

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome

Entwicklungsstufe: S2k

**Federführend: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Dr. h.c.
Heinz Wiendl, Münster**

Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Berlin

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1.2

AWMF-Versionsnr.: 6.2

Vollständig überarbeitet: 10. November 2022

Gültig bis: 9. November 2025

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

heinz.wiendl@ukmuenster.de

andreas.meisel@charite.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org



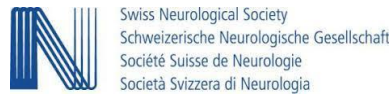
Deutsche Myasthenie
Gesellschaft



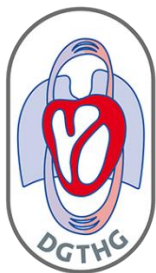
Gesellschaft für
Neuropädiatrie



Deutsche Gesellschaft
für Pathologie



Schweizerische
Neurologische
Gesellschaft



Deutsche Gesellschaft
für Thorax-, Herz-
und Gefäßchirurgie



Österreichische
Gesellschaft für
Neurologie



Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie



deutsche gesellschaft für humangenetik e.V.
german society of human genetics

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Myasthenie Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
- Gesellschaft für Neuropädiatrie
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie

Gender-Hinweis

Mit dem folgenden Text sind alle Geschlechter gleichermaßen gemeint. Der Gebrauch des generischen Maskulinums dient der Vereinfachung und Übersichtlichkeit. Alle im Folgenden genannten Empfehlungen sind in dieser Form und in ihrem Wortlaut neu.

26.05.2023 – Bitte beachten Sie folgende Korrekturen

- Die Formulierung (\geq MGFA IIa) wurde auf den **Seiten 8, 30 und 33** durch (\geq MGFA IIb) ersetzt.

Begründung: In der gegenwärtigen Definition wäre ein Status nach MGFA IIa (d.h. eine leichte generalisierte Schwäche) mit im ersten Jahr nach Diagnosestellung (unter adäquater Standardtherapie) auch ohne weitere Komplikationen im Sinne myasthener Exazerbationen hinreichend für einen hochaktiven Verlauf. In einer solchen Konstellation, d.h. ohne myasthene Exazerbationen, spielen allerdings die faziopharyngealen Verläufe (Status nach MGFA IIb) für die Einschätzung der Krankheitsschwere eine wichtige Rolle. Sie bringen neben den größeren Belastungen auch ein hohes Risiko für schwere Exazerbationen mit sich. Die aktuelle Formulierung „ \geq MGFA IIa“ gibt das nicht wieder. Daher sollte der Schwellenwert auf MGFA \geq IIb erhöht werden. Die Entscheidung für diese Änderung fiel einstimmig.

- Seite 19:** Der Text „Jitter von ≥ 10 % wird als pathologisch angesehen, ggf. treten auch Blockierungen auf“ wurde folgendermaßen geändert, außerdem sind die beiden neuen Literaturangaben in der Literatur auf S. 120 ergänzt:

Ein Befund gilt als pathologisch, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- 1) Der mittlere Jitter übersteigt den oberen Grenzwert für den Muskel, oder*
- 2) der Jitter ist bei mindestens 2 von 20 Paaren (willkürliche Aktivierung) oder 3 von 30 Endplatten (elektrische Stimulation) erhöht.*

Die Referenzwerte für den mittleren und oberen Jitter hängen vom untersuchten Muskel, der Stimulation (willkürliche Aktivierung vs. elektrische Stimulation) oder der genutzten Nadel (Einzelfaser- vs. konzentrische Nadel-Elektrode) ab (286, 287).

- Seite 32:** Abb. 2.2 wurde geringfügig geändert und ausgetauscht.
- Seite 33:** In der Legende der Abbildung wurde Punkt h) geändert: Statt „als Heilversuch vertretbar“ steht dort nun „Compassionate Use“.
- Seite 43:** Änderung der Angaben zu Tacrolimus unter „Dosis“ in Tab. 2.7:
 - Statt „0,1–0,2 mg/kg KG in 2 Einzeldosen“ heißt es nun: „**0,1 mg/kg KG in 2 Einzeldosen**“
 - „nach Talspiegel: 3–4,5 μ l/l“ wurde geändert in: „nach Talspiegel: **> 4,8 ng/ml**“
- Seite 52/53:** Die Angaben zur Zulassung von Ravulizumab und Efgartigimod wurden jeweils bei der Beschreibung der Studienevidenz präzisiert. Die Daten der Phase-III-Studien zu Roxanolizumab und Zilucoplan liegen nun publiziert vor. Daher wurden folgende Änderungen vorgenommen:
 - Der Satz „Die Zulassung für Ravulizumab wurde am 23.09.2022 von der Europäischen Kommission erteilt (2)“ wurde geändert in: „Die Zulassung für Ravulizumab **in der Indikation der AChR-positiven, generalisierten Myasthenia gravis als Zusatz zur Standardtherapie** wurde am 23.09.2022 von der Europäischen Kommission erteilt (2)“.
 - Der Absatz „Ein weiterer Komplementfaktor-5-Inhibitor ist Zilucoplan, der in einer Phase-II-Studie in der Indikation MG erfolgreich getestet wurde (7). Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie sind bisher nicht publiziert“ wurde ersetzt durch: „Ein weiterer Komplementfaktor-5-Inhibitor ist Zilucoplan, der **für die AChR-Ak-positive generalisierte MG in der Phase-III-Studie RAISE erfolgreich getestet wurde (7).**“ Die Literaturangabe „7“ wurde auf S. 99 entsprechend aktualisiert.

- Die Information „Efgartigimod erhielt in den USA am 18.12.2021 die Zulassung. Diese folgte in der EU am 10.08.2022 (6)“ den Zusatz „...in der Indikation der AChR-Ak-positiven, generalisierten MG als Zusatz zur Standardtherapie (6).“
- Der Satz „Ein weiterer in der klinischen Prüfung weit entwickelter FcRn-Modulator ist Rozanolixizumab (125), die Publikation der Phase-III-Studiendaten steht aus“ wurde ersetzt durch: „**Rozanolixizumab ist ein weiterer FcRn-Modulator und wurde in der Phase-III-Studie MycarinG für generalisierte MG positiv getestet (125)**“. Die Literaturangabe „125“ wurde auf S. 108 entsprechend aktualisiert.
- **Seite 54:** Unter „Bortezomib“ wurde das Wort „hochaktiv“ geändert in **(hoch-)aktiv**, damit die aktive und die hochaktive Form ausgedrückt wird.
- **Seite 81:** „pathologischem Inkrement (> 100%)“ wurde angepasst auf „pathologischem Inkrement (> 60%).“

22.03.2023 – Bitte beachten Sie folgende Korrektur

Auf S. 58 wurde im folgenden Satz das Wort „nicht“ ergänzt (siehe Fettung):

*In die MGTX-Studie wurden Patienten mit einer AChR-Ak-positiven, generalisierten Myasthenie eingeschlossen, die 18 bis 65 Jahre alt waren und deren Krankheit **nicht** länger als fünf Jahre andauerte.*

Was gibt es Neues?

- Das Therapieziel ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten. Dabei lässt sich die Krankheitskontrolle in vier Stufen einteilen:
 - (1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome, Freiheit von Krankheitsaktivität;
 - (2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission);
 - (3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/- Fluktuationen, +/- Krisen;
 - (4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktärer“ Myasthenia gravis (MG)): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.
- Für die Therapie gewinnt die Beurteilung des Erkrankungsverlaufs zunehmend an Bedeutung. Diese Beurteilung orientiert sich dabei neben der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifikation an der (aktuellen) Erkrankungsschwere, die eine milde/moderate versus eine (hoch-)aktive Erkrankung unterscheidet. Letztere umfasst auch den Begriff der „therapierefraktären generalisierten MG (gMG)“. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität erfolgt anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz

sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen.

- Die Therapie der MG orientiert sich neben der Krankheitsaktivität zunehmend am Antikörper (Ak)-Status mit Unterteilung in die Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-, muskelspezifische Kinase (MuSK), bzw. Lipoprotein-related protein (LRP) 4-positive sowie seronegative MG. Während die AChR-Ak der komplementbindenden Immunglobulin (Ig) G1-Subklasse angehören und damit die komplementabhängige Zerstörung der neuromuskulären Endplatte bedingen, gehören die MuSK-Ak zur nicht komplementbindenden IgG4-Subklasse, sodass Komplementinhibitoren bei dieser Form wirkungslos sind.
- Mit dem humanisierten monoklonalen IgG-Ak Eculizumab wurde im Jahr 2017 der erste C5-Komplementinhibitor in die Therapie der MG eingeführt. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie REGAIN erbrachten Evidenz der Klasse 1, die zur Therapiezulassung bei der therapierefraktären gMG mit Nachweis von AChR-Ak führte (1). Ravulizumab ist ein weiterer C5-Komplementinhibitor, der auf Basis der positiven Ergebnisse der Phase-III-Studie CHAMPION im September 2022 für die Indikation der AChR-Ak-positiven gMG bei Erwachsenen als Add-on zur Standardtherapie zugelassen wurde (2).
- Die Phase-III-Studie MGTX erbrachte Evidenz der Klasse 1 für die langfristige Verbesserung des klinischen Verlaufs und die steroidsparende Wirkung der Thymektomie (Thx) bei Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren bis zu fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose (3, 4).
- Mit den neonatalen Fc-Rezeptoren (FcRn) wurde ein weiteres neues Therapie-Target für die Behandlung der MG etabliert. Das Ak-Fragment Efgartigimod hat in der Phase-III-Studie ADAPT seine Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung der gMG gezeigt, wobei der primäre Endpunkt einer klinisch bedeutsamen Verbesserung für die Aktivitäten des täglichen Lebens (MG-ADL) bei der AChR-Ak-positiven MG erreicht wurde (5). Nach positivem Votum der European Medicines Agency (EMA) hat die EU im August 2022 Efgartigimod alfa die Zulassung erteilt (6). Eingesetzt wird es als Add-on zur Standardtherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit gMG, die AChR-Ak-positiv sind.
- Weitere Komplementinhibitoren, wie z. B. Zilucoplan, sowie weitere Modulatoren des FcRn, wie z. B. Rozanolixizumab, wurden in Studien der Phasen II bzw. III getestet, zu denen nun Ergebnisse vorliegen. Diese Substanzen unterscheiden sich vor allem in der Art und Häufigkeit der Administration (5, 7). Sie gehören zu Therapieentwicklungen, angesichts derer sich die Behandlung der MG in den nächsten Jahren deutlich verändern wird.
- Eine wichtige, wenn auch seltene Differenzialdiagnose autoimmuner myasthener Syndrome nicht nur im Kindes-, sondern auch im Erwachsenenalter sind die kongenitalen myasthenen Syndrome (CMS). Die Besonderheiten der CMS, deren Diagnostik sowie die therapeutischen Optionen werden in Abgrenzung zu den autoimmunen myasthenen Syndromen dargestellt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose der MG basiert auf dem anamnestisch und im Untersuchungsbefund erhobenen Bild einer objektivierbaren belastungsabhängigen Muskelschwäche. Die Diagnose wird gesichert durch positive Befunde in der Auto-Ak-Diagnostik und/oder Elektrophysiologie und/oder pharmakologischen Testung.
- Das Therapieziel ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten.
- Die Krankheitskontrolle lässt sich dazu in vier Stufen einteilen:
 - (1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome, Freiheit von Krankheitsaktivität;
 - (2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission);
 - (3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/- Fluktuationen, +/- Krisen;
 - (4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktärer“ MG): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.
- Die Einschätzung des Erkrankungsverlaufs sollte neben der MGFA-Klassifikation auf Basis der Erkrankungsschwere und Erkrankungsaktivität in mild/moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen.
- Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, der Dauer und der Rückbildungstendenz unter Berücksichtigung der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Auch Fluktuationen der klinischen Präsentation im Sinne eines Markers für feststellbare oder residuelle Erkrankungszeichen sollten einbezogen werden.
- Zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere und des Ansprechens auf MG-spezifische Medikamente sollen in regelmäßigen Abständen klinische ärztliche Untersuchungen einschließlich der Erhebung klinischer Scores unter Berücksichtigung der Selbsteinschätzung des Patienten erfolgen. Dazu sollten der Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG), der Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL), der MG-Quality of Life 15 (MG-QoLr) und der aktuelle MGFA-Status eingesetzt werden.
- Eine (hoch-)aktive generalisierte MG (inklusive „therapierefraktärer MG“) kann definiert werden als
 - (1) moderater/hocher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen

Intervention (IVIG, PE, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

(2) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahrs trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

(3) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

- Die Therapie soll unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Antikörperstatus (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.
- Zur symptomatischen Therapie der MG sollen die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I), in erster Linie Pyridostigmin, verwendet werden.
- Orale Glukokortikosteroide (GKS) sollen zur Behandlung der mild/moderaten bis (hoch-)aktiven generalisierten MG/juvenilen MG (jMG) und der okulären MG (oMG) als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.
- Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG von milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder Azathioprin (+/– Thx) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden.
- Alternativ zu Azathioprin können bei der gMG in der zweiten Wahl Mycophenolat-Mofetil (MMF), Ciclosporin A (CSA), Tacrolimus oder Methotrexat (MTX) erwogen werden (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen). Alternativ zu Azathioprin können bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus erwogen werden.
- Für die oMG sollen neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie orale GKS +/– Azathioprin verwendet werden. Alternativ zu Azathioprin kann der Einsatz von MMF, CSA, Tacrolimus oder Methotrexat erwogen werden.
- Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen: Bei AChR-Ak-positivem Status sollen Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod) +/– Thymektomie verwendet werden. Bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status kann eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/– Thymektomie als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation erwogen werden. Als Medikamente der zweiten Wahl sollten IVIG und Plasmapherese (Abkürzungen PLEX und PE gebräuchlich, im Folgenden wird PE verwendet)/Immunadsorption (IA) dienen. Bei der generalisierten jMG sollen

IVIG/PE als Therapien der ersten Wahl sowie Rituximab und Eculizumab als Therapien der zweiten Wahl genutzt werden. Efgartigimod und Ravulizumab können als Therapien der zweiten Wahl bei AChR-Ak-positiver jMG erwogen werden.

- Im Fall einer drohenden und manifesten myasthenen Krise sollen die rasche Aufnahme und Behandlung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation mit Erfahrung im Bereich neuromuskuläre Erkrankungen erfolgen. IVIG oder PE/IA sollen in dieser Situation angewendet werden.
- Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/- Azathioprin als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Patienten mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rituximab. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl sollen analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden, wobei auch FcRn-Modulatoren (Efgartigimod) erwogen werden können.
- Jeder MG-Patient soll auf das Vorhandensein eines Thymoms hin mittels thorakaler Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung untersucht werden. Sofern der Verdacht auf ein Thymom besteht, sollte der Thymus inkl. Thymom möglichst vollständig operativ entfernt werden. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund sind weitere Therapien wie Radio- und/oder Chemotherapie notwendig. Auch bei Kindern und Jugendlichen soll ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.
- Für die nicht Thymom-assoziierte Myasthenia gravis gilt in Bezug auf die Thymektomie Folgendes:
 - (1) Bei Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren sollte die Thx (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.
 - (2) Die Thx kann auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren erwogen werden.
 - (3) MuSK-Ak-positive MG-Patienten sollen nicht thymektomiert werden.
 - (4) Die Thx kann auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG in Erwägung gezogen und individuell entschieden werden.
 - (5) Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren sollte die Thx erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) erfolgen. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren sollte wie unter (1) weiter verfahren werden.
- Die juvenile gMG und oMG sollen medikamentös behandelt werden wie die MG bei Erwachsenen – entsprechend Ak-Subtyp und Krankheitsaktivität. Bei präpubertären Kindern sind spontane Remissionen zu berücksichtigen. Auch die Therapie mit Rituximab und Eculizumab bei juveniler

gMG sollte als Off-label-Möglichkeit individuell diskutiert werden. In der Krise können PE/IA in Erwägung gezogen werden, die Gabe von IVIG kann erwogen werden.

- Impfungen, einschließlich COVID-19-Impfungen, sollen bei MG einschließlich jMG wie üblich nach Empfehlungen der zuständigen nationalen Behörden durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für die Lebendimpfungen und die Indikation zur Impfung bei der jMG. Vor einer Therapie mit Komplementinhibitoren muss eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, Y, W135 (1 x Menveo®) und B (2 x Bexsero® im Abstand von vier Wochen) durchgeführt werden. Unter Immuntherapie sollten keine Lebendimpfungen durchgeführt werden. Falls zeitlich möglich, sollten die erforderlichen Impfungen spätestens vier Wochen vor Beginn einer Immuntherapie abgeschlossen sein. Bei Rituximab-Therapie sollen Impfungen einen Monat vor einer geplanten Gabe erfolgen oder mindestens einen Monat nach Rituximab-Therapie bzw. vor der nächsten Gabe.
- Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft sollte eine spezifische Beratung in einem auf Myasthenie spezialisierten Zentrum erfolgen.
- Beim Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) soll die symptomatische Therapie mit Amifampridin oder 3,4-Diaminopyridin (DAP) sowie Pyridostigmin erfolgen. Beim paraneoplastischen LEMS (pLEMS) soll die Tumorbehandlung wie sonst üblich durchgeführt werden. GKS sollen zur Behandlung des LEMS als Basis-Immuntherapeutikum in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden. Zur steroidsparenden Therapie soll Azathioprin eingesetzt werden. Alternativ zu Azathioprin kann der Einsatz von MMF, CSA, Tacrolimus oder Rituximab erwogen werden. Auf Methotrexat sollte insbesondere bei pLEMS verzichtet werden. Zur Behandlung einer krisenhaften Verschlechterung sollen IVIG oder ggf. auch Plasmapherese eingesetzt werden.
- Bei der Ak-negativen Myasthenie sollte in Abhängigkeit vom Ansprechen auf Immuntherapie die Differenzialdiagnose eines CMS erwogen werden. Bei V. a. CMS soll die molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung und Therapieplanung durchgeführt werden.
- Die multimodale (pharmakologische und nicht pharmakologische) Therapie (inklusive der Thymektomie) der myasthenen Syndrome sollte in oder in enger Abstimmung mit Myasthenie-Zentren erfolgen.

Inhalt

1	Geltungsbereich und Zweck.....	13
1.1	Zielsetzung und Fragestellung.....	13
1.2	Versorgungsbereich.....	13
1.3	Patientenzielgruppe	13
1.4	Adressaten.....	13
1.5	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	13
2	Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms.....	14
2.1	Definition und Epidemiologie.....	14
2.2	Ätiologie und Pathogenese	14
2.3	Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung	27
2.4	Therapie.....	31
2.5	Impfungen bei Myasthenia gravis	66
2.6	Myasthenie in besonderen Situationen	68
2.7	Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können	71
2.8	Kongenitale myasthene Syndrome	72
2.9	Diagnostik und Therapie des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS)	80
2.10	Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen.....	83
3	Wichtige Forschungsfragen.....	85
4	Informationen zu dieser Leitlinie	87
4.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	87
4.2	Methodische Grundlagen.....	89
4.3	Literaturrecherche und kritische Bewertung	89
4.4	Strukturierte Konsensfindung	90
4.5	Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke.....	92
5	Redaktionelle Unabhängigkeit	93
5.1	Finanzierung der Leitlinie	93
5.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	93
6	Externe Begutachtung und Verabschiedung	95
7	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	95
	Verwendete Abkürzungen	96
	Literatur.....	99
	Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	121

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die MMG und das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) repräsentieren immunvermittelte Störungen der neuromuskulären Übertragung, die mit zunehmend vertieftem Verständnis der Pathogenese immer differenziertere diagnostische Methoden und Therapiestrategien erfordern und ermöglichen. Die autoimmun bedingten myasthenen Syndrome werden von den genetisch bedingten kongenitalen myasthenen Syndromen (CMS) getrennt betrachtet. Hierbei werden die Besonderheiten in Bezug auf Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie herausgearbeitet. Die Autorengruppe möchte daher den aktuellen Stand bzgl. Pathogenese, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen darlegen. Auf alters- und geschlechtsspezifische Aspekte wird eingegangen.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziele der S2k-Leitlinie sind die

- Unterstützung von Ärzten und betroffenen Patientinnen und Patienten bei medizinischen Entscheidungen durch formal konsentierten Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- Verbesserung der Versorgung.

1.2 Versorgungsbereich

Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und den stationären Versorgungsbereich.

1.3 Patientenzielgruppe

Patienten mit myasthenen Syndromen (MG, LEMS, CMS)

1.4 Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Neurologen, Neuropädiater, Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgen sowie Pathologen. Sie richtet sich ferner an alle an myasthenen Syndromen (MG, LEMS, CMS) erkrankten Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Diese Leitlinie umfasst einen Leitlinienreport und eine standardisierte Zusammenfassung der Angaben zu den Interessen sowie Angaben zur Bewertung und zum Umgang mit Interessenkonflikten.

2 Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms

2.1 Definition und Epidemiologie

Die MG und die anderen myasthenen Syndrome beruhen auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung. Mit Ausnahme der CMS sind hierfür Autoimmunprozesse verantwortlich, in deren Rahmen es durch Bildung von Auto-Antikörpern (Auto-Ak) gegen prä- oder postsynaptische Strukturen der neuromuskulären Endplatte zum Leitsymptom der belastungsabhängigen Muskelschwäche kommt. Die Inzidenz der „klassischen“ MG bewegt sich zwischen 0,25 und 3,0 pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz wird auf 10–36 pro 100.000 Einwohner geschätzt (8–12). Es zeigt sich eine Inzidenzzunahme mit steigendem Alter und einem Gipfel vom 60. bis 80. Lebensjahr. Die Inzidenz und Prävalenz der early-onset MG (EOMG) ist bei Frauen ca. drei- bis viermal häufiger als bei Männern, die late-onset MG (LOMG) etwas häufiger bei Männern. In den vergangenen Jahrzehnten ist eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz und -inzidenz zu beobachten (8, 12), welche unter anderem durch verbesserte Diagnosetechniken sowie eine alternde Bevölkerung erklärt werden kann. Es besteht offenbar ein leicht erhöhtes familiäres Risiko für MG: Das Erkrankungsrisiko für Geschwister von an neuromuskulären Erkrankungen leidenden Personen liegt bei 4,5 % (13). Rund 10 % der Menschen mit Myasthenie sind Kinder im Alter unter 17 Jahren (juvenile MG, jMG), die Inzidenz ist hier ca. 2 und die Prävalenz ca. 4–14 pro eine Million Einwohner. (14, 15). Bei jMG werden Patienten mit präpubertärem Beginn (Symptombeginn vor dem zwölften Lebensjahr) von solchen mit pubertärem Beginn unterschieden.

2.2 Ätiologie und Pathogenese

2.2.1 Autoimmunpathogenese

Ursache der autoimmunen MG ist ein Verlust von funktionsfähigen nikotinischen AChR (nAChR) an der motorischen Endplatte durch verschiedene Auto-Ak. Es gibt drei Effektormechanismen bei der „klassischen“ AChR-Ak-vermittelten MG, die letztlich zu einem erniedrigten Endplattenpotenzial führen:

1. direkte funktionale Blockade von AChR
2. Antigen-Modulation durch „Crosslinking“ und dadurch bedingte Endozytose der AChR und
3. komplementvermittelter Membranschaden der Muskelmembran.

