAG: <https://www.bag.admin.ch/de/schweizerischer-impfplan>) aufgefrischt werden. Vor Beginn einer Immuntherapie sollten Patient:innen möglichst alle Impfungen aktualisiert haben, damit ein optimaler Schutz gewährleistet ist. Totimpfstoffe können grundsätzlich auch unter laufender Immuntherapie verabreicht werden, wobei der Impferfolg reduziert sein kann; eine vollständige Impfung vor Therapiebeginn – idealerweise zwei bis vier Wochen vorher – wird empfohlen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Varizellen) ist unter Immuntherapie kontraindiziert, die Impfungen sollten vier bis sechs Wochen vor Beginn abgeschlossen sein. Speziell nach Thymektomie ist eine Gelbfieberimpfung aufgrund der hohen Replikationsrate des Lebendvirus nicht erlaubt. Detaillierte praktische Empfehlungen finden sich in den Leitlinien [17] und im Myasthenie-Qualitätshandbuch der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V. [41]

Zusammenfassung und Ausblick

Für die Therapie der Myasthenia gravis lässt sich zunehmend ein antikörper- und aktivitätsbasierter Entscheidungsweg ableiten: Bei hochaktiver AChR-AK-positiver MG können Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren als Add-on-Therapie zur Standardtherapie evaluiert werden, bei MuSK-AK-positiver MG FcRn-Modulatoren oder alternativ früh Rituximab. Akute Krisen oder Exazerbationen werden mit Plasmapherese, Immunadsorption oder IVIG behandelt. Leitlinienkriterien zur Krankheitsaktivität, zu pathomechanistisch ausgerichteten Wirkprinzipien und Impfmassnahmen ermöglichen eine zunehmend individualisierte Therapie im klinischen Alltag.

Internationale Studien und Entwicklungen könnten die individualisierte Behandlung der Myasthenia gravis künftig weiter verbessern. In der Pipeline befinden



SELF CHECK

Überlegen Sie:

Ein Patient mit AChR-positiver generalisierter MG erreicht trotz optimierter Basistherapie keine minimale Krankheitsaktivität. Welche Add-on-Therapien kommen infrage und welche Massnahmen sind vor Therapiebeginn zu treffen?

B-Zell-Depletion wird insbesondere bei schwerer Erkrankung, unzureichendem Ansprechen auf Standardtherapien oder Unverträglichkeiten als therapeutische Option erwogen.

sich unter anderem im Bereich der Komplementinhibition die Phase-III-Studie NIMBLE (NCT05070858) zu Cemdisiran, einem RNA-Interferenz-Therapeutikum mit *N*-Acetylgalactosamin(GalNAc)-Konjugation zur Hemmung der hepatischen Komplementfaktorbildung, die Phase-III-Studie PREVAIL zu Gefurulumab, einem bispezifischen Nanobody gegen C5 und Albumin (NCT05556096), und Claseprubart, ein selektiver Inhibitor des aktiven C1s-Proteins,

der den klassischen Komplementweg frühzeitig blockiert (Phase-II-Studie MaGic, NCT06282159).

Weitere innovative Ansätze, darunter FcRn-Modulatoren für Jugendliche (ADAPT Jr, Vibrance MG) sowie CAR-T-Zell-Therapien gegen CD19 oder das B-Zell-Reifungsantigen BCMA, werden ebenfalls untersucht, um zukünftige Therapiestrategien gezielt und sicher zu gestalten. ■

Autor:innen:

PD Dr. med.

Bettina Schreiner

Klinik für Neurologie

Universitätsspital Zürich

E-Mail: bettina.schreiner@uzh.ch

Univ.-Prof. Dr. med.

Wolfgang Löscher

Universitätsklinik für Neurologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: wolfgang.loescher@tirol-kliniken.at

Wissenschaftliche Leiterin:

PD Dr. med.

Bettina Schreiner

Sponsor:

Alexion Pharma GmbH

Co-Sponsor mit ideeller Unterstützung:

ProRaris Allianz Seltener Krankheiten – Schweiz



Online-Kurs: www.med-diplom.XX/kursinformation/

XXXXXXX

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

Schweizerische Neurologische Gesellschaft

Lecture Board:

PD Dr. med. **Raffi Topakian**,

Klinikum Wels-Grieskirchen

Dr. med. **Corinne Horlings**, PhD,

Medizinische Universität Innsbruck



Zusammenfassung der in diesem med-Diplom vermittelten Lerninhalte

- Die Diagnose einer OVT erfolgt Farb-Duplex-sonographisch unter Beurteilung der gesamten Extremität das tiefe Venensystem inkludierend
- Einziges explizit zugelassenes Medikament zur antikoagulatorischen Behandlung der OVT ist Fondaparinux. Alle anderen Medikamente haben off-Label Status und müssen gesondert aufgeklärt werden.
- Die Datenlage für die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei OVT ist besser als für NMH in prophylaktischer Dosierung, was sich auch in den Leitlinien widerspiegelt
- Eine OVT mit einem Abstand weniger als 3 cm von der Einmündung ins tiefe Venensystem ist wie eine tiefe Venenthrombose für mindestens drei Monate therapeutisch zu antikoagulieren
- Periphere venöse Verweilkanülen als Auslöser einer OVT der oberen Extremität müssen nicht zwangsläufig antikoagulatorisch behandelt werden, hier ist oft eine Lokalthherapie ausreichend.