AChR-Ak sind vor allem vom IgG1-Subtyp und damit in der Lage, die Komplementkaskade zu aktivieren (16, 17). Durch die konsekutive Bildung des Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC) kommt es zu einer Abnahme von AChR an der postsynaptischen Membran (siehe

► **Abb. 2.1).**

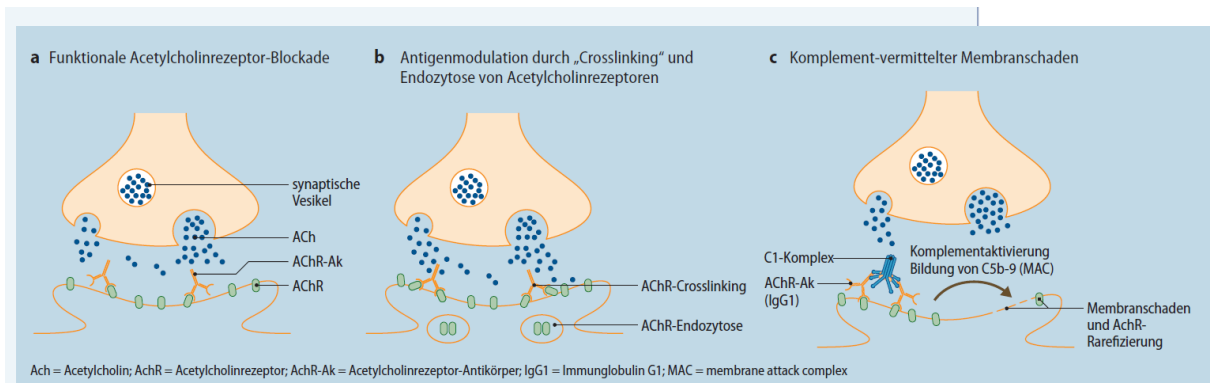


Abb. 2.1: Effektormechanismen der AChR-Ak-positiven MG (Blum 2022)


Auto-Ak gegen muskelspezifische Kinase (MuSK) (vom nicht komplementbindenden IgG4-Subtyp) verhindern die Interaktion von Lipoprotein-related protein (LRP)4 mit MuSK, wodurch die reguläre Agrin-induzierte, funktionell essenzielle „Clusterbildung“ von AChR-Formationen an der neuromuskulären Synapse gestört wird (18).

Ak gegen LRP4 und den LRP4-Liganden Agrin wurden ursprünglich bei wenigen seronegativen Patienten ohne nachweisbare Ak gegen AChR und MuSK beschrieben und dürften bei diesen funktionell relevant sein (19–21). Inzwischen werden AChR/LRP4, MuSK/LRP4 und AChR/Agrin „doppelt-positive“ Ak-Konstellationen bei MG-Patienten aber häufiger beobachtet (22, 23), während AChR-Ak und MuSK-Ak kaum zusammen vorkommen (24). Ak gegen LRP4 gehören zu den komplementaktivierenden IG-Klassen IgG1 und IgG3 und sind funktionell relevant, während die pathophysiologische Rolle von Agrin-Ak weniger klar ist (22).

Bei seronegativen MG-Patienten ist bislang unklar, gegen welches Epitop an der neuromuskulären Endplatte die Auto-Ak gerichtet sind. Eine neuere Studie zeigte bei seronegativen MG-Patienten Komplement- und IgG1-Ablagerungen an der neuromuskulären Endplatte (25). Es ist zu erwarten, dass im Laufe der nächsten Jahre neue myastheniespezifische Auto-Ak identifiziert werden.

2.2.2 Thymus und Myasthenie

70 % der EOMG-Patienten mit AChR-Ak-Nachweis zeigen eine Thymusentzündung (Thymitis, lymphofollikuläre Hyperplasie), wobei Keimzentren Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses sind, der zur intrathymischen AChR-Ak-Produktion führt. Der Thymus gilt bei diesen Patienten als Ausgangsort der gestörten Toleranzinduktion gegenüber dem AChR (26). Bei AChR-Ak-positiven MG-Patienten über 60 Jahren findet sich in der Regel keine Thymitis, sondern eine altersadäquate Involution („Atrophie“), sodass hier die pathogenetische Relevanz des Thymus unklar ist (27, 28). Durchschnittlich die Hälfte dieser Patienten besitzt Anti-Titin-Ak (23, 29), die damit bei positivem Nachweis als hinweisend auf eine LOMG gelten können. Die Korrelation zwischen Manifestationsalter und Thymuspathologie ist zwar hochsignifikant, aber es gibt Ausnahmen, insbesondere auch mit histopathologischem Nachweis einer Thymushyperplasie bei der LOMG (30). Bei ca. 15 % der Patienten tritt die MG (unabhängig von der klinischen Ausprägung) als paraneoplastisches Syndrom bei einem Thymom auf. Fast immer finden sich AChR-Ak, die in mehr als 50 % der Fälle von Titin-Ak (MGT-30) begleitet werden (29). Nur in Einzelfällen finden sich bei

Thymom-Patienten Ak gegen MuSK (31) oder LRP4 (32). Die gängige WHO-Klassifikation der Thymome und ihre Assoziation mit der MG sind in  **Tab. 2.1** zusammengestellt.

Tab 2.1: Häufigkeit der MG bei den verschiedenen histologischen Thymomtypen nach der WHO-Klassifikation (Travis et al. 2015)*(33)

Histologischer Thymomtyp*	Häufigkeit Thymom-assoziiierter MG**	Historische Nomenklatur***
Typ-A-Thymom	17 %	medulläres Thymom
Typ-AB Thymom	18 %	gemischtes Thymom
Typ-B1-Thymom	44 %	prädominant kortikales Thymom
Typ-B2-Thymom	54 %	kortikales Thymom
Typ-B3-Thymom	50 %	hochdifferenziertes Thymuskarzinom
mikromoduläres Thymom	selten	–
metaplastisches Thymom	sehr selten	niedriggradiges metaplastisches Thymuskarzinom

Erläuterung: Seit 2015 werden Thymome als maligne eingestuft. Die historische Klassifikation nach Müller-Hermelink ist hier noch aufgeführt, weil Thymome nicht selten 10–20 Jahre nach der Resektion rezidivieren und in entsprechend alten Befunden die historische Nomenklatur verwendet wird; *WHO-Klassifikation, **Mittelwert nach der WHO-Klassifikation (33), ***nach Müller-Hermelink (34); MG: Myasthenia gravis

2.2.3 Diagnose

Die Diagnose der MG basiert auf dem anamnestisch und im Untersuchungsbefund erhobenen Bild einer objektivierbaren belastungsabhängigen Muskelschwäche. Die Diagnose wird gesichert durch positive Befunde in der Auto-Ak-Diagnostik und/oder Elektrophysiologie und/oder pharmakologischen Testung.

Checkliste Symptomatik

- Leitsymptom: belastungsabhängige Muskelschwäche ohne oder mit gering ausgeprägten Muskelschmerzen
- Ca. 70 % aller Patienten haben initial eine okuläre Symptomatik durch Affektion der äußeren Augenmuskulatur sowie des Lidheber-Muskels mit Diplopien, asymmetrische (!) Ptosis, signe de cils („Wimpernzeichen“).
- Im gesamten Krankheitsverlauf generalisiert die Erkrankung bei ca. 70–80 % der Patienten.
- Bei ca. 80–90 % aller Patienten erfolgt die Generalisierung innerhalb von zwei bis drei Jahren.
- Rein okuläre Verläufe treten in ca. 10–15 % aller Patienten auf und können somit erst nach ca. drei Jahren diagnostiziert werden.

- Bei generalisierter Verlaufsform können potenziell alle quergestreiften Muskeln erfasst werden.
 - Extremitätenmuskulatur: zumeist proximale Betonung, z. B. erschwertes Überkopfarbeiten oder Treppensteigen
 - Kopfhalte- und Rumpfmuskulatur
 - bulbäre Muskulatur: Dysphagie, Dysarthrie, Kauschwäche, Rhinolalia aperta, Facies myopathica
 - Atemmuskulatur: Belastungs-, Ruhedyspnoe, reduzierte Vitalkapazität, respiratorische Insuffizienz (myasthene Krise, siehe unten)
- Ca. 80 % aller Patienten haben ein ausgeprägtes, häufig auch im Langzeitverlauf schwer therapierbares Fatigue-Syndrom.

Checkliste Diagnostik

a) Anamnese:

- myastheniespezifische Symptome (z. B. Doppelbilder, Ptosis, Kau- und Schluckbeschwerden, Dyspnoe, Kopfhalteschwäche, Ermüdung proximaler Muskelgruppen)
- belastungs- und/oder tageszeitabhängige Symptome
- Fatigue-Symptomatik
- erstmaliges Auftreten der Symptome bei Infektionserkrankungen, Operationen, Schwangerschaften, Einnahme bestimmter Medikamente, psychosozialen Belastungssituationen
- Vorliegen eines Thymoms oder anderer Tumorerkrankungen
- Vorliegen behandlungsrelevanter Komorbiditäten (psychische und internistische) inklusive anderer Autoimmunerkrankungen
- vegetative Anamnese

b) Körperliche Untersuchung:

- okuläre Symptomatik: Simpson-Test, Untersuchung des Lidschlusses (signe de cils?), Doppelbilder bei Seitwärtsblick, Untersuchung auf Zeichen eines Begleitschielens (Cover-Test), Ice-Pack-Test
- Halteversuche (Arm-, Bein-, Kopfhalteversuch)
- bulbäre Symptome: Rhinolalie, Dysarthrie, verschliffene Artikulation beim Zahlenreihensprechen, Schluckdiagnostik bei Hinweisen auf Schluckstörungen
- Messung der Vitalkapazität mit Handspirometer

- Quantifizierung der myasthenen Symptomatik mit dem Quantitativen MG-Score (QMG-Score) gemäß internationalen Richtlinien (Besinger-Score ist veraltet)

- Klassifikation der Myasthenie nach MGFA

c) Labor:

- myastheniespezifische Auto-Ak-Diagnostik:
 - AChR-Ak
 - MuSK-Ak
 - LRP4-Ak
- Titin-Ak bei V. a. Thymom (allerdings nur bei jMG aussagekräftig; ca. 30–50 % der MG-Patienten > 40 Jahre ohne Thymom sind Titin-Ak-positiv)
- Bestimmung von Ak gegen Voltage-gated calcium channel (VGCC) vom P/Q-Typ bei Differenzialdiagnose (DD) LEMS
- Kreatinkinase (CK)-Bestimmung bei DD Myopathie/Myositis
- TSH und ggf. anti-TPO-Ak zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion (Hashimoto-Thyreoiditis als häufigste weitere Autoimmunerkrankung)
- erweitertes Labor bei V. a. weitere Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatologische Parameter, Vitamin-B12-Spiegel)

d) Elektrophysiologie:

Dekrement-Test:

- Repetitive niederfrequente Stimulation (2–3 Hz) eines motorischen Nerven vor und nach tonischer Kontraktion des entsprechenden Kennmuskels
- Amplitudenabnahme von $\geq 10\%$ = positiver Dekrement-Test
- Sensitivität bei der okulären MG (oMG) liegt bei etwa 30 % und bei generalisierten Verläufen bei etwa 80 % (35)
- Sensitivität des Tests stark abhängig davon, ob untersuchter Muskel von MG betroffen ist, deutliche Steigerung der Sensitivität durch Untersuchung von vier unterschiedlichen Muskeln (Steigerung Sensitivität auf 92 %), Sensitivität während myasthener Krise im M. orbicularis oculi (!) am höchsten (36)
- Cave: Gefahr methodisch bedingter Fehlinterpretationen, zuverlässige Beurteilung nur bei „ruhigem“ Kurvenverlauf möglich

Einzelfaser-Elektromyographie (EMG) (engl. single fiber-EMG, SF-EMG)

- hochselektive Ableitungstechnik, bei der die Aktionspotenziale einzelner Muskelfasern einer motorischen Einheit erfasst und aufgezeichnet werden
- Gestörte neuromuskuläre Übertragung kann durch eine erhöhte Variabilität des zeitlichen Abstands der Potenziale zweier Muskelfasern der gleichen motorischen Einheit objektiviert werden (erhöhter „Jitter“).
- Ein Befund gilt als pathologisch, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
 - 1) Der mittlere Jitter übersteigt den oberen Grenzwert für den Muskel, oder
 - 2) der Jitter ist bei mindestens 2 von 20 Paaren (willkürliche Aktivierung) oder 3 von 30 Endplatten (elektrische Stimulation) erhöht.

Die Referenzwerte für den mittleren und oberen Jitter hängen vom untersuchten Muskel, der Stimulation (willkürliche Aktivierung vs. elektrische Stimulation) oder der genutzten Nadel (Einzelfaser- vs. konzentrische Nadel-Elektrode) ab (286, 287).

- Sensitivität wird mit bis zu 97 % angegeben, wobei auch hier entscheidend ist, ob ein klinisch betroffener Muskel untersucht wird (35).

e) Pharmakologische Testung:

Edrophonium-Test

- insbesondere bei negativer Paraklinik (Auto-Ak, Elektrophysiologie) und klinischem V. a. eine seronegative MG
- Bei V. a. oMG
- gemeinsam mit Patienten vorherige Definition des Outcome-Parameters (z. B. Verbesserung Ptosis, Diplopie, Halteversuche)
- Bezugsquelle von Edrophonium-Chlorid: über Apotheken oder Arzneimittelimport
- Durchführung nur unter bestehenden Monitoring-Möglichkeiten (EKG, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) und in Reanimationsbereitschaft
- vorheriger Ausschluss von Kontraindikationen (bradykarde Herzrhythmusstörungen, Asthma bronchiale)
- Procedere:
 - ➔ 1 ml (= 10 mg) Edrophonium-Chlorid, verdünnt mit 9 ml NaCl
 - ➔ Bereithaltung von injektionsfertigem Atropin (0,5–1 mg)
 - ➔ fraktionierte Gabe: Testdosis von 2 ml, danach 3-ml- und 5-ml-Bolus im Abstand von einer Minute
 - ➔ Untersuchung auf eine objektivierbare Besserung der Symptome
- alternativ im ambulanten Rahmen: oraler Pyridostigmin-Test mit probatorischer Dosis von 30

bis 60 mg (bei Kindern gewichtsadaptierte Dosis) sinnvoll (nicht standardisiert) (▢ **Kap. 2.4.1**); Beurteilung Therapieeffekt nach ca. 45–60 Minuten

FEES-Edrophonium-Test:

Die Gabe von Edrophonium-Chlorid während der Durchführung einer FEES (flexible endoskopische Evaluation der Schluckfunktion) kann eine aufschlussreiche und verlässliche Untersuchungsmethode sein, um bei unklaren isolierten Schluckstörungen eine MG als Ursache zu identifizieren und zu sichern (40, 41).

f) Bildgebung:

- Computertomographie (CT) Thorax mit Kontrastmittel oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) Thorax (bevorzugt bei jüngeren Patienten) bei jedem Patienten zum Ausschluss eines Thymoms bzw. zum bildgebenden Nachweis einer Thymushyperplasie
- Bei Thymom-Patienten postoperativ in Abhängigkeit von der Thymom-Klassifikation regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen zum Ausschluss eines Rezidivs
- kraniale MRT (cMRT) bei okulärer Myasthenie zur Differenzialdiagnostik

2.2.4 Klassifikation

Die klinische Klassifikation erfolgt international anhand der Kriterien der MGFA (► **Tab. 2.2**), wobei hier der höchste jemals erreichte Schweregrad im Krankheitsverlauf gewertet wird. Es werden MG-Patienten mit rein okulären (MGFA I) und generalisierten Symptomen (MGFA II–V) unterschieden. Patienten mit einer generalisierten Verlaufsform werden abhängig vom Verteilungsmuster der Extremitäten- (II–IVa) oder der oropharyngeal betonten (II–IVb) Verlaufsform zugeordnet. Patienten, die im Krankheitsverlauf eine myasthene Krise erlitten haben, werden mit MGFA V klassifiziert (► **Tab. 2.2**).

Tab. 2.2: Klinische Klassifikation entsprechend MGFA (2000)

MGFA-Klasse	Klinischer Status
I	rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	leichte generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich Augenmuskeln
III	mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (myasthene Krise)
Klasse II bis IV lassen sich in zwei Subgruppen unterteilen:	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedgürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder Atemmuskulatur, geringe oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen

MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America


Weitere Klassifikationen basieren auf dem Krankheitsalter, dem Ak-Status und der begleitenden Thymuspathologie:

- Klassifikation nach Symptombeginn:
 - Myasthenie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter = jMG (< 18. Lebensjahr)
 - Myasthenie mit Beginn im frühen Erwachsenenalter = EOMG (\leq 50. Lebensjahr)
 - Altersmyasthenie = LOMG (\geq 50. Lebensjahr) (37)
- Klassifikation gemäß Ak-Status bei wahrscheinlich unterschiedlichem therapeutischem Ansprechen (38):
 - AChR-Ak-positive MG (ca. 80 %)
 - MuSK-Ak-positive MG (ca. 3 %)
 - LRP4-Ak-positive MG (ca. 1 %)
 - seronegative MG (ca. 15 %)
- Klassifikation gemäß Thymuspathologie:
 - Thymom-assoziierte (paraneoplastische) MG (ca. 15 %)
 - MG mit Nachweis einer Thymushyperplasie (ca. 70 % bei EOMG)


Prognose

Die MG gilt als meist gut behandelbare Erkrankung. Die Mortalität ist seit Anfang des 20. Jahrhunderts durch die Verfügbarkeit von AChE-I, Immuntherapien, IVIG und PE/IA sowie intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten dramatisch gesunken (39) und ist im Vergleich zur Normalbevölkerung nur leicht erhöht. Das Mortalitätsrisiko ist am höchsten in den ersten fünf Erkrankungsjahren, während derer die Erkrankung ihre maximale Ausprägung zeigt und das Risiko einer myasthenen Krise am höchsten ist (40). Die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit myasthener Krise liegt bei ca. 12 % (41). Mittel- bis langfristig zeigen ca. 75 % der Patienten einen günstigen Verlauf mit kompletter Remission oder minimaler Krankheitsmanifestation (42, 43). Dennoch kann die MG immer wieder reaktiviert werden. Potenzielle Auslöser/Krankheitsverstärker sind (bakterielle) Infektionen, Operationen, Schwangerschaften und bestimmte Medikamente (Besonderheiten siehe in den entsprechenden Kapiteln). Ca. 10 % der MG-Verläufe bleiben mit den aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen nicht ausreichend kontrolliert oder gut behandelbar, auch „therapierefraktär“ genannt (44). Risikofaktoren für eine (hoch-)aktive und schwere MG sind weibliches Geschlecht, EOMG, Thymom-assoziierte MG (TAMG) und positiver MuSK-Ak-Status (45).

2.2.5 Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der MG sind in  **Tab. 2.3** aufgeführt.

Tab. 2.3: Differenzialdiagnosen zur MG

Erkrankung	Differenzierende Befunde
LEMS	kurzzeitige Verbesserung („warming up“) der Paresen unter Belastung? Hypo-/Areflexie? Autonome Störungen: Xerostomie, Impotenz, orthostatische Dysregulation, verminderte Schweißsekretion, Obstipation? AChR-Ak-negativ, VGCC-Ak-positiv (P/Q-Typ, bei 85 %); Sox-1-Ak bei pLEMS, niedriges 1. CMAP, Dekrement in der 3-Hz-Serienreizung, Inkrement (mehr als 100 %) bei Doppelreiz und in der 20–50-Hz-Serienreizung – typischerweise auch niedrige CMAP; Tumorsuche (vor allem nach kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC))
CMS	sehr seltene Erkrankungen; meist autosomal-rezessiver Erbgang; < 10 % der Myasthenie-Erkrankungen im Kindesalter, auch Manifestation im Erwachsenenalter möglich (v. a. RAPSN- und DOK7-Mutation); in der Regel kein Nachweis spezifischer Auto-Ak; molekulargenetische Diagnostik
medikamenteninduzierte myasthene Syndrome	Medikamentenanamnese (siehe auch  Tab. 2.10) D-Penicillamin, Chloroquin: Myasthenie mit positiven AChR-Ak
Botulismus und Überdosierung von therapeutischem Botulinumtoxin	manchmal mehrere Erkrankte im Umfeld; Heimkonserven, Hausgeräuchertes; typischerweise vegetative Symptomatik (Pupillenstarre, Obstipation); Doppelbilder, Ptose
Myositis-Syndrome	erhöhte Muskelenzyme, Myalgien, Schwellung; (Haut-)Muskelbiopsie, EMG, Muskel-MRT
mitochondriale Myopathie	(C)PEO: Wichtigste Unterscheidungsmerkmale zur oMG sind die zumeist fehlende Diplopie trotz objektivierbarer Augenmuskelparesen und keine Fluktuationen; Retinopathie bei Kearns-Sayre-Syndrom; Muskelbiopsie („ragged-red“ Fasern); molekulargenetische Diagnostik
okulopharyngeale Muskeldystrophie	Diplopie, Dysphagie; progredienter Verlauf; Muskelbiopsie („rimmed-red“ Vakuolen); molekulargenetische Diagnostik möglich
Motoneuronerkrankung, Bulbärparalyse	klinische und elektrophysiologische Hinweise für eine Vorderhornschädigung (Atrophie, Faszikulationen, Reflexsteigerung)
akute Polyradikulitis mit Sonderformen	Liquorbefund mit zytoalbuminärer Dissoziation (nicht initial!)
GBS	rasch aufsteigende Paresen und Dysästhesien
Miller-Fisher-Syndrom	akute Ataxie, Okulomotorik eingeschränkt, faziale Parese, Reflexverlust
Hirnnervenneuritis	motorische und sensible Hirnnervenbeteiligung; Pupillenstörungen
okuläre Myositis*	Bewegungsschmerz, Augenschwellung, Orbita-CT; Orbita-Sonographie
endokrine Orbitopathie*	Schilddrüsenparameter, Orbita-CT (verdickte Augenmuskeln)
okuläre Symptome bei MS**	internukleäre Ophthalmoplegie; Erkrankungsschübe; pathologischer Liquor, evozierte Potenziale, MRT

Erkrankung	Differenzierende Befunde
Raumforderung retrobulbär, an der Schädelbasis oder intrazerebrale Raumforderung oder Hirnstamm-Ischämie	multiple Hirnnervenbeteiligung, auch fluktuierend (!), eventuell Horner-Syndrom; Röntgenaufnahme des Schädels, CT/MRT
funktionelle Paresen (dissoziative Erkrankung)	starke Situationsabhängigkeit, z. T. grotesk ausgestaltete Symptome (!), cave: MG mit psychogener Überlagerung

*Beide Erkrankungen können gemeinsam auftreten.

**gegen rein okuläre MG manchmal schwer abgrenzbar

AChR: Acetylcholinrezeptor; Ak: Antikörper; CMAP: Muskelsummenaktionspotenzial; CMS: kongenitales myasthenes Syndrom; (C)PEO: (chronisch) progressive externe Ophthalmoplegie; CT: Computertomographie; EMG: Elektromyographie; GBS: Guillain-Barré-Syndrom; LEMS: Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom; MG: Myasthenia gravis; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; oMG: okuläre Myasthenia gravis; pLEMS: paraneoplastisches Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; VGCC-(P/Q-Typ); Ak: Antikörper gegen spannungsgeladene Kalziumkanäle (Voltage-gated calcium channels)

Tab. 2.4: Übersicht und typische Charakteristika der MG-Formen

	EOMG	LOMG	MuSK-Ak-positive Myasthenie	LRP4-Ak-positive Myasthenie	Thymom-assoziierte Myasthenie	Seronegative Myasthenie	jMG
relative Häufigkeit*	20 %	45 %	3 %	1 %	15 %	15 %	10 %
Verlauf und Manifestation	Beginn oft okulär, dann meist Generalisierung, Beschwerdemaximum in den ersten drei Jahren	Wie EOMG	generalisiert, fazial und bulbopharyngealer Schwerpunkt	okulär und generalisiert	generalisiert, häufig persistierende Symptome trotz Therapie		okulär und generalisiert
Alter bei Beginn	≤ 50 Jahre	> 50 Jahre	jedes Alter	≤ 50 Jahre	relativ häufig: 40–60 Jahre	jedes Alter	< 18 Lebensjahr
Männer: Frauen	1 : 3	5 : 1	1 : 3	nicht bekannt	1 : 1	nicht bekannt	präpubertär: 1 : 1 postpubertär: 1 : 2
Auto-Ak	AChR-Ak	AChR-Ak Titin-Ak	Musk-Ak	LRP4-Ak	AChR-Ak Titin-Ak	keine bekannt	AChR-Ak, MuSK-Ak, LRP4-Ak
typische Thymuspathologie	lymphofollikuläre Hyperplasie, Thymitis	Involution, fettige Atrophie	keine	nicht bekannt	Thymom	nicht bekannt	lymphofollikuläre Hyperplasie
Thymektomie-Effekt	sehr gut, innerhalb von Monaten	inkonsistent, evtl. verzögert	kein Effekt	mögliche positive Effekte	OP primär aus onkologischer Indikation. Myasthenie braucht regelhaft trotz Thymomentfernung eine Langzeit-Immuntherapie	mögliche positive Effekte	gut, keine placebo-kontrollierten Daten
Ansprechen auf Immuntherapie	sehr gut	sehr gut	oft unbefriedigend auf konventionelle Immuntherapeutika. Gut auf RTX	heterogen	teils unbefriedigend	heterogen	sehr gut

*Die relativen Häufigkeiten addieren sich nicht zu 100 %, da es sich um unterschiedliche Klassifikationen handelt (siehe 2.2.4 Klassifikationen); AChR: Acetylcholinrezeptor; Ak: Antikörper; EOMG: early-onset Myasthenia gravis; jMG: juvenile Myasthenia gravis; LOMG: late-onset Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; LRP4: lipoprotein-related protein 4; OP: Operation; RTX: Rituximab

2.2.6 Myasthene Krise

Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation der MG mit respiratorischer Insuffizienz. Meist bestehen auch schwere Schluckstörungen, die eine künstliche Ernährung erfordern und mit einer akuten Aspirationsgefahr einhergehen. Das Risiko einer myasthenen Krise ist in den ersten zwei bis drei Erkrankungsjahren am höchsten. Häufigste Ursachen sind Infektionen und Medikamenteneinnahmefehler/Incompliance sowie die (bislang) unzureichende Immuntherapie oder gar deren zu frühe Beendigung. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit instabilen bulbären und respiratorischen Symptomen (Vitalkapazität < 1.000 ml bei Frauen bzw. < 1.500 ml bei Männern, < 20 ml/kg Körpergewicht (KG) insbesondere auch bei Kindern) und multimorbide Patienten im höheren Lebensalter.

2.2.7 Drohende myasthene Krise und Exazerbation: krisenhafte Verschlechterung

Die Exazerbation einer Myasthenie ist weniger klar definiert als die Krise, geht dieser jedoch womöglich voraus. Zur Definition wurde vorgeschlagen, dass alle drei folgenden Kriterien erfüllt sein sollten, um von einer Exazerbation im Sinne der drohenden myasthenen Krise (synonym: Präkrise, krisenhafte Verschlechterung) sprechen zu können (46):


- zeitliches Kriterium: Es lässt sich eine progrediente Verschlechterung des myasthenen Syndroms in den vorangegangenen Tagen, längstens 30 Tage, feststellen.
- subjektives Kriterium: Es findet sich eine alltagsrelevante Einschränkung bulbo-pharyngealer Funktionen, der Kopfhaltmuskulatur oder der Extremitätenkraft oder beginnende Atemschwäche mit reduziertem Hustenstoß.
- objektives Kriterium: Der QMG beträgt mindestens acht Punkte, wobei hiervon sich nicht mehr als fünf Punkte aus den okulären Befunden ergeben. Der QMG bezieht sich auf den klinischen Zustand ohne einen Effekt von AChE-I. Das letzte Kriterium ist im Alltag jedoch schwierig zu benutzen oder quantitativ einzusetzen, zumal die Patienten die Verschlechterung in der Regel trotz Einnahme der AChE-I haben.

Red Flags für eine drohende Krise

- fieberhafter Infekt in den letzten zwei Wochen mit Antibiose
- „inverse Aspiration“: Speisen und Getränke gelangen beim Schluckakt in die Nase
- insuffizienter Schluckakt: Husten oder Räuspern nach dem Schlucken
- insuffizienter Hustenstoß
- aphone Dysarthrie: typisch im Satzverlauf zunehmende Phonationsschwäche mit „näselnder“ Aussprache (Rhinophonia aperta)
- dropped head: Kopf fällt nach vorn, fixierte Parese der Kopfstrecker
- dropped chin: Unterkiefer fällt nach (längerem) Kauen nach unten

2.3 Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung

Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie -schwere der MG

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie -schwere und als Instrumente zur Prognose, Verlaufsbeurteilung sowie zum therapeutischen Ansprechen auf myastheniespezifische Medikamente stehen verschiedene Skalen und Instrumente zur Verfügung. Die sowohl im klinischen als auch im Studien-Setting als Studienendpunkte am häufigsten genutzten Scores sind in  **Tab. 2.5** zusammengefasst. In dieser Leitlinie wird zwischen milder/moderater und (hoch-)aktiver sowie therapierefraktärer MG unterschieden. Der Begriff „(hoch-)aktive MG“ wurde auf Basis von Literatur sowie einer Expertendiskussion operationalisiert.

Empfehlung 2.3-1**Neu [2022]**

Das Therapieziel der MG **soll** die bestmögliche Krankheitskontrolle unter bestmöglicher Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten sein.

Die Einstufung des Erreichens der Erkrankungskontrolle **sollte** prinzipiell nach vier Stufen erfolgen:

- 1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome
- 2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission)
- 3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/- Fluktuationen, +/- Krisen
- 4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktäre“ MG): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.

Die Einschätzung der Erkrankung **sollte** neben der MGFA-Klassifikation auf Basis der Erkrankungsschwere und Erkrankungsaktivität, in mild/moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen.

Die Bestimmung der Krankheitsaktivität **sollte** anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik/Dauer/Rückbildungstendenz in Zusammenschau der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Auch Fluktuationen der klinischen Präsentation im Sinne eines Markers für feststellbare oder residuelle Erkrankungszeichen **sollten** einbezogen werden.

Konsensstärke: starker Konsens

Die Bestimmung der **Erkrankungsschwere, des Verlaufs, der Aktivität und des Ansprechens auf verlaufsmodifizierende Therapiemaßnahmen** erfolgt schweregradabhängig mit Untersuchungen mindestens einmal alle 6 Monate. **Grundsätzlich sind die Einordnungen nicht zwingend kategorisch oder statisch und bedürfen der Überprüfung bzw. der Monitorierung.**

Empfehlung 2.3-2**Neu [2022]**

Zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere und des Ansprechens auf MG-spezifische Medikamente **sollen** in regelmäßigen Abständen klinische ärztliche Untersuchungen einschließlich der Erhebung klinischer Scores, unter Berücksichtigung der Selbsteinschätzung des Patienten (z.B. Quantitativer Myasthenia Gravis Score (QMG); Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL); MG-Quality of Life 15 (MG-QoLr)) erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Tab. 2.5: Übersicht der Skalen und Scores

Messinstrument	Domäne	Punktwert	Durchführung/Interpretation
MGFA Clinical Classification (47)	Klassifikation zur Einordnung von klinischen Merkmalen und Schweregrad der MG	I–V, höherer Wert entspricht höherem Schweregrad a: Betonung der Extremitätenmuskulatur b: Betonung der oropharyngealen/respiratorischen Muskulatur	Klassifikation erfolgt durch Untersucher Initial entwickelt zur Einordnung gemäß historisch maximalem Schweregrad (d. h., ein Patient mit zurückliegender myasthener Krise bleibt immer MGFA V) in neueren Studien jedoch auch als Score/Outcome-Parameter genutzt
QMG (48)	quantitativer Score zur objektiven Einschätzung der Krankheitsschwere durch Untersuchung von Sentinel-Muskelgruppen	13 Items, Punktwert 0–3, Gesamtpunktzahl 0–39, höhere Werte entsprechen einer schwereren Symptomatik	Erhebung erfolgt durch Untersucher Handspirometer und Vigorimeter erforderlich Änderung von ≥ 3 Punkten als klinisch bedeutsam angesehen (49)
MG-ADL (50)	Fragebogen zur Einschätzung der Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens	8 Items, Punktwert 0–3, Gesamtpunktzahl 0–24, höhere Werte entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der ADL	Patient-reported outcome Änderung von ≥ 2 Punkten als klinisch bedeutsam angesehen (51) Cave: In Originalpublikation erfolgte Beantwortung durch Patienten, Befragung jedoch durch Untersucher
MG-QoLr (52)	Fragebogen zur Einschätzung der Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Lebensqualität (QoL)	15 Items, Punktwert 0–4, Gesamtpunktzahl 0–60, höhere Werte entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der QoL	Patient-reported outcome Bislang kein cut-off für klinisch bedeutsame Änderung definiert
MGC (53)	Zusammengesetzter Score entwickelt aus „Key Items“ von QMG, MG-ADL und MMT (in Originalversion kaum genutzt)	10 Items, unterschiedliche Punktwichtung der einzelnen Items, Gesamtpunktzahl 0–5	Erhebung/Befragung erfolgt durch Untersucher Änderung von ≥ 3 Punkten als klinisch bedeutsam angesehen (54)

MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Life Score; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MGC: Myasthenia Gravis Composite Score; MG-QoLr: revised Myasthenia Gravis Quality of Life Score; MMT: Manual Muscle Test; QMG: quantitativer Myasthenia gravis Score

Die Aktivität der MG kann definiert werden über

- a. den Schweregrad der myasthenen Symptome
- b. den zeitlichen Verlauf der MG und
- c. das Ansprechen auf die symptomatische und verlaufsmodifizierende Therapie inklusive Thymektomie (Thx) (außer MuSK-positive MG).

Valide Biomarker sind bisher nicht verfügbar. Auf Basis der Krankheitsaktivität lassen sich Entscheidungen für die therapeutische Praxis ableiten, insbesondere hinsichtlich der Wahl der verlaufsmodifizierenden Therapie.

Eine (hoch-)aktive generalisierte MG (gMG) (inklusive „therapierefraktärer“ MG) kann definiert werden als

- 1) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIg, PE, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

- 2) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

- 3) anhaltende alltagsrelevante auch milde/moderate Symptomatik (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

Anmerkung: Die Bemessung des Schweregrads orientiert sich an der MGFA-Klassifikation. Allerdings berücksichtigt der hier verwendete MGFA-Status nur den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad.

Bei ca. 10 % der MG-Patienten bleibt eine befriedigende Therapieantwort aus (44, 55). Hierfür hat sich der in der Praxis schwierige und uneinheitlich benutzte Begriff der sogenannten therapierefraktären Myasthenie ausgebildet, der insbesondere durch den Zulassungstext für die Indikation einer Eculizumab-Therapie („therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG“) häufiger benutzt wird (56). Aspekte der Therapierefraktärität umfassen eine (klinisch) schwere Myasthenie, das Nichtansprechen auf eine hinreichend dosierte und hinreichend lange Immuntherapie, Therapieabbruch aufgrund von Medikamentennebenwirkungen, die Durchführung von eskalierten Therapiemaßnahmen wie eine IVIg-Gabe und/oder die Notwendigkeit eines Intensivaufenthalts (myasthene Krise) (45, 57).

2.4 Therapie

Grundsätzlich **soll** Patienten mit diagnostizierter MG neben einer symptomatischen Therapie (**Kapitel 2.4.1**) eine „verlaufsmodifizierende“ (Immun-)therapie (▢ **Abb. 2.2**) angeboten werden, sofern die Therapiebegleitung durch i) adäquate Infrastruktur ii) adäquates Krankheitsassessment iii) kontinuierliches Monitorieren der Erkrankung, aber auch der Therapie und iv) Kenntnis, Erkennen sowie Behandlung von Therapie Nebenwirkungen gegeben ist.

Die Auswahl der optimalen verlaufsmodifizierenden Therapie auf Basis der Kenntnis des jeweiligen Wirkmechanismus verläuft heute nach zwei hauptsächlichen Behandlungsansätzen. Sie beruhen auf der Evaluation des Risikos des weiteren MG-Verlaufs und der Risiken vs. Wirksamkeit verlaufsmodifizierender Therapien.

- 1) Die erste Variante ist ein sogenannter Eskalationsansatz. Hier wird mit niedrigpotenteren Medikamenten mit lange bekanntem und relativ sicherem Risikoprofil begonnen und bei Nachweis von weiterer Erkrankungsaktivität eine Eskalation zu potenteren Medikationen durchgeführt. Dies ist aktuell in der Myasthenie-Therapie die gebräuchlichere Vorgehensweise und wird für die milde/moderate MG empfohlen.
- 2) Die alternative Vorgehensweise ist die Initiierung einer Medikation höherer Wirkeffizienz, die für die (hoch-)aktiven Verläufe empfohlen wird, ggf. schon frühzeitig nach Diagnosestellung.

In der Erstlinienbehandlung hat der Auto-Ak-Status bislang keinen Einfluss auf die medikamentösen Therapieprinzipien. Somit kommt bei milder und moderater MG initial ein Stufenschema mit AChE-I, Glukokortikosteroiden (GKS) und Azathioprin (AZA) zum Einsatz. Im Fall einer unvollständigen Krankheitskontrolle mittels Erstlinienbehandlung oder einer bereits initial (hoch-)aktiven MG kommen zunehmend und auch früher Ak-spezifische Behandlungskonzepte zum Einsatz (die im Einzelfall auch als Erstlinientherapie infrage kommen können). Die zur Therapie der MG eingesetzten Medikamente sind in ▢ **Tab. 2.7** und **2.8** aufgelistet. Einen schematischen Überblick gibt ▢ **Abb. 2.2**.

Bei Kindern und Jugendlichen mit jMG müssen die Besonderheiten des Alters und der Verläufe (▢ **Kap. 2.4.6**) in den therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden. Das betrifft höhere Remissionsraten (15–39 %) und häufig isolierte okuläre Formen bei präpubertären Kindern (26–38 %) (58–60). Spezielle Empfehlungen zur Therapie der Myasthenie in Schwangerschaft und Stillzeit finden sich in ▢ **Kapitel 2.6**.

Empfehlung 2.4-1	Neu [2022]
Die Therapie soll unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Ak-Status (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert			
		AChR-Ak positiv ^{&}		MuSK-Ak positiv	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin <i>Mycophenolat-Mofetil^c</i> <i>Ciclosporin A</i> <i>Methotrexat</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> <i>Mycophenolat-Mofetil^c</i> <i>Ciclosporin A</i> <i>Methotrexat</i> <i>Tacrolimus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> <i>Mycophenolat-Mofetil^c</i> <i>Ciclosporin A</i> <i>Methotrexat</i> <i>Tacrolimus</i>
	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere [#] (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
	Krise/Krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> IVIG^f Plasmapherese/Immunadsorption Steroidpulstherapie^g 			

Abb. 2.2: Schema zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MG (Stufentherapieschema)

Quelle: eigene Abbildung

Eine (hoch-) aktive generalisierte MG (inklusive therapierefraktäre MG) kann definiert werden als moderater/hocher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen / Myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (Ivlg, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation / Myasthener Krise innerhalb des letzten Kalenderjahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

Anmerkung: Die Bemessung des Schweregrads orientiert sich an der MGFA-Klassifikation. Allerdings berücksichtigt der hier verwendete MGFA-Status nur den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad.

& Seronegative und LRP4-Antikörper-positive MG werden in der Regel wie die AChR-Ak positive MG behandelt.

Kursiv: formal *Off-label*-Therapie

- a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden
- b) Altersfenster (i.d.R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i.d.R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymom-Verdacht
- c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig
- d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
- e) Efgartigimod ist als add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
- f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt.
- g) cave Steroid-Dip
- h) Compassionate Use

Zum Problem des Off-label-Einsatzes:

Nur wenige Pharmaka, die in der Praxis seit vielen Jahren mit Erfolg eingesetzt werden, sind für die Therapie der MG zugelassen. Diese Einschränkungen der freien Therapiewahl dürfen nicht dazu führen, dass Patienten eine potenziell wirksame Therapie vorenthalten wird. Aufgrund der aktuellen Rechtsprechung müssen Patienten vor dem Off-label-Einsatz eines Medikaments auf diese Tatsache hingewiesen werden und die Notwendigkeit einer Zustimmung zur Kostenübernahme durch den Kostenträger kennen. Daher empfiehlt es sich, die Aufklärung über die Indikation und typischen Nebenwirkungen nicht zugelassener Medikamente schriftlich festzuhalten und vom Patienten abzeichnen zu lassen. Der Off-label-Einsatz kann damit begründet werden, dass die MG eine seltene, schwerwiegende chronische, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Erkrankung mit potenziell lebensbedrohlichen Exazerbationen ist, dass die hier im Folgenden genannten Therapieoptionen in wissenschaftlichen Studien in ihrer Wirksamkeit geprüft wurden, es dazu keine Therapiealternative gibt und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, mit den eingesetzten Präparaten einen Behandlungserfolg zu erzielen (Urteil des Bundessozialgerichtes (Az. B1KR7/05R)). Plausibel ist der Off-label-Gebrauch bei der MG unter zwei wesentlichen Bedingungen:

- 1) Kontraindikationen gegen oder Unverträglichkeit von zugelassenen Substanzen (Prednisolon, AZA)
- 2) unzureichendes Ansprechen auf AZA und/oder Langzeit-Steroidbedarf von mehr als 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag (d) („Cushing-Schwelle“).

Nach einem Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist Mycophenolat-Mofetil (MMF) bei Patienten erstattungsfähig, „bei denen sich AZA als unverträglich erwiesen hat (Unverträglichkeit) oder bei denen sich AZA bei einer ausreichend dosierten Therapie als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushing-Schwelle nicht erreichbar war (Therapieresistenz)“ (<https://www.g-ba.de/>).


Für eine Therapie mit IVIG besteht bei „Patienten mit einer Myasthenia gravis, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter einer laufenden Langzeit-Immuntherapie mit dem Ziel einer Vermeidung oder Verkürzung einer Intensivbehandlung sowie einer Verbesserung im Myasthenie-Muskel-Score, einschließlich der Atem- und Schluckfunktion“ (<https://www.g-ba.de/>) ebenfalls eine Erstattungsfähigkeit.

2.4.1 Symptomatische Therapie

AChE-I stellen die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme dar. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist durch elektrophysiologische Untersuchungen belegt. Der breite Einsatz in der Therapie der MG gründet sich auf die offensichtliche Wirksamkeit in der täglichen klinischen Erfahrung, auf Fallberichte/-serien und auf unkontrollierte Beobachtungsstudien (61–64). Jedoch ist nur ein geringer Teil der Patienten (< 20 %) mit gMG mit einer rein symptomatischen Therapie langfristig klinisch stabil (65).

Pyridostigmin-Bromid

Das Medikament der Wahl für die orale Langzeitbehandlung ist Pyridostigmin-Bromid.

- Genaue Dosisempfehlungen sind bei vielen interindividuellen Variabilitäten (Absorption, Schwere der Erkrankung, Nebenwirkungsprofil) nicht generalisierbar. Die meisten Patienten bleiben deutlich unter der empirischen Tageshöchstdosis von 450 mg bzw. der Höchstdosis laut Packungsbeilage von 720 mg/d.
- Eine Variation der Dosierung durch den Patienten selbst in Anpassung an den tatsächlichen Bedarf kann, in Grenzen, für manche Patienten vorteilhaft sein.
- Die Notwendigkeit der Fortführung einer symptomatischen Therapie sollte regelmäßig überprüft werden, insbesondere aber bei Erreichen eines asymptomatischen Zustands.
- Die häufigsten systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei oraler Gabe sind in  **Tab. 2.6** ersichtlich. Die muskarinischen Nebenwirkungen können mit Atropin (oral) minimiert werden.
- Das **retardierte Präparat** kann in der Verträglichkeit in individuellen Fällen vom nicht retardierten Präparat abweichen; es kann häufig eine kontinuierlichere Wirkung (v. a. nachts und am frühen Morgen) gewährleisten (66).
- Unter i. v.-Gabe können sämtliche Nebenwirkungen inkl. vermehrter Bronchialsekretion und Bronchospasmus rasch und verstärkt auftreten bis hin zum Bild einer cholinergen Intoxikation. Es bietet sich dann das Bild einer verstärkten myasthenen Muskelschwäche.
- Bei Verdacht auf eine cholinerge Intoxikation muss die AChE-I-Therapie pausiert werden und ggf. eine Therapie mit Atropin eingeleitet werden.
- Bei MuSK-MG ist das Ansprechen individuell heterogener, wobei auch häufiger direkte Verschlechterungen beobachtet werden.

In der parenteralen Behandlung können kurzzeitig für bis zu wenigen Tagen bis maximal 24 mg/d i. v. gegeben werden, wobei als Faustregel ca. 1/30 der oralen Tagesdosis (oral z. B. 360 mg) intravenös (i. v. z. B. 12 mg/d oder 0,5 mg/Stunde (h)) eingesetzt werden sollte. Aus den oben genannten Gründen ist eine kontinuierliche stationäre Überwachung mit Monitoring der Vitalparameter notwendig.

Andere AChE-I

- *Ambenonium-Chlorid (Mytelase®)*: kann bei Bedarf über die internationale Apotheke bezogen werden (ist auf dem europäischen Markt z. B. in Frankreich verfügbar). Ambenonium hat weniger muskarinerge, aber häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen als Pyridostigmin. Bei seltener Bromid-Unverträglichkeit oder erheblichen muskarinergen Nebenwirkungen unter Pyridostigmin, wie einer anhaltenden Diarrhoe, ist Ambenonium eine Alternative zu Pyridostigmin. Es steht nur als orale Medikation zur Verfügung. 10 mg Ambenonium-Chlorid entsprechen oral ca. 60 mg Pyridostigmin.

- **Edrophonium-Chlorid** (Camsilon® oder Antirex® über internationale Apotheke verfügbar; früher als Tensilon® bekannt) ist nicht als Arzneimittel zugelassen und wird wegen seiner kurzen Wirkungszeit nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Bei Lieferengpässen bzw. Nichtverfügbarkeit wird auf **Edrophonium-Bromid** ausgewichen. Der Edrophonium-Test darf nur unter Beachtung der Kontraindikationen und unter Gewährleistung der notwendigen Sicherheitsvorkehrungen (Vorhaltung des Antidots Atropin) durchgeführt werden.
- **Neostigmin**: ist für die parenterale Anwendung verfügbar, primär durch die Anwendung in der Anästhesie zur Antagonisierung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien.
- **Distigmin-Bromid** (Ubretid®) ist zwar ausdrücklich auch für die Myasthenie-Behandlung zugelassen, jedoch wird es dazu nur selten eingesetzt. Nachteilig ist die lange Wirkzeit, was zu einer schlechten Steuerbarkeit der Medikamentenwirkung führt. Das Wirkmaximum wird erst nach 12–24 Stunden erreicht. Insbesondere aufgrund der Kumulationsgefahr sollte Distigmin-Bromid nicht für die Myasthenie-Behandlung eingesetzt werden (67).

Empfehlung 2.4-2**Modifiziert [2022]**

Zur symptomatischen Therapie der MG **sollen** die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin **soll** als symptomatische Therapie bei allen MG-Formen in nicht retardierter und/oder retardierter Form in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und der individuellen therapeutischen Breite in Dosen von bis zu 720 mg eingesetzt werden. Dosen oberhalb von 720 mg p. o. werden nur in Ausnahmefällen vertragen. Bei Kindern und Jugendlichen **soll** auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden.

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung 2.4-3**Modifiziert [2022]**

Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin **kann** bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin **erwogen werden**.

Konsensstärke: starker Konsens

Andere symptomatische Therapien*B2-adrenerge Agonisten*

Beta2-adrenerge Agonisten verbessern über einen noch unbekannten Mechanismus die neuromuskuläre Übertragung. Sie werden erfolgreich bei AChR-defizienten kongenitalen Myasthenien eingesetzt, auch aufgrund der Erkenntnis, dass sie den möglichen negativen Langzeiteffekten von Pyridostigmin auf die neuromuskuläre Endplatte (AChR-Clustering) entgegenwirken könnten (68). In einer kleinen randomisierten Cross-over-Studie mit vier Patienten mit MG und jeweils zwölf Ephedrin-Behandlungsepisoden und zwölf Kontrollepisoden konnte ein kleiner Behandlungseffekt beobachtet werden (69). Es bleibt abzuwarten, ob der Effekt in einer größeren Studie ebenfalls nachzuweisen ist und ob die potenziellen Nebenwirkungen den möglichen Effekt rechtfertigen.

3,4-Diaminopyridin

Primärer Einsatz bei LEMS (▢ 2.9). Außer einer negativen placebokontrollierten Studie für den Einsatz von 3,4-DAP bei Kindern und Jugendlichen (70) existieren keine systematischen Daten zur Wirksamkeit von DAP bei autoimmuner MG. Es bleibt daher Patienten vorbehalten, die auf andere symptomatische Therapien nicht hinreichend ansprechen, deren Zustand sich hierunter aber verbessert. Dies trifft u. a. auf MuSK-Ak-positive MG zu (71).