Klinische Relevanz:

In der breiten Wahrnehmung wird die OVT von Behandelnden und Patient:innen als benignes Krankheitsbild gesehen. Diese Einschätzung ist jedoch nicht richtig, was wiederholt nachgewiesen werden konnte. Daher ist es im klinischen Alltag wichtig das Risiko richtig zu bewerten und eine korrekte Diagnose mittels Farb-Duplex-Sonographie zu stellen. Leitiniengerecht erfolgt die Therapie dann mittels Fondaparinux, da es als einziges Medikament explizit dafür zugelassen ist.



SELF CHECK AUFLÖSUNG

Seite 6

Thymektomie, Pyridostigmin, Steroide, steroidsparende Medikamente und Auswirkungen auf Kinderwunsch und Schwangerschaft.

Seite 9

Komplementinhibition oder FcRn-Modulation; vor Komplementblockade ist eine Meningokokkenimpfung obligat.

Das sollten Sie lesen:

Die Autor:innen empfehlen folgende Referenzen als wissenschaftlich und/oder praktisch besonders relevant:

[1] Gilhus NE et al.: Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 30

Ein Übersichtsartikel, der die Grundlagen der Myasthenie und deren Therapie kompetent darstellt.

[27] Gerischer L et al.: New and emerging biological therapies for myasthenia gravis: A focussed review for clinical decision-making. BioDrugs 2025; 39(2): 185-213

Ein umfassender und aktueller Übersichtsartikel, der die neuen Biologika beleuchtet und sie in den therapeutischen Kontext der Myasthenia gravis einordnet.

Literatur

[1] Gilhus NE et al.: Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 30 [2] Iorio R: Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. Nat Rev Neurol 2024; 20(2): 84-98 [3] Westerberg E, Punga AR: Epidemiology of myasthenia gravis in Sweden 2006-2016. Brain Behav 2020; 10(11): e01819 [4] Carr AS et al.: A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurology 2010; 10: 46 [5] Ye Y et al.: Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. Front Neurol 2024; 15: 1339167 [6] Sciancalepore F et al.: Neuroepidemiology. 2025; 59(5): 579-92 [7] Kamaraiah SK et al.: Ocular presentation of myasthenia gravis: A natural history cohort. Muscle Nerve 2018; 57(4): 622-7 [8] Punga AR et al.: Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. Lancet Neurology 2022; 21(2): 176-88 [9] Melzer N et al.: 2016. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol 2016; 263(8): 1473-94 [10] Petersson M et al.: Impact of disease activity on quality of life and EQ-5D-3L score in myasthenia gravis: results from the Swedish MG registry. J Neurol 2025; 272(9): 562 [11] Teranishi H et al.: Treatment patterns and impact of glucocorticoids on health outcomes in generalized myasthenia gravis: a retrospective observational study based on the Medical Data Vision database in Japan. Front Neurol 2025; 16: 1625457 [12] Meisel A et al.: Expert consensus recommendations for improving and standardising the assessment of patients with generalised myasthenia gravis. Eur J Neurol 2024; 31(7): e16280 [13] Mendoza M et al.: Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. Neurology 2020; 95(12): e1617-e1628 [14] Watanabe G et al.: Cutoffs on severity metrics for minimal manifestations or better status in patients with generalized myasthenia gravis. Front Immunol 2024; 15: 1502721 [15] Teranishi H et al.: Treatment patterns and impact of glucocorticoids on health outcomes in generalized myasthenia gravis: a retrospective observational study based on the Medical Data Vision database in Japan. Front Neurol 2025; 16: 1625457 [16] Yan J et al.: The real-world impact of corticosteroid-associated adverse events in myas-

thenia gravis: A patient-reported survey analysis. Cell Immunol 2025; 411-412: 104956 [17] www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthenia-gravis [18] Menon D et al.: Effect of immunosuppression in risk of developing generalized symptoms in ocular myasthenia gravis. Neurology 2024; 103(4): e209722 [19] Wolfe GI et al.: Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. Lancet Neurol 2019; 18(3): 259-68 [20] Wolfe GI et al.: Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 2016; 375(6): 511-22 [21] Chayanopparat S et al.: Efficacy and safety of rituximab in anti-MuSK myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2025; 15(1): 7219 [22] Hehir MK et al.: Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. Neurology 2017; 89(10): 1069-77 [23] Wiendl H et al.: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien [24] De Bleecker JL et al.: Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. Acta Neurol Belg 2024; 124(4): 1371-83 [25] Jacob S et al.: Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). Pract Neurol 2025; 25(5): 422-37 [26] Narayanaswami P et al.: International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021; 96(3): 114-22 [27] Gilhus NE et al.: Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. Eur J Neurol 2024; 31(5): e16229 [28] Gerischer L et al.: New and emerging biological therapies for myasthenia gravis: A focussed review for clinical decision-making. BioDrugs 2025; 39(2): 185-213 [29] Howard JF Jr et al.: Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017; 16(12): 976-86 [30] Howard JF Jr et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II