Tab. 2.6: Cholinesterase-Inhibitoren (AChE-I)

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
AChE-I			
Pyridostigmin-Bromid (zugelassen)	unretadiert: p. o.: 5–90 mg, Wirkbeginn nach 45–60 min, Maximum der Wirkung 3–5 h max. 720 mg/d i. v.: 2–3 mg, 1 mg i. v. entspricht 30 mg oral. Wirkbeginn nach 5 min, max. 24 mg/d i. m.: 2 mg retardiert: 90–180 mg, Wirkbeginn nach 60 min, Maximum der Wirkung 6–10 h	Stimulation muskarinischer AChR (glatte Muskulatur, Drüsensekretion): Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Harndrang, Speichel-/Tränenfluss, Schwitzen, Bronchialsekretion, Akkommodationsstörungen, Miose, Bradykardie (selten AV-Block), Hypotonie Stimulation nikotinischer AChR (Skelettmuskulatur): Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche (Depolarisationsblock) Abgrenzung zur „cholinergen“ Krise (Intoxikation)	Asthma bronchiale, Prostatahypertrophie, dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Thyreotoxikose Stenosen oder Spasmen des Darmtrakts, der Gallen- oder Harnwege relative Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit (absolute KI, wenn i. v.)
Edrophonium-Chlorid (Camsilon®; nur diagnostische Zwecke) alternativ: Edrophonium-Bromid	i. v.: 10 mg, Wirkbeginn nach 30 sec, Maximum der Wirkung nach 1–2 min	Analog zu Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin Durchführung des Edrophonium-Tests nur unter Beachtung der Kontraindikationen und notwendigen Sicherheitsvorkehrungen
Neostigmin-Bromid	p. o. 15 mg (außer Handel) i. v.: 0,5 mg, Beginn 5 min i. m. 1 mg, Beginn 10–30 min Maximum der Wirkung 2–3 h	Analog zu Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin
Distigmin-Bromid	maximale Tagesdosis 2 x 5 mg Maximum der Wirkung 12–24 h	Analog zu Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin. Kumulationsgefahr! Schlechte Steuerbarkeit
Ambenonium-Chlorid (off-label,	p. o.: 5–10 mg, Wirkbeginn nach 60 min, Wirkmaximum	geringere gastrointestinale Nebenwirkungen als	analog zu Pyridostigmin

bei Bromid-Allergie)	nach 6–8 h max. 40 mg/d nur oral verfügbar	Pyridostigmin	
----------------------	--	---------------	--

AChE-I: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AChR: Acetylcholin-Rezeptor; AV: atrioventrikulär, i. v.: intravenös; KI: Kontraindikation; p. o.: oral

2.4.2 Immuntherapie

GKS und/oder eine Immunmedikation sollten bei allen Patienten mit Myasthenie verwendet werden, die trotz eines adäquaten Versuchs mit Pyridostigmin unzureichend behandelt sind (64). Mehrere retrospektive Kohortenstudien legen nahe, dass Patienten mit einer zunächst rein okulären Myasthenie unter Immuntherapie seltener eine Progression zu einer gMG entwickeln (72–74). Studiengestützte Erfahrungen und prognostische Parameter zur Beendigung einer Immuntherapie existieren nur spärlich (75). Nach einer mehrjährigen stabilen Remission kann ein protrahierter Auslassversuch unternommen werden.

Das abrupte Absetzen der Immuntherapie in einem unzureichend stabilisierten Zustand ist riskant und sollte vermieden werden, da es zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis hin zu einer myasthenen Krise führen kann (75, 76). Die Durchführung einer Thx senkt langfristig die benötigte Dosis von Immuntherapeutika und erhöht damit die Chance, dass langfristig auf Immuntherapeutika verzichtet werden kann (3, 4).

Mit zunehmender Dauer einer Immuntherapie können opportunistische Infektionen, einschließlich einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, auftreten. Die Risiken für unterschiedliche Immuntherapeutika variieren und müssen entsprechend beachtet werden. Auch Malignome können auftreten, sodass in der Regel eine Therapie mit AZA von mehr als zehn Jahren Dauer vermieden und bei kumulierenden Substanzen (z. B. Cyclophosphamid) die Höchstdosis nicht überschritten werden sollte. Die Überwachung und die Anpassung dieser Therapie sollen in Abstimmung mit einer Spezialambulanz erfolgen. Ziel ist die volle oder weitgehende Remission, die oftmals nur unter kontinuierlicher Immuntherapie zu erhalten ist. Daher sind je nach Aktivität der MG entsprechende Therapieumstellungen notwendig. Die Kontraindikationen bei Kinderwunsch und Schwangerschaft müssen dabei beachtet werden (► 2.4.6). Wenn aus zwingenden klinischen Gründen davon abweichende Einzelfallentscheidungen getroffen werden, wird empfohlen, dies schriftlich zu dokumentieren. Es sollte zudem eine standardisierte Aufklärung über den Off-label-Einsatz – auch unter Berücksichtigung des Lebensalters – sowie Risiken und Nutzen der jeweiligen Immuntherapie erfolgen und eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vor Behandlungsbeginn eingeholt werden. Es ist wichtig, eine Impfanamnese durchzuführen, bevor eine länger dauernde immuntherapeutische Medikation begonnen wird, und ausstehende Impfungen möglichst zu vervollständigen (► 2.4.5).

2.4.2.1 Therapie für die milde/moderate MG

GKS als Monotherapie oder in Kombination mit AZA sind Mittel der ersten Wahl zur Immuntherapie. Andere Immuntherapien sollten bei MG mit erhöhter Krankheitsaktivität als Mittel der zweiten Wahl erwogen werden und zum Einsatz kommen, wenn bei adäquat dosierter Standardtherapie Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder unzureichendes Ansprechen bestehen.

Als Mittel der zweiten Wahl stehen in alphabetischer Reihenfolge Ciclosporin A (CSA) (77), Methotrexat (MTX) (78), MMF (64, 79, 80) und Tacrolimus (81) zur Verfügung. Die Datenlage zum Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen Immuntherapeutika ist sehr dünn. Zu beachten sind die oft langen Latenzen zwischen Therapiebeginn und klinischem Wirkeintritt (► **Tab. 2.7**).

Glukokortikosteroide

Die GKS Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen. Sie zeigten in retrospektiven Studien eine hohe Ansprechrate von bis zu 70–80 %, oft innerhalb weniger Wochen oder Monate (61, 82, 83). GKS werden aufgrund der UAW selten als Monotherapie bei gMG, sondern meist mit einem steroidsparenden Immuntherapeutikum, am häufigsten AZA, kombiniert. Sobald die Patienten eine stabile Remission erreicht haben, sollten die GKS langsam reduziert und ausgeschlichen werden, insbesondere wenn eine Effektivität des ggf. parallel begonnenen Immuntherapeutikums anzunehmen ist (► **Tab. 2.7**).

In Einzelfällen kann es früh (innerhalb der ersten sieben Tage) nach Beginn oder Dosissteigerung einer GKS-Therapie zu einer passageren Verschlechterung vorbestehender myasthener Beschwerden kommen, insbesondere bei Patienten mit einer Beteiligung der bulbären Muskulatur und schnellerer Eindosierung (sog. Kortison-Dip). Daher ist in dieser Zeit eine engmaschige klinische Kontrolle (ggf. unter stationären Bedingungen) erforderlich. In der Praxis werden zwei unterschiedliche Dosierungsstrategien verfolgt (► **Tab. 2.7**). Die Schwere und die Anzahl der Nebenwirkungen einer Therapie mit GKS nehmen mit der Dauer und der kumulativen Dosis regelhaft zu. Patienten sollten im Rahmen einer GKS-Therapie wegen der Gefahr der Reaktivierung einmal auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet werden (mittels Tbc-spezifischem ELISPOT oder Interferon-Gamma-Release-Test, z. B. Quantiferon®), sofern ≥ 15 mg/d für mindestens einen Monat zum Einsatz kommen oder bei positiver Expositionsanamnese. Einige Zentren erwägen ab einer Dosis von 20 mg/d Prednison-Äquivalent (bei Kindern 0,5 mg/kg KG) und einer Therapiedauer von mehr als einem Monat eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP)-Prophylaxe, insbesondere wenn zusätzliche Immuntherapeutika eingesetzt werden. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (je eine Tablette Cotrimoxazol 960 mg dreimal wöchentlich, Kinder 5 mg/kg KG in zwei Einzeldosen, dreimal wöchentlich (Trimethoprim-Anteil)) ist das Prophylaktikum der Wahl und wird erfahrungsgemäß in der Regel auch von Myasthenie-Patienten gut vertragen. Bei einer Therapiedauer von voraussichtlich länger als drei Monaten und einer Dosis von > 5 mg Prednison-Äquivalent sollte jeder Patient von Beginn an eine Prophylaxe mit Kalzium 1.000–1.500 mg/d und Vitamin D 800–1.200 IE/d erhalten. Die beste Prophylaxe gegen diese UAW sind die Begrenzung der Behandlungsdauer und der Verzicht auf eine höher dosierte Langzeittherapie.

Empfehlung 2.4-4	Modifiziert [2022]
<p>Orale GKS sollen zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven gMG/jMG und der oMG als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

Tab. 2.7: Immuntherapien der MG

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
GKS: Prednison Prednisolon Methyl- prednisolon	erste Wahl Initialtherapie	2–4 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar: nach 6 Monaten	0,5–1,5 mg/kg KG Prednison-Äquivalent Eindosierung: 10–20 mg/d, Steigerung um 5–10 mg pro Woche, bis stabile Remission erreicht ist	Gewichtszunahme, cushingoider Habitus, Akne, Diabetes, Infektanfälligkeit, Thromboseneigung, Blutdruckanstieg, Hypokaliämie, Ödeme	initiale transiente Verschlechterung bulbärer Symptome 14 Tage Abstand zu einer aktiven Impfung	Blutzucker Blutdruck Knochen- dichte Elektrolyte, Leberwerte	(relative KI bei myasthener Krise) floride bakterielle Infektionen, systemische Mykosen, manifeste Magen- und Duodenalulzera, schwere Osteoporose, psychiatrische Erkrankungen, schwer einstellbarer Hypertonus, entgleister Diabetes bei Osteoporose: Prophylaxe von Beginn an
	Pulstherapie bei Exazerbation		500–1.000 mg/d über 1–3 Tage	Osteoporose mit Frakturgefahr, aseptische Knochennekrose, Katarakt, Glaukom, psychische Störungen (Euphorie/depressive Verstimmung), Schlaf- losigkeit, Steroid- myopathie, Begünstigung von Magen- und Duodenalulzera, Störungen der Sexual- funktion, Wachstums- verzögerung bei Kindern			
AZA (zugelassen)	erste Wahl Dauertherapie	6–9 Monate Wirkung abschließend beurteilbar: 18–24 Monate	2–3 mg/kg KG Erhaltungsdosis: 1,5–2 mg/kg KG Dosierung nach Labor: Zielwert: absolute	Infektanfälligkeit, Knochenmarksdepression (Leukopenie Thrombo- penie, selten Anämie), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Überempfindlichkeits- reaktionen, Ideosynkrasie,	darf bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verordnet bzw. fortgesetzt werden. Stillzeit: Eine Therapie und volles	Blutbild plus Differenzial- blutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP),	Schwere Infektionen Vorbestehende Leberschädigung

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
			Lymphozytenzahl 0,6–1,0/nl, ohne dass die Lymphozytenzahl unter 0,3/nl fällt	Hepatotoxizität, selten Fieber, Gelenkschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Alveolitis, Pankreatitis, Hautexanthem, selten Lymphome, Melanome	Stillen schließen sich nicht aus. Im Einzelfall kann bei entsprechenden Verdachtsmomenten eine Blutbildkontrolle beim Kind erfolgen.	Pankreaswerte (Lipase, Amylase) und Nierenwerte (Kreatinin)	
CSA (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	1–3 Monate Wirkung abschließend beurteilbar: 6–12 Monate	2 (–5) mg/d/kg KG in 2 Einzeldosen Alternativ nach Talspiegel: 80–120 µg/l	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), reversible posteriore Leukenzephalopathie Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, sekundäre Neoplasien, Infekte Myelosuppression	Medikamenteninteraktion beachten	Nieren- und Leberwerte Spiegelkontrollen	Niereninsuffizienz Schwangerschaft
MTX (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	2–6 Monate Wirkung abschließend beurteilbar: nach 6–12 Monaten	7,5–15 mg einmal pro Woche max. 25 mg einmal pro Woche als Kurzzeittherapie; jeweils in Kombination mit Folsäure (5 mg) 24 h nach Anwendung	Hepatotoxizität, Knochenmarksdepression, gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Ulzera, Exanthem, Haarausfall, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörung, Zystitis, Lungenfibrose, kutane Vaskulitis, Photosensibilität, psychiatrische	wg. unsicherer oraler Bioverfügbarkeit bevorzugt parenteral	Leber-, Nierenwert- und Blutbildkontrollen Regelmäßige Lungenfunktionsüberprüfung	vorbestehende Leberschädigung, Übergewicht, Alkoholkrankheit, Knochenmarksdepression, Niereninsuffizienz, floride gastrointestinale Ulzera Schwangerschaft

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
				Störungen, Osteopathie			
MMF (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	2–12 Monate Wirkung abschließend beurteilbar: 12–18 Monate	0,5–3 g/d meist 2 × 1g/d Kinder 600mg/m ² KOF in 2 Einzeldosen, max. 2 x 1g (Talspiegelkontrolle)	gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Ulzera, GI-Blutung), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen (einschl. Sepsis und opportunistischer Infektionen, Candidose, Herpes simplex, Herpes zoster) Lymphomrisiko unter Langzeittherapie	nach Versagen oder Unverträglichkeit von AZA erstattungsfähig Talspiegelkontrollen	Leber-, Nierenwert- und Blutbildkontrollen	Schwangerschaft: eine sichere Kontrazeption bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie
Tacrolimus (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	1–3 Monate Wirkung abschließend beurteilbar: 6–12 Monate	0,1 mg/kg KG in 2 Einzeldosen nach Talspiegel: > 4,8 ng/ml	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), Enzephalopathie (posteriore E.), Hepato-toxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, sekundäre Neoplasien, Infekte	Induktion bzw. Blockade des CYP3A4-Metabolismus zu Interaktionen mit anderen Medikamenten und/oder Nahrungsmitteln (wie z. –B. Grapefruitsaft) Talspiegelbestimmung	Elektrolyte, Nierenwerte	Niereninsuffizienz, Schwangerschaft
CD20-Ak (Rituximab; off-label)	intensivierte Therapie (1. Wahl)	6 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar: 6	1.000 mg i. v. an Tag 1 und 15, dann alle 6–12 Monate (individuelle Anpassung der Zyklusintervalle), üblicherweise in einer	infusionsbedingte Reaktionen innerhalb von 24 Stunden nach Applikation, Infektionen (der oberen und unteren Atemwege,	Reduzierte Impfantwort unter Therapie wahrscheinlich, ggf. Titerkontrolle bzw. erneute Impfung	CD19-B-Zellstatus Hepatitis Serologie IgG und IgM	

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
		Infusions-Reaktionen 12 Monate	reduzierten Dosis von z.B. 500 mg oder einmalig 375 mg/m ² KOF i. v. Kinder: 375 mg/m ² KOF	Harnwegsinfektionen), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom), Stevens-Johnson Syndrom, Hypogammaglobulinämie Hepatitis B Reaktivierung		Level	
Eculizumab	intensivierte Therapie (1.Wahl) der generalisierten therapierefraktären AChR-Ak-positive MG	1–4 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar: 3–6 Monate	Woche 1–4: 900mg wöchentlich i. v. Ab Woche 5: 1.200 mg alle 2 Wochen i. v.	Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen Infektneigung, insbesondere Meningokokkeninfektion	vorherige Impfung gegen Meningokokken (und ggf. Pneumokokken) obligat oder Chemoprophylaxe	Blutbild	Unverträglichkeit ggü. Eculizumab oder sonstigen Bestandteilen oder bei akuter Meningokokken-Infektion (relative KI bei akuten bakteriellen Infektionen)
Ravulizumab	Add-on-Therapie (erste Wahl) der generalisierten AChR-Ak-positiven MG mit hoher Krankheitsaktivität	10 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar: 3–6 Monate	Tag 1: Körpergewichtsadaptierte (40–60 kg, 60–100 kg, >100 kg) Dosierung (2400, 2700 oder 3000 mg) i. v. Tag 15 und danach alle 8 Wochen: Körpergewichtsadaptierte (40–60 kg, 60–100 kg, >100 kg) Dosierung (3000, 3.300 oder 3.600 mg) i. v.	Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe, Fieber, Müdigkeit Infektneigung, insbesondere Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekte (cave: Meningokokken-Infektion)	vorherige Impfung gegen Meningokokken (und ggf. Pneumokokken) obligat oder Chemoprophylaxe	Blutbild	Unverträglichkeit ggü. Ravulizumab oder sonstigen Bestandteilen oder bei akuter Meningokokken-Infektion (relative KI bei akuten bakteriellen Infektionen)

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
Efgartigimod	Add-on-Therapie (erste Wahl) der generalisierten AChR-Ak-positiven MG mit hoher Krankheitsaktivität	4 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar nach 2 Therapiezyklen	Standardanwendung: 10 mg/kg KG i. v. 1 x wöchentlich über 4 Wochen, dann infusionsfreies Intervall von mindestens 4 Wochen und auf Basis klinischer Beurteilung Wiederholungen des 4-wöchigen Zyklus (ggf. auch in flexiblen Intervallen)	Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe Infektneigung, insbesondere Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekte		Blutbild, IgG-Level	Unverträglichkeit ggü. Efgartigimod oder sonstigen Bestandteilen, akute bakterielle Infektionen, IgG-Mangel
Cyclophosphamid (off-label)	Reservetherapie für Einzelfälle	2–6 Monate	Pulstherapie: 500–750 mg/m ² KOF i. v. alle 4–8 Wochen empirische kumulative Höchstdosis bei begründeter Indikation 50–70 g im Verlauf mehrerer Jahre Immuno-/myeloablative Therapie: 50 mg/kg KG an 4 Tagen, ggf. mit nachfolgender Gabe von G-CSF	Knochenmarksdepression, gastrointestinale Symptome, Zystitis, Haarausfall, Leber-, Nierenschädigung, Dermatitis, Stomatitis, Hyperurikämie erhöhte Inzidenz von Spätumoren	unter Urothelprotektion mit Uromitexan, ausreichende Hydrierung bei Gabe	Blutbild, Nierenwerte	fortgeschrittene Niereninsuffizienz Schwangerschaft akute Infektionen
IVIG	myasthene Krise/akute Exazerbation	1–2 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar 1–3 Monate	Kurzzeitbehandlung: 0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen alternativ 1 g/kg KG an 2 Tagen	allergische Reaktionen Hyperkoagulabilität	bei einer Exazerbation während der Schwangerschaft anwendbar.	IgA-Spiegel	

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
	intensivierte Therapie		initial $5 \times 0,4 \text{ g/kg KG}$ als Puls, danach $1 \times 0,4 \text{ g/kg KG}$ alle 4–8 Wochen		IgA-Mangel vor Beginn möglichst ausschließen		
PE/IA	Myasthene Krise/ akute Exazerbation intensivierte Therapie		Kurzzeitbehandlung: myasthene Krise 6–8 Behandlungen Erhaltungstherapie alle 4 Wochen	Hypotonie Infektionen sekundäres Ak-Mangel-Syndrom (IgG < 150 mg/dl)	Nach jeder PE ist eine Substitution mit Humanalbumin nötig.	Gerinnungsparameter	

AChR: Acetylcholinrezeptor; AZA: Azathioprin; CSA: Ciclosporin A; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren; GKS: Glukokortikosteroide; Ig Immunglobulin; KG: Körpergewicht; KI: Kontraindikation; KOF: Körperoberfläche; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MTX: Methotrexat; i. v.: intravenös; IA: Immunadsorption; PE: Plasmaaustausch

Azathioprin

AZA ist ein Purinanalogon, das die DNA-Synthese hemmt und u. a. mit der T- und B-Zellproliferation interferiert. Es ist in der MG-Behandlung neben den GKS das am häufigsten eingesetzte Immuntherapeutikum (84–87) und seit 2004 hierfür in Deutschland zugelassen. Wegen des langsamen Wirkungseintritts ist der Therapieerfolg bei Monotherapie nicht vor Ablauf mehrerer Monate zu erwarten. Die Therapie sollte mit 25–50 mg täglich in der ersten Woche begonnen und dann unter regelmäßigen Laborkontrollen innerhalb von drei bis vier Wochen stufenweise aufdosiert werden. Alternativ kann nach einer Probedosis (von z. B. 50 mg täglich für drei Tage) schneller mit einer Zieldosis von 2–3 mg/kg KG täglich begonnen werden. **Es wird unter der Therapie eine absolute Lymphozytenzahl von 600–1.000/ μ l angestrebt.** AZA sollte bei einer Neutropenie < 500/ μ l, steigenden Leberwerten (Transaminasen > 5x ULN oder > 3x ULN und Bilirubin > 2x ULN) oder Zeichen einer Pankreatitis mit erhöhter Amylase gestoppt werden. Bei etwa 80 % der Behandelten kommt es unter AZA zu einem Anstieg des mittleren korpuskulären Volumens der Erythrozyten, bei Respondern häufiger und stärker als bei Non-Respondern. AZA erlaubt es, GKS in der Langzeittherapie einzusparen, was insbesondere bei älteren Patienten vorteilhaft ist (86, 88, 89). Das abrupte Absetzen von AZA kann auch bei stabilem klinischem Zustand zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis hin zur myasthenen Krise führen (75, 90).

AZA wird über die Xanthinoxidase zu Harnsäure abgebaut oder durch die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) methyliert. Beachtet werden muss die Medikamenteninteraktion mit Allopurinol und Febuxostat, die die Xanthinoxidase und damit auch den Abbau von AZA hemmen. AZA darf dann nur mit ca. 25 % der Standarddosierung (d. h. 0,5–0,75 mg/kg KG) eingenommen werden, um myelotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Kombination sollte aber am besten ganz vermieden und ggf. ein anderes Immuntherapeutikum gewählt werden. Bei Erstbehandlung können bei einem kleinen Teil der Patienten (unter 1 %) perakute, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Erbrechen, Durchfall, Kreislaufkrisen) auftreten, die als „idiosynkratische“ Sofortreaktion definiert wurden und eine Weiterbehandlung ausschließen (91). Die Patienten sollten wegen des erhöhten Melanom-Risikos auf UV-Schutz bzw. Vermeidung von Sonnenexposition hingewiesen werden.

Vor Therapiebeginn mit AZA kann eine Bestimmung der TPMT-Aktivität oder des TPMT-Genotyps durchgeführt werden. Patienten mit fehlender TPMT-Aktivität (Häufigkeit 1 : 300) oder Homozygotie für bekannte TPMT-Mutationen/Einzelbasenaustausche (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) dürfen nicht mit AZA behandelt werden. Dieser Phänotyp ist mit ca. 0,5 % sehr selten (92). Trotz normaler TPMT-Aktivität kann es zu einer myelotoxischen Krise kommen (93). Ob das Vorliegen der TPMT-Mutation mit dem Auftreten der idiosynkratischen Sofortreaktion identisch ist, ist noch nicht geklärt. Hilfreich ist eine abendliche Testdosis von 50 mg AZA, um generell die initiale Verträglichkeit abzuschätzen.

Ciclosporin A

CSA inhibiert Calcineurin, unterdrückt die Produktion von Interleukin-2, hemmt die Funktion von T-Helferzellen und beeinträchtigt T-Zell-abhängige Immunantworten. CSA war in einer placebo-kontrollierten Studie der Klasse-1-Evidenz wirksam (77). Verglichen mit dieser Studie (CSA-

Monotherapie, hohe Dosierung 6 mg/kg KG), setzt man heute CSA in Kombination mit GKS oder bei GKS-Kontraindikationen (wie z. B. Diabetes mellitus) in einer geringeren Dosierung ein (initial 3–4 mg/kg KG, nachfolgend bis zu 2–2,5 mg/kg KG, aufgeteilt auf zwei Tagesdosen). Die hier empfohlene Dosis ist aufgrund der dosisabhängig auftretenden Nebenwirkungen somit deutlich niedriger als in der Tindall-Studie und damit streng genommen nicht geprüft. Die Behandlung sollte durch Spiegelbestimmungen im Blut (Talspiegel vor der morgendlichen Einnahme) überwacht werden; die angestrebten Talspiegel sind niedriger als in der Transplantationsmedizin (ca. 80–120 µg/l). Im Vergleich zu AZA ist der klinische Wirkungseintritt rascher und meist innerhalb von vier bis sechs Wochen erkennbar. CSA hat ein breites Spektrum an UAW, die meist dosisabhängig sind und durch den Einsatz mikroverkapselter CSA-Formulierungen abgenommen haben. Relevant sind die zahlreichen Interaktionen von/mit CSA bei multimorbiden Patienten. Der CSA-Spiegel steigt nach Gabe von Makrolidantibiotika, Kalziumantagonisten, Narkotika, aber auch durch Erhöhung von GKS. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Metamizol und Rifampicin verringern ihn. Das Malignomrisiko, v. a. für spinözelluläre Karzinome und Lymphome, könnte bei Langzeitanwendung erhöht sein (94).

Methotrexat

MTX ist ein Folsäure-Antagonist und bewirkt u. a. als Antimetabolit der Nukleinsäuresynthese eine intrazelluläre Hemmung der Dehydrofolat-Reduktase. Eine Vergleichsstudie mit MTX (17,5 mg/Woche) bei 24 Patienten mit gMG erbrachte über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren den gleichen steroidsparenden Effekt wie AZA (2,5 mg/kg KG/d) (78). Eine placebo-kontrollierte Studie über zwölf Monate konnte hingegen keinen steroidsparenden Effekt von 20 mg MTX p. o. nachweisen (95). Als mögliche Gründe für die negativen Studienergebnisse wurden u. a. eine schwierige Rekrutierung und gutes Ansprechen bereits auf Prednison allein angeführt. Pharmakodynamisch ist die schwankende Bioverfügbarkeit von MTX nach oraler Gabe ein Problem. MTX kann als Medikament der Reserve entsprechend dem Einsatz bei der rheumatoiden Arthritis im Dosisbereich von 7,5 bis 25 mg s. c./i. v./i. m. einmal pro Woche mit Folsäure (5 mg) 24–48 Stunden nach MTX-Gabe verabreicht werden.

Mycophenolat-Mofetil

MMF ist ein Antimetabolit und hemmt mit einer klinischen Wirklatenz von zwei bis vier Monaten über die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase die De-novo-Purinsynthese, die bei Lymphozyten im Gegensatz zu anderen Zellen speziell von diesem Enzym abhängt. In zwei Phase-III-Studien konnte weder ein Vorteil von MMF gegenüber einer Monotherapie mit Prednison als Initialtherapie (80) noch ein steroidsparender Effekt über einen Zeitraum von zwölf bzw. 36 Wochen (96, 80) gesehen werden. Allerdings dauerte keine Studie länger als 36 Wochen (vgl. Wirklatenz von MMF), die Endpunkte waren sehr streng gewählt und der Therapieeffekt des GKS war unerwartet gut, sodass die Studie für eine (Nicht-)Überlegenheitsstudie underpowered war. Auf Basis der beiden Studien konnte in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass sich ein günstiger Effekt von MMF sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Prednison erst nach mindestens sechsmonatiger Behandlung detektieren lässt (Evidenzgrad IV) (79). MMF hat gegenüber AZA pharmakologische Vorteile: Es besteht keine Interaktion mit Allopurinol, der Metabolismus ist unabhängig von der

TMPT, und MMF hat eine geringere Hepatotoxizität. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind eine chronische Diarrhoe, hämolytische Anämie und Ödemneigung. In Deutschland ist MMF im Off-label-Gebrauch bei Myasthenie als Mittel der zweiten Wahl verordnungsfähig.

Tacrolimus

Tacrolimus ist wie CSA ein Calcineurin-Inhibitor und hemmt selektiv die Transkription proinflammatorischer Zytokine und IL-2 in T-Lymphozyten. Die Wirkung von Tacrolimus ist im Vergleich zu CSA dosisbezogen um den Faktor 10–100 stärker. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem von CSA und ebenso wie dort stark abhängig von der Dosis (►Tab. 2.7). Tacrolimus wurde in Japan entwickelt und ist dort zur Behandlung der MG zugelassen (97, 98). Mehrere offene Studien und kleinere Fallserien berichteten Behandlungserfolge mit Tacrolimus (3–5 mg/d) bei therapierefraktärer MG und jMG (99–103). Ponseti et al. behandelten in einer monozentrischen und unverblindeten und nicht unumstrittenen Studie eine Kohorte von 79 Myasthenie-Patienten und konnten unter einer niedrigen Dosierung von Tacrolimus (0,1 mg/kg KG) CSA und Prednisolon absetzen und eine gute Stabilisierung unter einer Monotherapie mit Tacrolimus erreichen, was mit einem Abfall des AChR-Ak-Titers einherging (104, 105). Zwei kontrollierte Studien konnten einen steroidsparenden Effekt von Tacrolimus nach sechs und zwölf Monaten nicht bestätigen, jedoch legte eine Post-hoc-Analyse der Resultate einen Benefit in Bezug auf eine Verbesserung quantitativer Myasthenie-Scores nahe (81, 106).

Empfehlung

Empfehlung 2.4-5	Neu [2022]
Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG ¹ von milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/– Thx) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden.	
Alternativ zu AZA können bei der gMG in der zweiten Wahl MMF ² , CSA, Tacrolimus oder MTX erwogen werden (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen).	
Alternativ zu AZA können bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus erwogen werden .	
¹ für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9	
² positives G-BA-Votum (107)	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-6	Neu [2022]
Für die oMG sollen neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/– AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA kann der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA erwogen werden .	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.2.2 Intensivierte Therapie

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Ak, der spezifisch an den Marker CD20 auf der Membran von prä-B- und auf reifen B-Lymphozyten bindet und eine B-Zell-Lyse und vorübergehende Depletion (i. d. R. für drei bis neun Monate) aus dem Blut bewirkt. Selten kann es zu einer länger anhaltenden Depletion der zirkulierenden B-Zellen über ein Jahr oder länger kommen. Für die Behandlung der Myasthenie liegt derzeit keine Zulassung vor. Es existiert jedoch eine Vielzahl von unabhängigen Fallserien, die über eine erfolgreiche Anwendung von Rituximab, bei Patienten mit einer Myasthenie, insbesondere MuSK-Ak-positiver Myasthenie (108, 109), zur Remissionserhaltung berichten (Evidenzgrad IV). In einer prospektiven Open-label-Studie mit 22 Patienten mit therapierefraktärer Myasthenie, die mit Rituximab behandelt wurden, war die mittlere Zeit bis zum Relapse 17 Monate. 14 Patienten, die Prednison einnahmen, konnten die mittlere tägliche Prednison-Dosis von 25 mg auf 7 mg nach Behandlung reduzieren (mittlere Nachbeobachtungszeit 29 Monate) (110).

Basierend auf diesen Daten, wurden zwei prospektive klinische Studien gestartet, die die Wirkung einer therapeutischen B-Zell-Depletion genauer untersuchen sollten. In der abgeschlossenen Phase-I-Studie BeatMG wurden 50 Myasthenie-Patienten (1 : 1) in einen Rituximab- oder einen Placebo-Behandlungsarm randomisiert (111). Die Mehrheit der Patienten nahm initial nur Steroide ein, ein Drittel eine Kombinationstherapie, bestehend aus Prednison plus einem weiteren Immuntherapeutikum. Gemäß vorläufigen Daten wurde der primäre Endpunkt der Studie – definiert als mindestens 75 % Reduktion in der mittleren Steroiddosis zwischen Woche 4 und 52 nach Rituximab-Behandlung – nicht erreicht (60 % Reduktion mit Rituximab versus 56 % Reduktion mit Placebo-Therapie (einseitige OR 1,14, 90 % CI 0–2,41). Als problematisch wurden die unerwartet hohe Steroidreduktion in der Placebo-Gruppe sowie die nur zwei verabreichten Rituximab-Gaben diskutiert. Die hohe Steroidreduktion könnte darauf hinweisen, dass die Teilnehmer zur Baseline mehr Steroide eingenommen haben, als zur Krankheitskontrolle nötig war (112). Die Studie war underpowered und der primäre Endpunkt war möglicherweise nicht sehr sensitiv (113). Die kürzlich abgeschlossene randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie RINOMAX konnte zeigen, dass Patienten mit new-onset gMG unter einem niedrig dosierten Rituximab-Schema (eine Infusion mit 500 mg) nach 16 Wochen signifikant häufiger den primären Endpunkt einer minimalen Krankheitsmanifestation erreichten als die Placebo-behandelten Patienten (114).

Rituximab sollte vor allem zur Behandlung von Patienten mit schwerer gMG eingesetzt werden, bei Verläufen, bei denen die klassischen Therapieoptionen versagt haben oder wegen Unverträglichkeit nicht ausgeschöpft werden konnten. Gemäß einer internationalen Leitlinie (64) kann Rituximab darüber hinaus als frühe therapeutische Option in der Behandlung von Patienten mit MuSK-Ak-positiver Myasthenie in Betracht gezogen werden (► **2.4.2.4 und Tab. 2.4**).

Rituximab wird von den meisten Patienten gut toleriert. Infusionsreaktionen und schwere, teils lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen können aber auftreten und eine Prämedikation ist notwendig. Es sollte daher nur an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung eingesetzt werden. Patienten müssen über das erhöhte Risiko für Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen aufgeklärt werden. Das Gesamt-IgG im Serum sollte in regelmäßigen Intervallen (z. B. alle

sechs Monate) bestimmt werden. Bei Auftreten von vermehrten Infektionen und verminderten Serum-IgG-Spiegeln sollte eine Substitution mit IgG erfolgen. Verminderte Ig-Spiegel ohne Zeichen von Immunkompetenzbeeinträchtigungen sind keine grundsätzliche Indikation für eine Ig-Gabe. Bei längerfristigen (> sechs Monate) Kombinationstherapien (z. B. Rituximab + ein weiteres Immuntherapeutikum und/oder + Steroide) sollte eine PCP-Prophylaxe (z. B. mit Cotrimoxazol 3 x/Woche) erwogen werden. Im Hinblick auf die Verträglichkeit und die genannten Risiken sollte die Indikation der Therapiefortführung mit Rituximab im Rahmen von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sorgfältig reevaluiert werden und Möglichkeiten zur Extension der Therapieintervalle ausgenutzt werden.

Komplement-Inhibitoren

Eculizumab

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Ak, der an das Protein C5 des Komplementsystems bindet und die Bildung des von C5b induzierten Membranangriffskomplexes und damit die Schädigung der neuromuskulären Endplatte verhindern soll. Basierend auf den bisher vorliegenden Daten im Zusammenhang mit möglichen Komplikationen mit teils lebensbedrohlichen Infektionen sowie angesichts fehlender vergleichender und Langzeitdaten und aus ökonomischen Gesichtspunkten ist Eculizumab nur für die Behandlung ausgewählter Patienten mit therapierefraktärer AChR-Ak-positiver, generalisierter Myasthenie in Erwägung zu ziehen. Die wesentliche Grundlage der Zulassung sind die Ergebnisse einer frühen Phase-II-Studie (115) und der REGAIN-Studie (1). In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Phase-III-Studie REGAIN wurden 62 Patienten mit Eculizumab als Add-on zur laufenden Basistherapie und 63 Patienten mit Placebo behandelt. Der primäre Studienendpunkt (Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen mit der sogenannten Worst-Rank-Ancova-Analyse) wurde nicht erreicht, allerdings zeigten fast alle sekundären Endpunkte (Aktivitäten des täglichen Lebens, Lebensqualität und Muskelkraftskalen, gemessen mit „klassischen“ statistischen Vergleichstests) einen signifikanten Vorteil von Eculizumab, beginnend in den ersten vier Behandlungswochen und über sechs Monate anhaltend. Zudem zeigten Patienten der Eculizumab-Gruppe gegenüber denjenigen mit Placebo deutlich seltener klinische Verschlechterungen und benötigten seltener eine „Rescue“-Therapie mit PE oder IVIG. In der „open-label“-Extensionsstudie von REGAIN wurden 117 Patienten mit 1.200 mg Eculizumab alle zwei Wochen für bis zu drei Jahre behandelt (Median: 23 Monate). Die Exazerbationsrate in der Extensionsphase war 75 % niedriger als die Ein-Jahres-Baseline-Rate vor Studienbeginn (25 versus 102 Events pro 100 Patientenjahre) (116). Eine retrospektive Beobachtungsstudie zeigt, dass der Einsatz von Eculizumab (20 Patienten) sicher und in der Wirkung (Veränderung QMG-Score nach zwölf Monaten) bei „therapierefraktären“ Patienten Rituximab (57 Patienten) möglicherweise überlegen ist (117).

Eculizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht, die mindestens zwei Wochen nach einer Meningokokken-Impfung gestartet wird (► Tab. 2.7). Wenn die Wirksamkeit der Impfung nicht abgewartet werden kann oder ein Impferfolg aufgrund der Immuntherapie nicht anzunehmen ist, sollte eine prophylaktische Antibiotikatherapie zusätzlich zur Impfung begonnen werden. Da Chinolone eine Myasthenie verschlechtern können, kommen hierfür infrage: Rifampicin 600 mg

p. o. alle zwölf Stunden unter Berücksichtigung von Interaktionen und alternativ bei Unverträglichkeit Ceftriaxon (Rocephin®) 2 g i. v. alle 24 Stunden. Die ersten vier Gaben von Eculizumab erfolgen mit einer Dosis von 900 mg einmal wöchentlich. Anschließend erfolgt ab der fünften Woche die Gabe von 1.200 mg Eculizumab alle zwei Wochen. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von unter 40 kg muss die Dosis entsprechend angepasst werden. Von einem Therapieerfolg kann ausgegangen werden, wenn sich der MG-ADL-Score um mindestens 3 Punkte und der QMG um ≥ 2 Punkte reduziert. Es ist bisher nicht sicher, wie lange die Eculizumab-Behandlung bei Respondern fortgesetzt werden sollte. Grundsätzlich gibt es keine immunbiologischen Argumente oder Sicherheitsbedenken aus der bisherigen Langzeitanwendung von Eculizumab, die gegen eine dauerhafte Therapie sprechen. Interessanterweise scheint es bei einigen Patienten bei länger andauernder Therapie zu späten Verbesserungen der Myasthenie-Symptome zu kommen, ggf. als Ausdruck später einsetzender Reparaturmechanismen an der neuromuskulären Synapse. Inwieweit es möglich ist, die Intervalle zwischen den Infusionen zu verlängern oder gar eine Therapiepause einzulegen, wenn der Patient stabilisiert ist, ist durch Daten derzeit nicht belegt. Wenn nach einem Behandlungsversuch über drei Monate keine klinische Verbesserung beobachtet wird, sollte ein Therapieende in Erwägung gezogen werden (1, 116). Vorliegende Langzeitdaten aus der REGAIN-Kohorte sprechen jedoch dafür, dass sich der Anteil der Responder von ca. 67 % (< zwölf Wochen) auf 85 % (\geq zwölf Wochen) erhöht (118).

Eculizumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus mit einem 1.000- bis 2.000-fach erhöhten Risiko für Meningokokken-Infektionen assoziiert (119). Zusätzlich zur Impfung sollten die Patienten daher eine Eculizumab-Patientenkarte bei sich tragen und beim Auftreten von Symptomen einer Meningokokken-Infektion sofort den behandelnden Arzt oder einen Notfalldienst kontaktieren und ein Antibiotikum (wie z. B. 600 mg Rifampicin p. o., Ciprofloxazin p. o.) einnehmen. In der REGAIN-Extensionsstudie entwickelten 19 % der Patienten über zwei Jahre eine Infektion von „besonderem Interesse“ inkl. fünf Fällen mit Sepsis, septischem Schock oder Pseudomonas-Sepsis und je ein Fall mit Aspergillus-, Cytomegalievirus- und Pseudomonas-Infektion (116). Weiterhin kann es zu disseminierten Gonokokken-Infektionen kommen (120). Auch nach Abschluss der Behandlung sollte eine Nachbeobachtung für mindestens drei Monate erfolgen.

In den bisherigen Studien wird Eculizumab zusätzlich zu einer weiter bestehenden Immuntherapie eingesetzt. Diese Add-on-Therapie ist aus pathogenetischen Gesichtspunkten sinnvoll, da Eculizumab den zugrunde liegenden Autoimmunmechanismus (also z. B. die Produktion von Auto-Ak) selbst nicht beeinflusst. Welche Medikamente am besten mit Eculizumab kombiniert werden können, bleibt derzeit eine Einzelfallentscheidung, da keine belastbaren Daten, insbesondere aus kontrollierten Studien, vorliegen.

Ravulizumab

Eine Weiterentwicklung von Eculizumab ist der Komplementfaktor 5-Inhibitor Ravulizumab, bei dem die Infusionsfrequenz der Erhaltungstherapie bei acht anstatt zwei Wochen liegt. In der Phase-III-Studie CHAMPION (NCT03920293) war 26 Wochen nach Therapiebeginn der primäre Endpunkt (Verbesserung von MG-ADL im Vergleich zum Ausgangswert) in der Ravulizumab-Gruppe signifikant besser als in der Placebo-Gruppe (121). Die Zulassung für Ravulizumab in der Indikation der AChR-

positiven, generalisierten Myasthenia gravis als Zusatz zur Standardtherapie wurde am 23.09.2022 von der Europäischen Kommission erteilt (2). Die Infusionstherapie erfolgt körpertgewichtsadaptiert (40–60 kg, 60–100 kg, > 100 kg) am Tag 1 sowie 15 in den Dosierungen 2.400, 2.700 oder 3.000 mg und danach alle 8 Wochen in den Dosierungen 3.000, 3.300 oder 3.600 mg.

Ein weiterer Komplementfaktor-5-Inhibitor ist Zilucoplan, der für die AChR-Ak-positive generalisierte MG in der Phase-III-Studie RAISE erfolgreich getestet wurde (7).

Inhibitor des neonatalen Fc-Rezeptors: Efgartigimod

Efgartigimod ist ein humanes IgG1-Ak-Fragment, das die Bindung von (pathogenen) Ak an den sogenannten FcRn verhindern soll, welcher für das IgG-Recycling wichtig ist. Efgartigimod kann die Konzentration von gegen AChR gerichteten Auto-Ak senken und die Krankheitsaktivität reduzieren (Phase-III-Studie ADAPT (122), Extensionsstudie: ADAPT-Plus; Phase I und II (123, 124)). In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie ADAPT konnte der primäre Studienendpunkt erreicht werden. Efgartigimod wurde pro Zyklus in vier Dosen intravenös im wöchentlichen Abstand verabreicht. Der primäre Endpunkt war eine klinisch signifikante Verbesserung (von ≥ 2 Punkten im MG-ADL-Score für die Dauer von mindestens vier Wochen nach der letzten Infusion). Unter Efgartigimod verbesserten sich signifikant mehr Patienten mit AChR-Ak-positiver Myasthenie als unter Placebo (MG-ADL-Score; 67,7 % vs. 29,7 %) (5). Efgartigimod erhielt in den USA am 18.12.2021 die Zulassung. Diese folgte in der EU am 10.08.2022 in der Indikation der AChR-Ak-positiven, generalisierten MG als Zusatz zur Standardtherapie (6). In der Schweiz steht die Zulassung noch aus.

Rozanolixizumab ist ein weiterer FcRn-Modulator und wurde in der Phase-III-Studie MycarinG für generalisierte MG positiv getestet (125).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz und ein Zytostatikum, das bei der Behandlung der Myasthenie wirksam sein kann (126, 127), aber potenziell schwere toxische Nebenwirkungen hat. Es kann bei den wenigen Patienten mit einer sehr schweren, lebensbedrohlichen Myasthenie, bei denen die oben aufgeführten Immuntherapien versagt haben, als Ultima Ratio eingesetzt werden (64). Eine hoch dosierte Cyclophosphamid-Therapie als immunoablativer Ansatz wurde bisher bei einzelnen Myasthenie-Patienten durchgeführt (128, 129).

Dokumentiert werden sollten die kumulative Dosis und die Dauer der Therapie wegen des steigenden Risikos von Fertilitätsstörungen beider Geschlechter nach dem 30. Lebensjahr und Spätfolgen inklusive Malignomen (ca. 1 %, Häufigkeit mit der Therapiedauer und Dosis ansteigend). Da hohe kumulative Dosisbereiche um die 50–70 g bei oraler Applikation sehr viel schneller erreicht werden als bei intravenöser Applikation, sollte Cyclophosphamid nur noch als intravenöse Pulstherapie und nicht mehr als orale Dauertherapie Verwendung finden. Die Indikation muss daher streng gestellt werden und sollte ausschließlich durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen.

Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation

Eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHST) kann bei therapierefraktärer schwerer lebensbedrohende MG als Ultima Ratio eingesetzt werden, wenn alle anderen Therapien inklusive therapeutischer Ak versagen (130, 131).

Bortezomib

Der Einsatz des Proteasom-Inhibitors Bortezomib kann auf Basis pathophysiologischer Erwägungen sinnvoll sein, da dieser langlebige Plasmazellen depletieren kann, die insbesondere bei chronischen schweren (hoch-)aktiven (therapierefraktären) Verläufen eine wichtige Rolle spielen. Klinische Studien fehlen bisher, es liegen nur Einzelfall-Beobachtungen auf Basis individueller Heilversuche vor (132, 133).

Empfehlung 2.4-7

Neu [2022]

Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen:

- Bei AChR-Ak-positivem Status **sollen** Komplementinhibitoren (Eculizumab¹, Ravulizumab^{1,6}) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^{2,6}) +/- Thx verwendet werden.
- Bei LRP4-Ak-positivem³ oder seronegativem³ Status **können** Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod²) +/- Thx **erwogen werden**.
- Bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem⁴ oder seronegativem⁴ Status **kann** eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/- Thx als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation **erwogen werden**.

Der Einsatz von Komplementinhibitoren ist nur bei Nachweis von Verlaufsformen mit einem komplementabhängigen Mechanismus gerechtfertigt.

Als Medikamente der zweiten Wahl **sollten** IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen **können** auch weitere Verfahren **erwogen werden** wie AHST, Bortezomib und Cyclophosphamid. Bei der jMG⁵ **sollen** IVIG/PE als Therapien der ersten Wahl sowie Rituximab und Eculizumab als Therapien der zweiten Wahl genutzt werden. Efgartigimod⁶ und Ravulizumab⁶ **können** als Therapien der zweiten Wahl **erwogen werden**.

¹Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab als Add-on-Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen ist.

²Efgartigimod ist nur als Add-on-Therapie nur für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.

³Eculizumab, Efgartigimod und Ravulizumab sind in dieser Indikation off-label.

⁴Rituximab ist in dieser Indikation off-label.

⁵Eculizumab, Efgartigimod, Ravulizumab und Rituximab sind in dieser Indikation off-label.

⁶in der Schweiz nicht zugelassen

Konsensstärke: starker Konsens

2.4.2.3 Therapie von krisenhaften Verschlechterungen, Exazerbationen, Krisen

Die folgenden therapeutischen Maßnahmen sind indiziert zur Abwendung einer krisenartigen Verschlechterung, bei der manifesten myasthenen Krise (► **Tab. 2.8**) und in besonderen Situationen wie einer instabilen Myasthenie während der Schwangerschaft sowie in einzelnen Fällen bei therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen (134, 135).