study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 48(1): 76-84 [31] Vu T et al.: Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evid* 2022; 1(5): EVIDoa2100066 [32] Howard JF Jr et al.: Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22(5): 395-406 [33] Howard JF Jr et al.: Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(7): 526-36 [34] Howard JF Jr et al.: Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics* 2024; 21(5): e00378 [35] Brill V et al.: Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with genera-

lised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22(5): 383-94 [36] Antozzi C et al.: Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2025; 24(2): 105-16 [37] <https://myasthenie-qualitaets-handbuch.de> [38] Piehl F et al.: Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022; 79(11): 1105-12 [39] Cortés-Vicente E et al.: The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(6): 710-6 [40] Nowak RJ et al.: A phase 3 trial of inebilizumab in generalized myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2025; 392(23): 2309-20 [41] <https://myasthenie-qualitaetshandbuch.de/spezialsituation/impfung/>

So nehmen Sie an der med-Diplom-Fortbildung teil:

Für die richtige Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen im Anschluss an den Fachartikel werden Ihnen **2 Punkte für das Fortbildungsprogramm** bei der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft zuerkannt. Die Fortbildung gilt als positiv absolviert, wenn Sie sechs der acht Fragen richtig angekreuzt haben.

Sie haben auf **www.med-diplom.ch/** die Möglichkeit, das CME-Literaturstudium zu lesen und die zugehörigen Testfragen online zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung werden Ihnen die Credits automatisch auf Ihr Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

Teilnahmebestätigung: Wenn Sie die Testfragen online beantworten, steht Ihnen die Teilnahmebestätigung sofort in Ihrem persönlichen Fortbildungskonto zur Verfügung. Die Daten zur Anmeldung werden in einer Datenbank gespeichert und unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen genutzt (eine ausführliche Version finden Sie auf <https://ch.universimed.com/daten-schutz>).

Gültig bis 30. Juni 2027.



Online-Kurs:
www.med-diplom.ch/

Fragebogen

Leitliniengetreue Therapie der Myasthenia gravis

Die CME-Fortbildung «XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXX» und die unten stehenden Multiple-Choice-Fragen finden Sie auch auf <http://www.med-diplom.ch>. Dort können Sie die Fragen online beantworten und Ihr Zertifikat sofort downloaden und ausdrucken.

1. Welche Antikörper können bei einer Autoimmun-Myasthenie gefunden werden?

- a) ☐ MuSK-AK
- b) ☐ AChR-AK
- c) ☐ LRP4-AK
- d) ☐ Ca-Kanal-AK

(mehrere Antworten korrekt)

2. Welche Scores sollten zur Beurteilung der Krankheits-schwere bei Myasthenie verwendet werden?

- a) ☐ ALSFRS-R
- b) ☐ MG-ADL
- c) ☐ UDPRS
- d) ☐ QMG

(mehrere Antworten korrekt)

3. Bei welcher der vier Patient:innen wäre eine Thymektomie indiziert?

- a) ☐ MuSK-AK+ und ≤ 40 Jahre
- b) ☐ MuSK-AK+ und ≥ 70 Jahre
- c) ☐ AChR-AK+ und ≤ 40 Jahre
- d) ☐ AChR-AK+ und ≥ 70 Jahre

(eine Antwort korrekt)

4. Welche Medikamente sind die Mittel der ersten Wahl in der Basistherapie der generalisierten Myasthenie entsprechend der aktuellen DGN-Leitlinie?

- a) ☐ intravenöse Immunglobuline
- b) ☐ Rituximab
- c) ☐ Pyridostigmin
- d) ☐ Glukokortikoide

(mehrere Antworten korrekt)

5. Welche Parameter sprechen für einen hochaktiven Verlauf?

- a) ☐ MG-ADL ≤ 2
- b) ☐ QMG > 7
- c) ☐ langfristiger Prednisonbedarf > 5 mg
- d) ☐ MGFA «minimal manifestations» erreicht

(mehrere Antworten korrekt)

6. Für welche Patient:innengruppe ist Komplementinhibition leitliniengerecht geeignet? Patient:innen mit ...

- a) ☐ ... MuSK-AK+ MG
- b) ☐ ... AChR-AK+ MG
- c) ☐ ... okulärer MG
- d) ☐ ... seronegativer MG

(eine Antwort korrekt)

7. Was trifft auf FcRn-Modulation zu?

- a) ☐ kann unabhängig vom Myasthenie-Antikörpertyp eingesetzt werden
- b) ☐ erfordert Meningokokken-Impfung
- c) ☐ senkt pathogene IgG
- d) ☐ kann nur bei okulärer MG eingesetzt werden

(mehrere Antworten korrekt)

8. Welche Massnahme ist vor Komplementblockade obligat?

- a) ☐ Thymektomie
- b) ☐ Meningokokkenimpfung
- c) ☐ Verabreichung von IVIG
- d) ☐ Verabreichung von Hochdosis-Steroidd

(eine Antwort korrekt)