Tab. 2.8: Intensivmedizinische Maßnahmen zur Behandlung der myasthenen Krise

I. Respiratorische Insuffizienz (nicht beatmungspflichtig)	II. Respiratorische Globalinsuffizienz (beatmungspflichtig)
<p>Lagerung mit erhöhtem Oberkörper, Rachen freihalten, eventuell Guedel-Tubus, Sekrete und Speichel absaugen</p> <p>Sauerstoffmaske, Sauerstoffsättigung überwachen</p> <p>Umstellung auf intravenöse Therapie mit AChE-I: ggf. initialer Bolus von 1–3 mg Pyridostigmin oder 0,5 mg Neostigmin, weiter mit 0,25–1,0 mg Pyridostigmin/h oder 0,15–0,3 mg Neostigmin/h über Perfusor (Dosis orientierend 1/30 der zuvor eingenommen oralen Tagesdosis auf 24 h verteilt)</p> <p>Dosisadaptation nach klinischer Beurteilung (cave: cholinerge Nebenwirkungen, insbesondere starke Bronchialsekretion (vgl. ► Tab. 2.6).</p> <p>Atropin 0,25–0,5 mg s. c., 3–6 Gaben pro Tag bei starken cholinergen Nebenwirkungen</p> <p>Notfall-Labor: Elektrolyte (Hypokaliämie ggf. auf hochnormale Werte anheben), Differenzialblutbild, Gerinnung, Nierenretentionswerte, Schilddrüsenparameter</p> <p>Triggerfaktoren suchen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion? → Prävention/Therapie (Antibiose initial kalkuliert, im Verlauf nach Infektionsdiagnostik (Blut, Urin, Trachealsekret, Rachenabstrich), vorzugsweise Cephalosporine der dritten Generation) ▪ Medikation überprüfen (► Tab. 2.7) <p>Thromboseprophylaxe, Herz-Kreislauf-Monitoring</p> <p>Vitalkapazität regelmäßig überwachen</p> <p>Spezifische Therapie: PE, IA (Kontraindikation Sepsis) dann/alternativ IVIG 2 g/kg KG über 2 bis 5 Tage (siehe Text)</p>	<p>allgemeine Maßnahmen siehe I.</p> <p>NIV BiPAP-Modus bei Tachypnoe/Einsatz Atemhilfsmuskulatur, Hyperkapnie/Hypoxämie trotz Sauerstoffmaske erwägen (keine/leichte Dysphagie, freie Atemwege)</p> <p>Intubation und invasive Beatmung, falls NIV nicht möglich (Hyperkapnie $pCO_2 > 45$ mmHg, $VC < 20$ ml/kg, hohe Sekretlast, schwere Dysphagie, schwere Komorbidität, Schock, Sepsis, Myokardinfarkt, Agitiertheit)</p> <p>Tracheotomie bei längerer Beatmungspflichtigkeit</p> <p>assistierte Beatmung nach CPAP-Modus PEEP 5, Tidalvolumen 6 ml/kg und Frequenz 12–16/min</p> <p>bevorzugt Sedativa mit kurzer Halbwertszeit verabreichen</p> <p>regelmäßige Überwachung der therapeutischen Maßnahmen</p> <p>Medikamentenpause erwägen (cholinerge Krise durch zu hohe i. v.-Gabe)</p> <p>Weaning Atem- & Schluckfunktion monitorieren frühzeitig anstreben</p> <p>Extubation $VC > 20$ ml/kg, Ventilation ($PaCO_2 < 45$ mmHg), Oxygenierung ($FiO_2/PaO_2 \geq 200$), $SBS\ pH \geq 7,30$, $GCS \geq 12$, keine Erschöpfung</p> <p>bei invasiver Beatmung hoch dosierte GKS-Therapie (+/– AZA, CSA), Langzeit-Immuntherapien erwägen</p> <p>bei Weaningversagen unter Therapie mit PE/IA/IVIG Therapieeskalation mit Eculizumab (AChR-Ak-positive MG) und Rituximab (vor allem MuSK-Ak-positive MG)</p>

AChE-I: Acetylcholinesterase-Hemmer; Ak: Antikörper; AZA: Azathioprin; BiPAP: biphasischer positiver Atemwegsdruck; CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; CSA: Ciclosporin A; GCS: Glasgow Koma-Skala; GKS: Glukokortikosteroide; IA: Immunadsorption; i. v.: intravenös; IVIG: intravenöse Immunglobuline; FiO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion; NIV: nichtinvasive Beatmung; paO_2 : arterieller O_2 -Partialdruck; pCO_2 : Kohlendioxidpartialdruck; PEEP: positiver endexpiratorischer Druck; PE: Plasmapherese; SBS: State Behavioral Scale; VC: Vitalkapazität

In der Behandlung myasthener Exazerbationen sind PE und IVIG als gleichwertig anzusehen (61, 64, 136). Eine Vergleichsstudie mit 84 Patienten mit moderater bis schwerer MG (QMG > 10,5) und klinischer Exazerbation zeigte eine vergleichbare Effektivität von IVIG und PE bezüglich des primären Endpunkts der Reduktion des QMG-Scores (69 % bei IVIG und 65 % bei PE) und der Dauer der Krise sowie bezüglich sekundärer klinischer und elektrophysiologischer Endpunkte über einen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen (137). Die Entscheidung für eine PE- versus eine IVIG-Behandlung wird daher, neben der lokalen Verfügbarkeit, von individuellen Patientenfaktoren wie Begleiterkrankungen abhängen. Zum Beispiel ist die PE bei Sepsis und IVIG bei Hyperkoagulabilität, Nierenversagen oder bestehender Überempfindlichkeit gegen Ig kontraindiziert (64). Der Einsatz von IVIG als „Bridging“-Therapie (z. B. bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Diabetes oder bei Patienten, bei denen die Steroide nicht erfolgreich reduziert werden können) wird von manchen Experten gegenüber einer monatlichen PE aus praktischen Gesichtspunkten bevorzugt (64).

Intravenöse Immunglobuline

Kurzzeitbehandlung: IVIG sollten mit 0,4 g/kg KG an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden (138), alternativ 1 g/kg KG an zwei Tagen (139–141). In Einzelfällen kann auch eine niedrigere Gesamtdosis von 1 g/kg KG ausreichen. IVIG verkürzten in der myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit.

Ebenfalls können IVIG zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thx) oder vor Beginn einer hoch dosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie nützen.

Erhaltungstherapie (im Indikationsfeld der intensivierten Therapie ► Kap. 2.4.2.2): Zum klinischen Stellenwert der IVIG als Erhaltungstherapie – entweder allein oder als Add-on-Therapie bei bereits bestehender Immuntherapie-Medikation – liegen keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor. IVIG können auf der Basis von Expertenwissen in Einzelfällen außerhalb der Indikation bei einer akuten Exazerbation bzw. myasthenen Krise zur Erhaltungstherapie (initial $5 \times 0,4$ g/kg KG als Puls, danach $1 \times 0,4$ g/kg KG alle 4–8 Wochen oder höher dosiert, falls klinisch notwendig) über längere Zeit eingesetzt werden (68, 142–145). Zwei kontrollierte Studien untersuchen die Wirksamkeit von IVIG in der chronischen Myasthenie-Behandlung und als steroidsparende Therapie über einen Zeitraum von zwölf Monaten (Phase II: NCT02473952, NCT02473965). Die Studien sind abgeschlossen und die Ergebnisse im Registereintrag einsehbar. Eine Veröffentlichung mit der detaillierten Auswertung der Daten liegt nicht vor. Die multizentrische, prospektive, allerdings offene und unkontrollierte Phase-III-Studie GTI1305 spricht für die Sicherheit von IVIG-C (2 g/kg KG) in der Behandlung von Patienten mit schweren akuten Exazerbationen der MG bzw. in der myasthenen Krise (146). Erwägenswert scheint ihr Einsatz als Dauertherapie bei MG-Patienten, die entweder aufgrund einer Komorbidität (z. B. vorbekannte schwere Osteoporose, rezidivierende Infekte mit resistenten Keimen, Sepsis, hohes Lebensalter), einer Schwangerschaft oder multipler Unverträglichkeitsreaktionen eine (relative) Kontraindikation für die klassische Immuntherapie haben.

Subkutane Ig (SCIG): SCIG haben den potenziellen Vorteil gleichmäßigerer Serumspiegel im Vergleich zu IVIG und dadurch geringer Wearing-off-Effekte am Ende des Behandlungszyklus. Eine prospektive, Open-label-Phase-III-Studie bei Patienten mit milder bis mäßig schwerer Myasthenie-Exazerbation

(Anstieg des MGFA von I auf II oder III, oder von II auf III) konnte zeigen, dass wöchentliches SCIG in einer der IVIG-Gabe entsprechenden Dosierung MG-Scores verbessern konnte (157, 158). Die Behandlung könnte bei Patienten mit Komorbiditäten oder schlechten Venenverhältnissen eine Alternative darstellen. Ob die Wirksamkeit von SCIG und IVIG vergleichbar ist, um eine Remission zu erhalten, ist bislang nicht untersucht.

Plasmapherese

Kurzzeitbehandlung: Die PE entfernt unselektiv die nicht korpuskulären Blutbestandteile über Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren mit Gefäßzugang über großvolumige periphere oder zentrale Venenkatheter. Die Indikation besteht in der myasthenen Krise. Zudem kann die PE bei anderen therapierefraktären Verläufen zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thx) oder vor Beginn einer hoch dosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie verwandt werden. Es werden typischerweise fünf bis zehn Behandlungen durchgeführt (anfangs auch täglich, meist an jedem zweiten Tag das ein- bis eineinhalbfache Plasmavolumen), bis eine klinische Stabilisierung erreicht ist. Ohne begleitende Immuntherapie ist die klinische Wirkung auf wenige Wochen begrenzt (147, 148). Eine Substitution mit Humanalbumin (oder Albumin PP für die jMG) wird häufig, aber nicht immer nach jeder Behandlung gemacht. Bei sekundärem Ak-Mangel-Syndrom ($\text{IgG} < 150 \text{ mg/dl}$) wird eine Substitution mit polyvalentem IgG empfohlen. Die vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren begrenzt die Austauschfrequenz und muss bei einer anderweitig indizierten Antikoagulation bedacht werden. Multimorbide, betagte Patienten, insbesondere mit Herzerkrankungen, sind durch die Volumenbelastung gefährdet.

Erhaltungstherapie (im Indikationsfeld der intensivierten Therapie (► Kap. 2.4): Studienergebnisse zur Beeinflussung des Langzeitverlaufs einer Myasthenie durch PE gegenüber der Immuntherapie fehlen (149).

Immunadsorption (IA)

Die IA wird heute vielfach anstelle der klassischen PLE durchgeführt und bei der Myasthenie als gleich wirksam betrachtet (150, 151). Eine vergleichbare Effektivität in der Therapie der myasthenen Krise konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden (152). Die logistischen und technischen Voraussetzungen entsprechen denen der PE. Bei diesem Verfahren werden entweder semiselektiv IgG mit einer Tryptophan-Polyvinyl-Gelmatrix (148) bzw. kostenintensiven Protein-A-Säulen (61) entfernt oder selektiv IgG der Subklassen IgG 1, 2, und 4 mittels Bindung an Protein-A-Sepharose eliminiert (153). Vorteile der IA sind die fehlende Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen durch Gabe von Fresh Frozen Plasma oder Humanalbumin, die geringe Störung der Gerinnungsverhältnisse und die Möglichkeit zu weitaus höheren Austauschvolumina ohne kritische Volumenschwankungen sowie die reduzierte Kreislaufbelastung. Im Vergleich zur PE hat die IA entscheidende Vorteile in der Schwangerschaft und bei kreislaufinstabilen Patienten, zudem ist die Dauer der Behandlung in der Regel kürzer als bei der PE.

Empfehlung 2.4-8**Modifiziert [2022]**

Im Fall einer drohenden und manifesten myasthenen Krise **sollen** die rasche Aufnahme und Behandlung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation mit Erfahrung im Bereich neuromuskuläre Erkrankungen erfolgen. IVIG oder PE/IA **sollen** in dieser Situation angewendet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

2.4.2.4 Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie

Für das Therapievorgehen ist neben der MGFA-Klassifikation und der aktuellen Krankheitsaktivität (milde/moderate MG vs. (hoch-)aktive MG) der Auto-Ak-Befund zunehmend entscheidend. Für die **AChR-Ak-positive MG** ist die Datenlage aufgrund der relativen Verbreitungshäufigkeit innerhalb der Myasthenie am besten. Der Einsatz von Eculizumab ist (nur) hierfür zugelassen. Die Wirksamkeit der Thx hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zur Erreichung einer Erkrankungsremission bzw. zum Einsparen von Immuntherapie ist hier am besten belegt. Für die MuSK-Ak-positive MG ist insbesondere die Therapie mit Eculizumab nicht zugelassen und auch immunpathogenetisch nicht sinnvoll. Hier hat sich die Therapie mit Rituximab etabliert. Für die **LRP4-Ak-positive MG** ist der Nutzen einer Thx aktuell unklar. Für die Therapie mit Eculizumab besteht keine Zulassung, sie ist immunpathobiologisch aber sinnvoll. Die derzeit als **seronegativ klassifizierten Formen der Myasthenie** werden wie die AChR-Ak-positive MG behandelt. Für eine Therapie mit Eculizumab besteht keine Zulassung.

Jenseits der AChR-Ak-positiven MG ist am meisten über die MuSK-Ak-positive MG bekannt. Diese unterscheidet sich pathogenetisch von der AChR-Ak-positiven MG. Sie wird zum Beispiel von Auto-Ak der nicht komplementbindenden IgG4-Subklasse vermittelt (154), sodass Eculizumab hier keinen Angriffspunkt hat. Patienten mit MuSK-Ak-positiver MG können schlecht auf AChE-I ansprechen und vertragen diese häufiger schlecht (155, 156). Sie scheinen zudem besser auf eine PE/IA als auf IVIG anzusprechen, auch wenn aufgrund der Seltenheit der Erkrankung Vergleichsstudien hierzu fehlen. Einige Fallserien legen nahe, dass eine B-Zell-depletierende Behandlung mit Rituximab insbesondere bei der MuSK-Myasthenie wirksam ist und daher früh auch als Erstlinientherapie als Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden sollte (▢ 2.4.2.2) (64). Registerdaten zeigen, dass die Rituximab-Anwendung bei einigen Patienten eine Langzeitremission induziert, ohne dass weitere Gaben erfolgen müssen (157). Thymome und andere Thymuspathologien treten nur sehr selten mit der MuSK-Myasthenie assoziiert auf (158, 159). Eine Thx ist für Patienten mit einer MuSK-Myasthenie daher nach aktueller Datenlage nicht indiziert, ebenso wenig wie eine Behandlung mittels Komplementinhibitoren.

Empfehlung 2.4-9**Neu [2022]**

Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität **sollen** neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/- AZA als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Patienten mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rituximab. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl **sollen** analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden, wobei auch FcRn-Modulatoren (Efgartigimod¹) **erwogen werden können**.

¹Efgartigimod ist in dieser Indikation off-label.

Konsensstärke: starker Konsens

2.4.3 Chirurgische Therapie

2.4.3.1 Thymektomie

Der hohe Stellenwert der Thx für die Therapie der MG ist durch die Ergebnisse der prospektiven randomisierten MGTX-Studie gesichert. In die MGTX-Studie wurden Patienten mit einer AChR-Ak-positiven, generalisierten Myasthenie eingeschlossen, die 18 bis 65 Jahre alt waren und deren Krankheit nicht länger als fünf Jahre andauerte. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil für die thymektomierten Patienten hinsichtlich der myasthenen Beschwerden, begleitet von einem steroid- und immuntherapiesparenden Effekt der ca. ein Jahr nach Thx eintritt und auch nach fünf Jahren weiterhin besteht (3, 4, 160). Die Thx wird daher als Standard für die o. g. Patientengruppe betrachtet (Evidenz der Klasse 1).

Die Thx sollte in der Regel als elektive Operation bei klinisch stabilen Patienten vorgenommen werden. Sollte eine Verbesserung präoperativ notwendig sein, stehen die Optionen einer Therapie mit GKS oder als Krisenintervention eine IVIG bzw. PE oder IA zur Verfügung.

In der Regel setzt der stabilisierende Effekt einer Thx auf den Krankheitsverlauf erst nach 6 bis 12 Monaten ein. Die Notwendigkeit einer sofortigen Reduktion der AChE-I nach der Thx aufgrund einer relativen cholinergen Überdosierung nach Operation ist seltener als eine sich über Monate und Jahre zeigende Verbesserung bis hin zu einer andauernden Restitution. In der MGTX-Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Thx- und Kontrollgruppe nach 9 Monaten. Die Ursachen für die zeitliche Varianz sind bisher nicht verstanden und daher ist eine präoperative Prädiktion für das Therapieansprechen im Einzelfall nicht möglich.

Streng genommen, ist der Vorteil der chirurgischen Therapie der MG zunächst nur für die o. g. Subgruppe und das chirurgische Verfahren der medianen Sternotomie nachgewiesen worden. Es konnten aber mittlerweile analoge Ergebnisse der funktionellen Besserung der MG nach Thx durch minimalinvasive Operationstechniken nachgewiesen werden, teilweise sogar mit erstaunlichen Werten von bis zu 80 % kumulativer kompletter stabiler Remission (complete stable remission; CSR) (161). Diese Arbeit umfasste jedoch eine selektive Kohorte überwiegend weiblicher MG-Patienten mit einem mittleren Alter von 28 Jahren. In einem gemischten Kollektiv konsekutiver Patienten unter Einschluss aller Formen von MG und aller Altersstufen trat die CSR nach minimalinvasiver OP dennoch vielfach wie nach medianer Sternotomie auf (162–166). Die roboterassistierte Technik der

thorakoskopischen Thx kann aufgrund der technischen Innovation eine vergleichsweise schonende Alternative für die verschiedenen anatomisch anspruchsvollen Szenarien (viel Gewebe im vorderen Mediastinum, hoher BMI, kleine Kinder, anatomische Aberrationen) bieten. Allerdings muss im Fall einer Notfallsituation die Notwendigkeit der Konversion zur Thorakotomie oder sogar hin zur Sternotomie bedacht werden.

Um die Rolle der Thx für die nicht in der MGTX-Studie erfassten Subgruppen zu beurteilen, sind zusätzliche Daten erforderlich. Die Entscheidung für eine Thx sollte in einem spezialisierten Myasthenie-Zentrum individualisiert und interdisziplinär getroffen werden. Die Operation älterer Patienten (LOMG) ist aufgrund neuer Erkenntnisse (follikuläre Hyperplasie möglich, effektive Verbesserung der MG nachweisbar, signifikante Reduktion der Immuntherapie mit relevanter Verhinderung von im Zusammenhang stehenden Komplikationen im Langzeitverlauf/Alter) eine Option (167, 168). Auf den Stellenwert der Thx bei der jMG wird in ► **2.4.6** eingegangen. Bei der oMG kann die Thx dazu beitragen, eine Generalisierung zu verhindern. Zudem kann die Thx den Parameter CSR positiv beeinflussen. Dies ist wahrscheinlicher, wenn die Thx bereits bei rein okulärer Symptomatik und nicht erst nach Generalisierung erfolgt (169, 170).

Bei rein seronegativer MG (für Ak gegen AChR, MuSK, LRP4) kann nach Ausschöpfung aller nicht operativen Maßnahmen im Einzelfall aus neurologischer Sicht die Indikation zu einer Thx im individuellen Therapiekonzept gerechtfertigt sein. Für die Untergruppe der MuSK-Ak-positiven MG wird derzeit keine Indikation zu einer Thx gesehen (171).

Es besteht in besonderen Fällen nach vorangegangener Thx bei persistierender MG die Fragestellung eines erneuten operativen Vorgehens, um relevant verbliebenes Thymusgewebe oder rezidivierende Thymomanteile zu entfernen. Nach individueller und interdisziplinärer Entscheidung kann eine solche Revisionsoperation neben einer in vielen Fällen indizierten medianen Sternotomie auch in minimalinvasiver Technik durchgeführt werden (172).

Für die vielfach durchgeführten minimalinvasiven Thx-Techniken (thorakoskopisch, roboterassistiert, subxiphoidal, Hybridtechniken) sollte eine SOP die Dokumentation der Operation und des Operationspräparats enthalten, um den Standard der vollständigen Resektion zu entwickeln (173).

Empfehlung 2.4-10	Modifiziert [2022]
<ul style="list-style-type: none"> a) Bei Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren sollte die Thx (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. b) Die Thx kann auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren erwogen werden. c) MuSK-Ak-positive MG-Patienten sollen nicht thymektomiert werden. d) Die Thx kann auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG in Erwägung gezogen und individuell entschieden werden. e) Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren sollte die Thx erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) erfolgen. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren sollte wie unter a) weiter verfahren werden. 	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.3.2 Thymektomie bei Thymomverdacht

Thymome und Thymuskarzinome werden als maligne eingestuft und zeigen überwiegend ein lokoregionäres, infiltratives Wachstum in die direkt umgebenen anatomischen Nachbarstrukturen (174). Beim Nachweis eines Thymoms besteht unabhängig von der Ausprägung der MG eine Operationsindikation. In jedem Fall sollten nach histologischer Aufarbeitung des Resektats der histologische Thymomtyp nach der WHO-Klassifikation (175), das Tumorstadium sowohl nach der Masaoka-Koga-Klassifikation (176) als auch der TNM (Tumor-Node Metastasis)-Klassifikation (177) und der Resektionsstatus (R0, R1, R2) im Befundbericht mitgeteilt werden. Die Einholung einer Referenzpathologie ist zu erwägen.

Die chirurgische Therapie von Tumoren des Thymus sollte immer stadienadaptiert und mit dem Ziel einer kompletten Resektion erfolgen, da dies nachweislich der entscheidende prognostische Faktor für das weitere Outcome ist (178, 179). Somit sollte standardmäßig eine radikale Thx inkl. Thymomektomie durchgeführt werden. Bei einer Infiltration von Nachbarorganen (z. B. Lunge, Gefäße) im Stadium III sollte ebenfalls eine En-bloc-Resektion dieser Strukturen erfolgen, wobei abhängig vom Ausmaß der Tumordinfiltration die operative Resektion primär oder nach einer Induktionstherapie durchgeführt werden sollte (178, 180). Randomisiert-kontrollierte Daten bezüglich der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie existieren bislang nicht. Es ist eine Konsensentscheidung in einem interprofessionellen Team aus Thoraxchirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten herbeizuführen.

Im Fall einer pleuralen Metastasierung (Masaoka-Koga-Stadium IVA) wird eine multimodale Behandlung, basierend auf einer chirurgischen, meist zweiseitigen Resektion aller Tumormanifestationen (mediastinal und pleural), empfohlen, wobei dies aufgrund einer häufig diffusen pleuralen Ausbreitung als chirurgische Zytoreduktion mit dem Ziel der makroskopischen kompletten Resektion (R0/R1) erfolgen sollte (181). Die zusätzliche Lymphknotendissektion ermöglicht die korrekte pathologische Stadieneinteilung, jedoch existieren noch keine klaren Empfehlungen zum Ausmaß der mediastinalen/intrathorakalen Lymphadenektomie (LAD) und auch der prognostische Stellenwert ist noch nicht abschließend geklärt (182).

Das Lymphknotenmetastase-System (Tumor-Node-Metastasis-System, TNM-System) betrachtet ein sogenanntes vorderes und tiefes LK-Kompartiment (N1/N2). Die Bedeutung dieser Klassifikation ist nach wie vor ein Thema kontroverser Diskussionen. Dabei stehen folgende Aspekte im Vordergrund:

- Nur etwa 5 % der Thymome bilden Lymphknoten (LK)-Metastasen (N1 > N2).
- Fast ausschließlich sind B2-/B3-Thymome von einer LK-Metastasierung betroffen (10–15 %).
- Sämtliche Studien der bloßen Exzision von Thymomen abstrahieren von jeglicher LAD.
- Die Forderung einer LAD von N1- und N2-Kompartiment in jedem Fall würde erhebliche Konsequenzen für die Anwendbarkeit verschiedener minimalinvasiver Techniken nach sich ziehen.

Ältere und multimorbide Patienten können palliativ strahlentherapiert werden, wenn eine geringe Tumorausbreitung, eine langsame Progredienz des Thymoms und gut kompensierbare Myasthenie-

Symptome vorliegen. Primär inoperable Thymome und Rezidive können bei positivem Octreoscan neoadjuvant mit Somatostatin® plus GKS behandelt werden (183, 184).

Empfehlung 2.4-11	Modifiziert [2022]
<ul style="list-style-type: none"> a) Jeder MG-Patient soll auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome sollen in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen sollte, in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund sollte adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden. b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht sollen eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden. c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operators können minimal-invasive neben transsternalen Operationstechniken erwogen werden. d) Auch bei Kindern und Jugendlichen soll ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden. 	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.4 Therapie von Einzelsymptomen

Fatigue-Syndrom

Die Prävalenz von einem Fatigue-Syndrom bei der MG ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht und schwankt zwischen 44 und 82 %, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (141, 142). Die Prävalenz korreliert mit dem Schweregrad des myasthenen Syndroms, jedoch haben auch ca. 1/3 der MG-Patienten in (pharmakologischer) Remission ein Fatigue-Syndrom (143). Das Vorliegen eines Fatigue-Syndroms ist assoziiert mit einer niedrigeren Lebensqualität (144) und einer depressiven Symptomatik (nur Querschnittsstudien vorliegend, daher keine Aussage zur Kausalität möglich) (142). Die Datenlage zu Fatigue-Behandlung bei MG-Patienten ist limitiert, unter anderem, weil Fatigue als Outcome-Parameter in früheren Interventionsstudien nicht berücksichtigt wurde. Aktuelle Daten weisen vermehrt darauf hin, dass eine konsequente myastheniespezifische Behandlung auch das Fatigue-Syndrom positiv beeinflussen kann. In der REGAIN-Studie zeigte sich eine signifikante Besserung des Fatigue-Syndroms in der Eculizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (145). Ähnliche Effekte konnten für Kortikosteroide, IVIG- und PE-Behandlungen gezeigt werden, wobei hierfür nur unkontrollierte Studien vorliegen (144, 146). Bei unzureichendem Effekt der myastheniespezifischen Medikation kann ein Therapieversuch mit selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) unternommen werden (147). Von zentraler Bedeutung ist jedoch die Aufklärung der Patienten, dass das Fatigue-Syndrom zum Krankheitsbild der MG gehört und unabhängig von der muskulären Ermüdbarkeit auftreten kann. Dies führt häufig bereits zu einer Entlastung der Patienten. Patienten sollten dazu angehalten werden, sich weder zu sehr zu schonen noch über die durch die MG gesetzten Grenzen hinaus zu belasten (147). Die Selbstwirksamkeit der Patienten sollte über eine Modifikation von Lifestyle-Faktoren, wie z. B. eine gute Schlafhygiene, ausgewogene Ernährung, das Vermeiden von exzessivem Alkoholkonsum und Durchführung von

aerobem Training, gestärkt werden. Gegebenenfalls kann eine zusätzliche psychologische Unterstützung hilfreich sein (148). Eine iatrogene Komponente des Fatigue-Syndroms durch Begleitmedikationen wie z. B. Opiate oder Benzodiazepine sollte ausgeschlossen werden (147).

Therapie der okulären Myasthenie

Die okuläre Myasthenie wird ebenfalls symptomatisch mit Pyridostigmin behandelt, wobei eine zufriedenstellende Wirkung häufig nicht erreicht werden kann. Mittels Steroiden lässt sich häufig eine zufriedenstellende Wirkung mit 0,5–1 mg/kg Körpergewicht nach zwei bis vier Wochen erreichen. Auch bei der okulären Myasthenie kann der steroidsparende Einsatz von Langzeit-Immuntherapeutika notwendig sein, insbesondere wenn beim Steroid-Tapering die Cushing-Schwelle ohne erneutes Auftreten der Symptome nicht erreicht werden kann (185). Die Thx spielt bei rein okulärer Symptomatik und fehlendem Thymomhinweis eine nachrangige Rolle, da kontrollierte Studiendaten fehlen. In Ausnahmen kann die Thx der oMG bei Vorliegen der MGTX-Kriterien (AChR-Ak positiv, Lebensalter < 65 Jahre, Krankheitsdauer < fünf Jahre) auch ohne das Kriterium der Generalisierung, insbesondere bei Hinweisen auf eine Thymushyperplasie in der Thoraxbildgebung erwogen werden.

Zur Korrektur einer Ptose kann neben mechanischen Hilfsmitteln (Lidretraktor an der Brille, durchsichtiges Klebeband) bei medikamentös therapierefraktären Verläufen eine Lidraffung zu hervorragenden Ergebnissen führen. Persistierende Doppelbilder sollten zunächst durch ein wechselseitiges Abdecken eines Auges übergangsweise behandelt werden. Bei fehlender Remission unter medikamentöser Therapie kommt es häufig zur Stabilisierung der Augenfehlstellung, die über Prismenkorrektur (Prismenfolien für Brillengläser) bei geringen Fehlstellungswinkeln bzw. Schielkorrekturoperation bei größeren Fehlstellungswinkeln therapierbar ist. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen erfahrenen Neurologen und Ophthalmologen in spezialisierten Zentren können damit gute Behandlungserfolge erzielt werden (186).

2.4.5 Nicht medikamentöse Therapieoptionen

Myasthene Syndrome (MG, LEMS, CMS) erfordern neben der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad (MGFA-Klassifikation) mittel- bis langfristige nicht medikamentöse Begleittherapien.

Der positive Einfluss von nicht medikamentösen Therapien – wie z. B. von systematischem Körper- und Bewegungstraining – auf einen Krankheitsverlauf gilt inzwischen als belegt. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu zehn Interventionsstudien mit 159 Patienten zeigt eine verbesserte Muskelkraft, die sich positiv auf Alltagsfunktionen und die Lebensqualität auswirkt (187). Zielführend wären weitere multizentrische, standardisierte Studien mit größeren Patientenkohorten, die praxisrelevant für MG-/LEMS-Patienten umgesetzt werden könnten.

Die nicht medikamentöse Therapie ist eine unverzichtbare Säule in der MG-/LEMS-/CMS-Therapie, da sie die funktionellen Fähigkeiten der Patienten, die durch einzelne oder mehrere Symptome eingeschränkt sind, wiederherstellt, verbessert bzw. eine weitere Verschlechterung verhindert. Es sollten daher alle notwendigen medizinischen, neuropsychologischen und sozialen Leistungen in die

MG-Therapie integriert werden, die die Wiedereingliederung einer erkrankten Person in Familie, Gesellschaft und Berufsleben ermöglichen. Zu diesem Ziel können Therapeuten während eines mehrwöchigen Behandlungszeitraums verschiedene Methoden einsetzen, die u. a. Physio- und Ergotherapie, Logopädie, neuropsychologische Therapie, Bewegungs-, Trainings- und Entspannungstherapie sowie Schulung und Information umfassen. In Abhängigkeit vom Grad der Symptomatik sollte die nicht medikamentöse Therapie ambulant oder stationär erfolgen.

- Zur Behandlung von durch Myasthenie bedingten Einschränkungen leichter Ausprägung sollen nach diagnostischer Abklärung durch einen Facharzt (gemäß Heilmittelkatalog) Verordnungen erfolgen, die zur Symptomverbesserung beitragen, Aktivitätseinschränkungen aufheben und eine Alltagsteilhabe gewährleisten.
- Eine teilstationäre (ganztägig ambulante) oder stationäre Rehabilitation sollte verordnet werden, wenn die durch Myasthenie bedingten Einschränkungen mittelschwer bis schwer ausgeprägt sind, eine ambulante Heilmittelversorgung nicht ausreicht und die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben langfristig erschwert wird.

Eine stationäre Reha-Maßnahme kommt besonders dann infrage, wenn:

- die Berufs- und Erwerbstätigkeit gefährdet ist
- Pflege- und Hilfsbedürftigkeit droht
- besondere Reha-Verfahren oder nicht medikamentöse Therapien ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, wie es z. B. bei Schulungen, Physiotherapie oder psychologischen Hilfsangeboten der Fall sein kann.

Ausführliche Informationen zu rechtlichen Grundlagen, Leistungsumfang, Beantragung und Finanzierung finden sich unter: www.deutsche-rentenversicherung.de/www.gkv.info.

Diese Maßnahmen sollten dazu beitragen, Krankheitsbewältigung und Teilhabe am normalen Leben zu unterstützen und zu fördern. Der Verweis auf Selbsthilfeorganisationen kann unterstützend hilfreich sein (www.dmg-online.de; www.dgm.org).

2.4.6 Therapie der jMG

Bei Kindern und Jugendlichen mit jMG müssen die Besonderheiten des Alters und der Verläufe in den therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden. Das betrifft höhere Remissionsraten (15–39 %) und häufig isolierte okuläre Formen bei präpubertären Kindern (26–38%) (58–60). Bei Kindern und Jugendlichen mit jMG ist die Evidenz in Bezug auf Immuntherapie und Thx eingeschränkt und basiert ausschließlich auf retrospektiven Studien und klinischer Erfahrung. Die Empfehlung wurde in einem internationalen Workshop kürzlich zusammengefasst (188).

Thymektomie

Retrospektive Daten zeigen, dass auch bei Patienten mit einer jMG eine Thx die benötigte Dosis von Immuntherapeutika reduziert bzw. deren langfristigen Verzicht ermöglicht (189–192). Die Indikation zur Thx wird nach der Beeinträchtigung der kindlichen Entwicklung unter Ausschöpfung der

medikamentösen Therapie (z. B. Wachstumsretardierung) gestellt. Auch Kinder unter fünf Jahren können technisch mit sehr gutem Erfolg minimalinvasiv operiert werden, dafür sind interdisziplinäre Einzelfallentscheidungen erforderlich. Klinische Spätfolgen für das Immunsystem sind nach gegenwärtigem Wissensstand nicht zu befürchten.

Symptomatische Therapie

Bei Kindern und Jugendlichen wird die Dosis von Pyridostigmin mit 1–7 mg/kg KG/d berechnet, die Einzeldosis zu Beginn 0,5–1 mg/kg KG, die maximale Tagesdosis von 450 mg soll möglichst nicht überschritten werden.

Immuntherapie

Bei jMG ist auf die Langzeitfolgen der lang andauernden Steroidtherapie auf die Wachstumsgeschwindigkeit und Knochendichte zu achten (193). Nach dem Erreichen der initial empfohlenen Dosis (0,5–1,5 mg/kg KG) sind deshalb eine Reduktion dieser und eine möglichst niedrige Langzeitdosis oder ein Absetzen anzustreben.

Eine steroidsparende Therapie mit AZA wird bei generalisierter jMG empfohlen, wenn unter Steroidtherapie kein ausreichender Effekt zu erreichen ist oder aufgrund der Steroidabhängigkeit oder von Nebenwirkungen diese nicht fortgeführt werden kann (64, 188). Der verzögerte Wirkungseintritt von AZA muss dabei einkalkuliert werden (► **Tab. 2.7**). Bei Kontraindikation oder Nebenwirkungen unter AZA ist die Verwendung von MMF sinnvoll. Bei Kindern ist ein Beginn mit 600 mg/m² KOF, verteilt auf zwei Tagesdosen, empfohlen, die weitere Steigerung soll dem Talspiegel angepasst werden und die maximale Dosis von 2 x 1 g nicht überschritten werden. Auch für den Einsatz von Tacrolimus liegen positive Ergebnisse für die therapierefraktäre jMG vor (103, 194). Hier sollte die Dosis zwischen 0,25 mg/d und maximal 2–2,5 mg/d (nach Talspiegel) liegen.

Die Therapie mit Rituximab (375 mg/m² KOF) wurde bei wenigen Patienten mit jMG berichtet, überwiegend mit positivem Effekt (194, 195, 196). Daten über den Einsatz und Effekt der Eculizumab-Therapie bei Kindern liegen nicht vor, hier erfolgt aktuell eine Studie (197). MTX und CSA werden nicht eingesetzt.

Bei jMG finden IVIG als Erhaltungstherapie alle 4–6 Wochen ebenfalls Einsatz, wenn durch die bisherige Immuntherapie keine Stabilisierung erreicht werden kann (60, 188).

Empfehlung 2.4-12	Neu [2022]
Die juvenile gMG und oMG sollen medikamentös behandelt werden wie die MG bei Erwachsenen – entsprechend Ak-Subtyp und Krankheitsaktivität. Bei präpubertären Kindern sind spontane Remissionen zu berücksichtigen. Auch die Therapie mit Rituximab und Eculizumab bei juveniler gMG sollte als Off-label-Möglichkeit individuell diskutiert werden. In der Krise können PE/IA in Erwägung gezogen werden, die Gabe von IVIG kann erwogen werden .	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.5 Impfungen bei Myasthenia gravis

Impfungen sollen gemäß den nationalen Impfempfehlungen erfolgen (198, 199). Insgesamt empfiehlt die STIKO, bei allen Patienten vor einer Immuntherapie die Impfungen möglichst aufzufrischen. Insbesondere immuntherapierte Patienten sollten einen besonders guten Impfschutz haben. Es gibt keine Daten, die nahelegen, dass die allgemeinen Empfehlungen, die die STIKO für immuntherapierte Patienten ausspricht, für immuntherapierte Patienten mit Myasthenie zu modifizieren wären. Totimpfstoffe können grundsätzlich unter Immuntherapie angewendet werden ohne ein Risiko häufigerer oder schwererer Nebenwirkungen, allerdings kann der Impferfolg reduziert sein oder ausbleiben. Es sollte daher möglichst vor Start einer Immuntherapie geimpft werden (Impfungen mindestens zwei, besser vier Wochen zuvor abschließen) oder zu einem Zeitpunkt, zu dem die Immuntherapie so gering wie möglich wirkt. Lebendimpfungen (z. B. Varizellen, zwei Dosen im Abstand von vier Wochen) sind unter einer Immuntherapie kontraindiziert und sollten, sofern indiziert, daher möglichst vier bis sechs Wochen vor Beginn der Therapie abgeschlossen werden (200, 201). Eine Gelbfieberimpfung (Lebendimpfung, relativ hohe Replikationsrate des Impfvirus) ist zudem nach Thx kontraindiziert (Übersicht ► **Tab. 2.9**).

Empfehlung 2.5-1	Neu [2022]
<p>Impfungen einschließlich COVID-19-Impfungen sollen bei MG einschließlich jMG wie üblich nach RKI-Empfehlungen¹ durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für die Lebendimpfungen und die Indikation zur Impfung bei der jMG. Vor einer Therapie mit Komplementinhibitoren muss eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, Y, W135 (1 x Menveo®) und B (2 x Bexsero® im Abstand von vier Wochen) durchgeführt werden.² Unter Immuntherapie sollten keine Lebendimpfungen durchgeführt werden. Falls zeitlich möglich, sollten die erforderlichen Impfungen spätestens vier Wochen vor Beginn einer Immuntherapie abgeschlossen sein. Bei RTX-Therapie sollen Impfungen einen Monat vor einer geplanten Gabe erfolgen oder mindestens einen Monat nach RTX-Therapie³, bzw. vor der nächsten Gabe.</p> <p>¹Zuständige Behörde für die Schweiz ist das BAG.</p> <p>²Sollte eine Impfung bis zum Therapiebeginn nicht oder gar nicht möglich sein, muss eine Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach Impfung oder für die gesamte Dauer der Therapie erfolgen.</p> <p>³Optimal wäre ein Zeitraum von vier bis sechs Monaten. Kürzere Zeiträume sind möglich, aber es ist davon auszugehen, dass dann die humorale Immunantwort beeinträchtigt ist.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Tab. 2.9: Impfeempfehlungen

Erkrankung/Erreger	Art des Impfstoffs	Keine Bedenken	Nicht unter Immuntherapie
COVID-19	mRNA- oder Vektorimpfstoff	x	
Diphtherie	Totimpfstoff	x	
FSME	Totimpfstoff	x	
Hepatitis A	Totimpfstoff	x	
Hepatitis B	Totimpfstoff	x	
Herpes zoster	Totimpfstoff	x*	
Influenza	Totimpfstoff	x	
Meningokokken	Totimpfstoff	x	
Pertussis	Totimpfstoff	x	
Pneumokokken	Totimpfstoff	x	
Poliomyelitis	Totimpfstoff	x	
Rabies	Totimpfstoff	x	
Tetanus	Totimpfstoff	x	
Gelbfieber	Lebendimpfstoff		x*
Masern	Lebendimpfstoff		x
Mumps	Lebendimpfstoff		x
Röteln	Lebendimpfstoff		x
Tuberkulose	Lebendimpfstoff		x
Typhus	Tot- und Lebendimpfstoff		x
Varizellen	Lebendimpfstoff		x

*Auf Gelbfieberimpfungen sollte bei thymektomierten Patienten wegen des erhöhten Risikos schwerer Nebenwirkungen (Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease) verzichtet werden (200, 201).

Eine besondere Situation ist die Meningokokken-Impfung vor Komplementinhibitor-Therapie. Mindestens zwei Wochen vor der ersten Verabreichung von Komplementinhibitoren muss eine Impfung gegen die Meningokokken-Serogruppen A, C, Y, W135 (1 x Menveo®) und B (2 x Bexsero® im Abstand von vier Wochen) durchgeführt sein. Wenn die Wirksamkeit der Impfung nicht abgewartet werden kann oder ein Impferfolg aufgrund der Immuntherapie nicht anzunehmen ist, sollte eine prophylaktische Antibiotikatherapie zusätzlich zur Impfung begonnen werden (▢ Kap. 2.4.2).

Aufgrund der B-Zell-Depletion unter Rituximab mit nachfolgend gesichert eingeschränkter Immunantwort auf unterschiedliche Impfstoffe sollte in Erwägung gezogen werden, auch vor geplanter Rituximab-Gabe eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, Y, W135 und B durchzuführen. Diese ist vor Rituximab-Gabe zwar nicht zwingend erforderlich, ermöglicht bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen auf Rituximab nachfolgend aber eine Umstellung der Therapie auf eine gezielte Komplementinhibition (z. B. mit Eculizumab).

Die aktuell verfügbaren Daten weisen auf ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf im Fall einer COVID-19-Infektion bei MG-Patienten hin (202). Daher wird eine COVID-19-Impfung bei MG-Patienten empfohlen, insbesondere bei Vorliegen weiterer myastheniespezifischer Risikofaktoren wie einer bulbären und/oder respiratorischen Symptomatik und/oder einer Rituximab-Therapie (203). Die derzeit verfügbaren mRNA- und Vektorimpfstoffe sind keine Lebendimpfstoffe. Für die Anwendung bei Myasthenie-Patienten ergeben sich daher keine speziellen Sicherheitsbedenken.

Patienten unter 18 Jahren müssen zusätzlich gegen *Haemophilus influenzae* geimpft werden.

2.6 Myasthenie in besonderen Situationen

Schwangerschaft, Perinatalperiode und Stillzeit

Eine Myasthenie sollte kein Ausschlussgrund für eine Schwangerschaft sein, es sollten jedoch einige Dinge beachtet werden. Eine proaktive Beratung zu den Standardfragen der Patientinnen im gebärfähigen Alter ist sinnvoll (204). Der individuelle klinische Verlauf der Myasthenie während einer Schwangerschaft lässt sich nicht sicher vorhersagen (205). Bei ca. der Hälfte der Patientinnen verschlechtern sich die myasthenen Symptome während einer Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons und innerhalb der ersten vier Wochen postpartum, was eine engmaschige Überwachung insbesondere postpartal erforderlich macht (206, 207). Während des zweiten und dritten Trimenons kommt es aufgrund der maternalen Immuntherapie im Rahmen einer Schwangerschaft häufig zu einer Symptombesserung mit Möglichkeit zur Deeskalation der medikamentösen Therapie. Es gibt einen inversen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Risiko des Auftretens von Exazerbationen während einer Schwangerschaft, daher sollten – wenn möglich – ca. zwei bis drei Jahre zwischen Diagnosestellung und geplanter Schwangerschaft vergehen. In diesem Zeitraum sollte die MG therapeutisch gut kontrolliert und, wenn möglich, auch eine Thx erfolgt sein, da diese offenbar sowohl das Risiko einer Exazerbation der myasthenen Symptomatik als auch das Risiko einer transienten neonatalen MG reduziert (208, 209). Orale Pyridostigmin-Gaben können während der Schwangerschaft in der empfohlenen Dosis von bis zu 540 mg/d verabreicht werden. Eine parenterale Gabe von AChE-I sollte insbesondere ab dem dritten Trimenon wegen des Risikos von vorzeitigen Wehen vermieden werden (64).

Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon gelten als sicher und sollten daher während der Schwangerschaft und in der postpartalen Phase in der niedrigsten wirksamen Dosis beibehalten werden. Aufgrund eines möglicherweise leicht erhöhten Risikos für Gaumenspalten sollte allerdings im ersten Trimenon auf Steroide verzichtet bzw. eine möglichst niedrige Dosis von < 10 mg/d angewendet werden (207). Die Beibehaltung einer Therapie mit AZA und CSA gilt als sicher. Größere Studien haben kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen festgestellt (210, 211). MTX, MMF und Cyclophosphamid sind hingegen in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Substanzen sollten mindestens drei Monate vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt werden. Bei ungeplanten Schwangerschaften sollten die Therapien zum Zeitpunkt der Feststellung abgesetzt und eine sonographische Feinuntersuchung mit geburtshilflicher Beratung veranlasst werden. Diese Therapien sind auch während der Stillzeit kontraindiziert. Therapeutische monoklonale Ak wie Rituximab und Eculizumab sind plazentagängig und können daher entsprechend B-Zell-Depletionen bzw. eine Komplementinhibition beim Fetus verursachen. Daher sollten diese Präparate sechs Monate vor

einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. IVIG und PE/IA gelten während der Schwangerschaft als sicher. Diese sind die bevorzugte Behandlung bei akuten und subakuten MG-Exazerbationen (61, 185). Sie sind auch die Behandlungsoptionen bei Frauen mit einem nachgewiesenen Risiko für eine schwere neonatale MG und insbesondere für das fetale AChR-Inaktivierungs-Syndrom (FARIS), Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) und MG-induzierte Fehlgeburten (207, 212).

Bei einer MG ist eine Spontangeburt möglich und empfehlenswert. Die myastheniespezifische Medikation sollte unverändert eingenommen werden. Die Entbindung sollte in einem Krankenhaus mit Maximalversorgung (Gynäkologie, Neurologie, Neonatologie) erfolgen. Eine peridurale Anästhesie ist möglich und zur Stressreduktion auch empfehlenswert. Sollte es zu einem Geburtsstillstand/einer Geburtsschwäche kommen, kann Pyridostigmin im Perfusor verabreicht werden. Pragmatisch kann dazu ca. 1/30 der oralen Tagesdosis von Pyridostigmin, gleichmäßig verteilt über 24 Stunden, parenteral appliziert werden. Die Sectio caesarea kann durch ein erhöhtes Infektionsrisiko zu einer Exazerbation der MG führen. Sie sollte daher nur angewendet werden, wenn eine geburtshilfliche Indikation besteht (213). Eine postpartale Untersuchung des Neugeborenen auf ein (transientes) myasthenes Syndrom (Floppy Infant, Trink-, Schrei-, Atemschwäche) sollte durch einen Pädiater/Neonatologen erfolgen. Bei einschränkenden myasthenen Symptomen, die die Versorgung des Neugeborenen beeinträchtigen könnten, kann ein Antrag auf Haushaltshilfe bei der Krankenkasse gestellt werden.

Eine transiente neonatale MG tritt bei bis zu 10 % der Neugeborenen auf (214). Ursächlich hierfür ist der diaplazentare Übergang der maternalen IgG-Ak auf das Kind. Zumeist werden die Kinder innerhalb der ersten 24 Stunden auffällig. Die Symptome reichen von milder Hypotonie, kraftlosem Schreien, Saugschwäche, Ptosis bis hin zu einer (sehr seltenen!) globalen respiratorischen Insuffizienz, die eine maschinelle Beatmung notwendig macht. Die Symptomatik ist in der Regel nach zwei bis vier Wochen selbstlimitierend (215). Meistens ist in diesen Fällen eine Überwachung des Neugeborenen mit Atemmonitoring sinnvoll. In Abhängigkeit der Klinik ist neben supportiven Maßnahmen (z. B. Stillhilfe) eine Therapie mit Pyridostigmin (oral oder per Nasensonde), bei ausgeprägten Symptomen auch Ig-Gabe oder Austauschtransfusion notwendig (207). Auch bei LEMS wurde eine transiente Ak-vermittelte myasthene Symptomatik beschrieben.

Deutlich seltener treten bei den Feten eine AMC oder ein FARIS auf. Diese Krankheitsbilder entstehen bereits in utero durch maternale Ak, die gegen die fetale γ -Isoform des AChR gerichtet sind. Das klinische Krankheitsbild ist heterogen und kann mit muskulärer Hypotonie, multiplen Gelenkkontrakturen, Zwerchfellparese und myopathischem Bild in der Muskelbiopsie und, als schwerste Ausprägung, mit einem intrauterinen Tod oder Abort einhergehen. Es besteht eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das wiederholte Auftreten einer AMC/eines FARIS, wenn ein vorheriges Kind bereits betroffen war (214). Schwangere Patientinnen, bei denen sich sonographisch der Verdacht auf eine AMC/ein FARIS ergibt, sollten mit IVIG und/oder PE behandelt werden. Bei den Neugeborenen ist teilweise ein Ansprechen auf Salbutamol zu beobachten, Pyridostigmin ist nicht wirksam (188).

Allgemein gilt, dass myasthene Mütter stillen können, da nur ein geringer Teil der mütterlichen Ak (ca. 2 % der Serum-Ak) in das Kolostrum und die Muttermilch übergeht und beim Stillen auf das Kind übertragen werden kann, sodass auch bei Neugeborenen-Myasthenie/LEMS aufgrund der positiven Effekte des Stillens nicht grundsätzlich eine Kontraindikation auszusprechen ist. MTX, MMF und Cyclophosphamid sind in der Stillperiode kontraindiziert.

Perioperatives Management

Myasthenie-Patienten sollten einen Notfallausweis bei sich tragen, der bei den Patientenselbsthilfeorganisationen (s. u.) oder über die Myasthenie-Zentren erhältlich ist und u. a. Empfehlungen zu Notfallsituationen und zum perioperativen Management gibt. Bei elektiven operativen Eingriffen sollte zuvor eine suffiziente Symptomstabilisierung erreicht werden. Dies kann ggf. den Einsatz von IVIG oder PE/IA notwendig machen. Zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen können GKS vorübergehend reduziert oder, soweit möglich, pausiert werden. Präoperativ sollte die myastheniespezifische Medikation inklusive Pyridostigmin weiter eingenommen werden (216). Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen und oder Opioiden sollte vermieden werden (217). Wenn möglich, ist ein Regionalanästhesieverfahren zu empfehlen, da hierdurch das Risiko peri- und postoperativer Komplikationen verringert wird. Bei Patienten mit MG sollte ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp bevorzugt werden (z. B. Lidocain). Sollte eine Allgemeinanästhesie notwendig sein, ist der Einsatz von Propofol und Opioiden (z. B. Fentanyl) zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose zu empfehlen (218). Zur Muskelrelaxation sollten nur nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien eingesetzt werden (z. B. Rocuronium, Atracurium). Aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit von Myasthenie-Patienten ist ggf. eine deutlich geringere Dosis als üblich notwendig (ca. 50 %) (216). Ein intraoperatives neuromuskuläres Monitoring (z. B. „Train-of-Four“) ist unerlässlich und sollte auch die Beendigung der Allgemeinanästhesie steuern. Bei einem prolongierten Effekt der nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann eine Antagonisierung sowohl mit AChE-I (z. B. Neostigmin) als auch mit Sugammadex (insbesondere bei Einsatz von Rocuronium) versucht werden (219). Die Extubation sollte erst bei suffizienter Spontanatmung und gutem Husten-/Würgereflex erfolgen. Ein optimales postoperatives Schmerzmanagement ist zur Stressreduktion essenziell. Hierbei können entweder Regionalanästhesieverfahren (z. B. Nervenblockade, Epiduralanästhesie) oder peripher wirksame Analgetika problemlos zum Einsatz kommen. Auch Opiode können unter Überwachung der Atemfunktion eingesetzt werden, wobei zunächst niedrigpotente Opiode angewendet werden sollten.

Myasthenie-Patienten benötigen postoperativ häufig länger als üblich eine assistierte Beatmung. Für die peri-/postoperative Schmerzbehandlung können peripher wirksame Analgetika, aber auch begrenzt Opiode unter Überwachung der Atemfunktion eingesetzt werden. Kurz wirksame Benzodiazepine sind unter Überwachung bei einer geringen myasthenen Symptomatik meist problemlos. Substanzen mit langer Halbwertszeit sollen nicht gegeben werden. Zur Sedierung können niedripotente Neuroleptika (Atosil®, Neurocil®) verwendet werden. Für eine Sedierung beatmeter Patienten in der myasthenen Krise kann Disoprivan (Propofol®) bis zu einer Dauer von sieben Tagen eingesetzt werden.

Empfehlung 2.6-1**Neu [2022]**

Bei Kinderwunsch und eingetretener Schwangerschaft **sollte** eine spezifische Beratung in einem auf Myasthenie spezialisierten Zentrum erfolgen.

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung 2.6-2**Neu [2022]**

Aufgrund der Gefahr einer neonatalen Myasthenie und einer peripartalen Verschlechterung der maternalen Myasthenie **sollte** die Entbindung in einem Krankenhaus der Maximalversorgung, auch mit neonatologischer und neuropädiatrischer Expertise sowie intensivmedizinischer Überwachungsmöglichkeit, geplant werden.

Konsensstärke: Konsens

2.7 Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

Bei der MG kann die zusätzliche Gabe von Medikamenten wegen weiterer Erkrankungen bzw. Beschwerden notwendig sein. Dabei gilt es, Folgendes zu beachten: Einige Medikamente können Symptome der Myasthenie verschlechtern (exazerbieren) oder eine Myasthenie zum Ausbruch bringen (triggern). Während für einen Teil der Medikamente dieser Verdacht als wissenschaftlich gesichert gilt, bleibt dies für den überwiegenden Teil der Medikamente derzeit wissenschaftlich ungesichert. In die Entscheidung zur Therapie mit diesen Medikamenten fließt zudem nicht nur die Myasthenie ein, sondern auch die rechtfertigende Indikation. Wichtig ist dabei zu berücksichtigen, ob überhaupt gut wirksame alternative Medikamente zur Verfügung stehen. Die wichtigsten Substanzen und Stoffgruppen sind in ► **Tab. 2.10** genannt.

Tab. 2.10: Medikamente, die eine MG verschlechtern können

Substanzgruppe/Substanz	Kommentar	Literatur (Auswahl)
Relevantes Risiko, myasthenieverstärkender Effekt; relativ gut belegt		
Antibiotika	BESONDERE VORSICHT insbesondere bei der Behandlung von Aspirationspneumonie! Cephalosporine gelten als sicher.	
(1) Telithromycin (Makrolid)	sollte nicht bei MG eingesetzt werden. „Rote Hand-Brief“: Myasthenie-Exazerbation durch Telithromycin 2003	(220–222)
(2) weitere Makrolide (u. a. Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin)	vorsichtige Anwendung, wenn keine Alternativen einsetzbar	(223, 224)
(3) Fluorchinolone (u.a. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin)	wenn möglich, vermeiden, seit 2011 „Black Box“-Warnung der FDA für Fluorchinolone bei MG	(225, 226)
(4) Aminoglykoside (Gentamicin, Neomycin, Tobramycin)	vorsichtige Anwendung, wenn keine Alternativen einsetzbar. Auch bei topischer Anwendung potenzielle Verschlechterung der MG (Augentropfen)	(227, 228)

Substanzgruppe/Substanz	Kommentar	Literatur (Auswahl)
Blockade der neuromuskulären Signalübertragung		
(1) Botulinumtoxin	vermeiden	(229)
(2) Chinin	Chinin auch in Bitterlimonaden, medizinhistorisch: Chinin-Belastungstest in der Myasthenie-Diagnostik; bei Chloroquin wurde auch ein immunologischer Effekt vermutet.	(230)
(3) Magnesium	potenziell gefährlich bei i. v.-Gabe, z. B. bei Eklampsie oder Hypomagnesiämie	
Immunologische Myasthenie-Induktion		
(1) Checkpoint-Inhibitoren (u. a. Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Ipilimumab)	Induktion und Verschlechterung der Myasthenie, fatale Verläufe beschrieben; enge Absprache zwischen Onkologie und Neurologie	(231–235)
(1) D-Penicillamin	vermeiden; starke Assoziation mit MG	(236, 237)
Sonstige		
GKS	Standardtherapie der MG, kann jedoch in den ersten 2 Behandlungswochen zu einer Initialverschlechterung führen („Steroid-Dip“). Aufklärung, Überwachung, langsame Eindosierung v. a. bei Bulbär-/respiratorischer Symptomatik	(238)
Betablocker	ältere Berichte nach i. v.-Gabe; vorsichtige Anwendung.	(239)
Procainamid	vorsichtige Anwendung	
Statine	vorsichtige Anwendung, wenn indiziert, und in möglichst niedriger Dosierung	(240)
Deferoxamin	vorsichtige Anwendung	
jodhaltige Kontrastmittel	ältere Präparate, moderne Kontrastmittel scheinen sicher zu sein	(241, 242)

FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde; i. v.: intravenös; MG: Myasthenia gravis

2.8 Kongenitale myasthene Syndrome

Hintergrund – Definition – Epidemiologie

CMS sind eine genetisch und phänotypisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine gestörte oder beeinträchtigte neuromuskuläre Übertragung verursacht werden und die durch die Leitsymptome Muskelschwäche und abnorme Belastungsintoleranz gekennzeichnet sind. Der Schweregrad kann enorm variieren und hängt von der zugrunde liegenden genetischen Ursache ab; er reicht von milder Einschränkung bis zu lebensbedrohlichen Situationen in der Neonatalzeit oder im Rahmen krisenhafter Verschlechterung bei älteren Kindern und Jugendlichen. Seltener sind auch Erstmanifestationen im späteren Erwachsenenalter möglich.

Eine abnorme Muskelermüdung kann verschiedene Muskelgruppen betreffen: Gliedergürtel-, distale, proximale, zervikale/axiale, respiratorische, Augen-, Gesichts- und Bulbusmuskeln. Die glatten Muskeln und die Herzmuskeln sind im Allgemeinen nicht betroffen.

Symptome manifestieren sich in der Regel bei der Geburt oder in den ersten zwei Lebensjahren. Dennoch sind erste Manifestationen bis ins hohe Alter beschrieben, wenn auch wesentlich seltener, sie werden dann häufig als seronegative MG fehldiagnostiziert (insbesondere Mutationen im RAPSN-, DOK7-, GMPPB-Gen und beim Slow-Channel-Syndrom (SCCMS)) (243–250).

Die CMS sind insgesamt selten, die geschätzte Prävalenz wird je nach Literatur mit $1\text{--}9/10^6$ angegeben. Für die Subtypen der CMS liegen keine Daten vor (250).

Pathophysiologie und Genetik

In den vergangenen zehn Jahren hat sich das Wissen über den genetischen Hintergrund der CMS deutlich erweitert; derzeit sind mindestens 35 ursächliche Gene bekannt, deren Mutationen die spezifischen Subtypen der CMS definieren.

Die den CMS zugrunde liegenden Defekte beeinflussen die neuromuskuläre Übertragung über verschiedene Pathomechanismen. Mutationen der Cholinacetyltransferase (CHAT) sind Ursache eines präsynaptischen CMS, bei dem besonders häufig episodische Apnoen auftreten. Mutationen des Proteins Col-Q (COLQ), des synaptischen Verankerungsproteins der AChE, kennt man als Ursache der Endplatten-AChE-Defizienz. Mutationen der Gene, die die verschiedenen Untereinheiten des adulten postsynaptischen AChR kodieren (Gene CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE) können – je nach Lokalisation und Art – unterschiedlichen Erbgängen folgen und unterschiedliche CMS-Subtypen definieren: Mutationen, die Einfluss auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des AChR haben, können zu SCCMS mit einer verlängerten Kanalöffnungszeit (autosomal-dominant) oder zu „Fast Channel“-CMS (FCCMS) mit verkürzter Öffnungszeit (autosomal-rezessiv) führen. Insgesamt am häufigsten sind jedoch autosomal-rezessive Loss-of-Function-Mutationen, insbesondere der ϵ -Untereinheit (CHRNE), die zu einer verminderten Dichte von AChR im Bereich der Endplatte führen. Relativ häufige Ursachen postsynaptischer CMS sind weiterhin Veränderungen der Proteine Rapsyn (RAPSN) und Dok-7 (DOK7).

Grundsätzlich werden durch die Methoden des Next Generation Sequencing (NGS) zunehmend Gene identifiziert, die ein CMS verursachen. Kürzlich erst als ursächlich beschriebene Gene kodieren vor allem für präsynaptisch lokalisierte Proteine, die bei der Synthese, der Wiederherstellung und der präsynaptischen Neurotransmitterfreisetzung wichtig sind (z. B. SLC5A7, SLC18A3, VAMP1, SNAP25B, UNC13A, SYT2) (249). Einige Gene kodieren für Proteine, deren Funktion nicht nur auf die neuromuskuläre Endplatte beschränkt ist, hierzu gehören insb. auch Gene, die Enzyme der Glykosylierung kodieren (GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, GMPPB). Somit kann die Symptomatik eines CMS über eine neuromuskuläre Transmissionsstörung hinausgehen. Dies führt dazu, dass die resultierende multisystemische Erkrankung nicht ausreichend mit der Behandlung der neuromuskulären Synapse therapiert werden kann. Hier sind neue therapeutische Strategien zu entwickeln (249).

Die CMS-Subtypen werden überwiegend autosomal-rezessiv vererbt. Die klinische Symptomatik der CMS ist sehr variabel und nicht immer spezifisch, was für die differenzialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden muss (243, 245–247, 249, 251, 252). Bei der Kombination von typischen, wenn auch unspezifischen **anamnestischen und klinischen Daten** sollte an ein CMS gedacht werden (siehe Box). Abhängig vom **Manifestationsalter**, stehen verschiedene Symptome im Vordergrund (► **Tab. 2.11**).

Kombination **anamnestischer und klinischer Daten**, die an ein CMS denken lassen:

- „Floppy Infant“-Syndrom
- Hypotonie
- Muskelschwäche
- kongenitale Kontrakturen
- statomotorische Entwicklungsverzögerung
- abnorme Ermüdbarkeit
- faziale
- Ptosis
- externe Ophthalmoplegie
- rezidivierende Apnoen
- krisenhafte Verschlechterung bei fieberhaften/nicht fieberhaften Infekten und/oder körperlicher Anstrengung
- ventilatorische Insuffizienz unklarer Genese im Erwachsenenalter
- kein oder geringes Ansprechen auf Immuntherapien inklusive therapeutischer Aphaese und IVIG

Abhängig vom **Manifestationsalter** stehen folgende Symptome im Vordergrund:

Tab. 2.11: Symptome der MG, abhängig vom Manifestationsalter

Manifestationsalter	Symptome	Differenzialdiagnose
Neonatalzeit	<ul style="list-style-type: none"> reduzierte fetale Bewegungen „Floppy Infant“-Syndrom Trinkschwäche, hoher Gaumen muskuläre Hypotonie Saug- und Schluckstörungen schwaches Schreien Apnoe respiratorische Probleme AMC 	<ul style="list-style-type: none"> transiente Form einer autoimmuninduzierten MG „Floppy Infant“ mit anderen Ursachen wie kongenitale Neuropathien, Myopathien und ZNS-Erkrankungen andere Ursachen kongenitaler Kontrakturen zerebrale Krampfanfälle in der Neugeborenenphase Epilepsie-Syndrome Epilepsie im Rahmen übergeordneter Krankheiten
nach der Neonatalzeit in jedem Lebensalter	<ul style="list-style-type: none"> Ptoxis, Strabismus, externe Ophthalmoplegie, hoher Gaumen Muskelschwäche, Hypomimie bulbäre Symptome nasale Sprache Kontrakturen Belastungsintoleranz Apnoe Krisen mit Atemnot und ventilatorischer Insuffizienz wiederkehrende Apnoe- und bulbäre Symptome in wöchentlichen Abständen 	<ul style="list-style-type: none"> autoimmun vermittelte MG andere Erkrankungen mit angeborenen Kontrakturen andere erbliche neuromuskuläre Erkrankungen Mitochondriopathien ZNS-Erkrankungen Epilepsie als Symptom einer systemischen Erkrankung

AMC: Arthrogryposis multiplex congenita; MG: Myasthenia gravis; ZNS: zentrales Nervensystem

Anamnestische Angaben und Befunde, wegweisend für spezifische CMS-Subtypen (243–255)

- **ethnische Herkunft:** pathogene Variante c.1327del des CHRNE-Gens (in Literatur auch publiziert als 1267delG, Roma-Founder-Mutation) als häufige Ursache einer autosomal-rezessiven AChR-Defizienz bei südosteuropäischen Patienten
- **episodische Apnoe:** präsynaptische CMS (CHAT, SLC5A7, SLC18A3), synaptische CMS (COLQ, COL13A1), postsynaptisches CMS (RAPSN, in seltenen Fällen CHRNE), MYO9A, Natrium-Kanal-Myasthenie (SCN4A)
- **verlangsamte Lichtreaktion der Pupille (Pupillotonie):** AChE-Mangel (COLQ)
- **Selektiver Befall von Nacken-, Hand- und Fingerstreckern:** SCCMS, Untereinheiten des AChR (CHRNA1, CHRNB1, CHRNE), SYT2 und ältere Patienten mit AChE-Mangel (COLQ)
- **AMC:** RAPSN, CHRNA1, CHRND und CHAT, fetales Akinesie-Syndrom, das auch durch Mutationen in CHRNG, DOK7, SNAP25B, SCN4A und SYT2 verursacht werden kann

- **Stridor und Stimmbandlähmung bei Neugeborenen oder Säuglingen:** DOK7, CHRNE, MUSK, fast channel CMS, slow channel CMS, SCN4A, COL13A1
- **Gliedergürtel- und/oder axiale Schwäche mit ggf. auch ventilatorischer Insuffizienz:** DOK7, GMPPB, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, gelegentlich in RAPSN und COLQ
- **Assoziation mit Krampfanfällen oder geistiger Behinderung:** DPAGT1, GMPPB, PREPL, COL13A1, ALG14, SNAP25B, SLC5A7, SLC18A3, SLC25A1, UNC13-1, LAMB2
- **Nierenbeteiligung:** LAMB2
- **Fluktuation der Symptome über Tage bis Wochen:** DOK7
- **autosomal-dominante Vererbung:** SCCMS (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE), SYT2
- **repetitives Muskelaktionspotenzial:** AChE-Mangel (COLQ) und SCCMS (CHRNA1, CHRNB1, CHRNE)
- **tubuläre Aggregate im Muskelbiopat:** GFPT1, DPAGT1, ALG2
- **autophagische Myopathie:** GFPT1, DPAGT1
- **AChE-Inhibitoren:** keine Wirkung (nur anfängliche Wirkung unter niedrigen Dosen oder sogar Verschlimmerung der Symptome!) bei Patienten mit AChE-Mangel (COLQ) oder SCCMS (CHRNA1, CHRNB1, CHRNE), keine Wirkung oder nur kurzzeitige Verbesserung (Tage bis wenige Wochen) bei Patienten mit Mutationen in DOK7, MUSK, AGRN

Wie kann man die Diagnose sichern?

Diagnostisches „Work-up“ (243, 246, 249)

- Anamnese (klinische Hinweise, andere betroffene Familienmitglieder?)
- klinische Untersuchung (Belastungsintoleranz, Muskelschwäche?)
- repetitiver 3-Hz-Stimulationstest (in Ruhe, nach Belastung), ein negativer Befund spricht nicht gegen ein CMS (!); ein repetitives CMAP kann ein Hinweis für SCCMS und für Mutationen in COLQ sein
- Einzelfaser-EMG (bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen)
- intravenöser Edrophoniumchlorid-Test (nur dann sinnvoll, wenn es klinische Symptome gibt, die sich unmittelbar nach Injektion verbessern können, sonst Therapieversuch mit Pyridostigmin-Bromid hilfreicher, wenn Mutationen in COLQ und SCCMS klinisch und/oder genetisch ausgeschlossen sind, Durchführung unter intensivmedizinischen Bedingungen)
- molekulargenetische Diagnostik: NGS mit Analyse eines Panels mit bekannten CMS-ursächlichen Genen. Wenn die differenzialdiagnostischen Überlegungen weiter zu fassen sind, auch Exom-Sequenzierung sinnvoll (ggf. unter Einbeziehung der Eltern als Trio-Exom). Eine Analyse einzelner Gene oder einzelner Varianten ist selten noch sinnvoll. Das Ergebnis der molekulargenetischen Diagnostik hat Einfluss auf die Therapieplanung, da die Wirksamkeit der bekannten medikamentösen Ansätze abhängig ist von der zugrunde liegenden genetischen Veränderung.

- EEG, cMRT (bei zusätzlicher zentralnervöser Symptomatik, bei CMS möglich und zur Differenzialdiagnostik anderer Ursachen)
- Histopathologie der Muskelbiopsie (wichtig, wenn beim Phänotyp auch kongenitale Myopathien zu berücksichtigen sind)
- Neurophysiologie am Muskelbiopsat aus sog. Endplattenbiopsaten (Intercostalmuskel), (nur unter wissenschaftlichen Fragestellungen heute noch üblich)
- AChR-, clustered AChR-, MuSK-, LRP4-, Agrin-, Titin-Ak (DD MG)
- Thorax-Röntgen, Thymus-CT, Thymus-MRT (Pathologie der Thymusdrüse bei DD MG)

Therapie

Die Therapie ist bislang symptomatisch; AChE-Hemmer, 3,4-DAP, Ephedrin, Salbutamol/Albuterol, Fluoxetin, Chinidinsulfat, Acetazolamid und IVIG haben nachweislich positive Effekte bei Patienten mit CMS gezeigt (Detailangaben in ► **Tab. 2.12**, Teil 1 und 2). In der Literatur sind beta-adrenerge Agonisten für die Therapeutika Ephedrin, Salbutamol/Albuterol angegeben. Bei den CMS-Subtypen, die davon profitieren, werden in unterschiedlichen Ländern Ephedrin oder Salbutamol (Albuterol in USA) eingesetzt, wobei es keine vergleichenden Untersuchungen gibt. Positive Effekte können gleich sein, evtl. bei Salbutamol erst nach Wochen oder Monaten einsetzen (244, 249, 251, 252, 254, 255).

Das therapeutische Vorgehen ist abhängig vom zugrunde liegenden/vermuteten genetischen Defekt und die Medikation ist sehr sorgfältig unter Berücksichtigung der bis dahin vorliegenden Daten zu wählen. Insbesondere ist die Möglichkeit einer AChE-Defizienz oder eines SCCMS vor einem Therapieversuch mit AChE-Hemmern klinisch kritisch zu bewerten.

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie soll bei Patienten mit CMS eine begleitende bedarfsorientierte Therapie einschließlich Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Atemhilfe, perkutaner endoskopischer Gastrostomie und evtl. auch Hilfsmittelversorgung eingeleitet werden (244, 249, 251, 252, 254, 255).

Tab. 2.12: Differenzierte Therapie bei CMS, Teil 1 (mod. nach (246, 252))

Wirkstoff	Dosis Kinder und Jugendliche	Dosis Erwachsene	Anmerkung
<i>Pyridostigmin</i>	Beginn mit 1 mg/kg/d und bis 4–5 mg/kg/d in 4–6 ED	30–90 mg verteilt auf 4–6 ED, max. 360 mg/d ggf. in retardierter Form	Verschlechterung der Symptome bei COLQ, DOK7, MUSK und „slow channel“ CMS möglich
<i>3,4-DAP</i>	1 mg/kg KG/Tag in 4 ED, bis zu 4-mal 5–20 mg/d	max. 4-mal 20 mg/d	
<i>Acetazolamid</i>	Dosis nicht bekannt	2-mal 250 mg/d	
<i>Salbutamol</i>	Bei Kindern 2–6 Jahre alt: 0,1 mg/kg KG/d in 3 ED (max. 2 mg/d) Bei Kindern 6–12 Jahre alt: 2 mg 2- bis 3-mal/d	4 mg 1- bis 3-mal/d	Effekt kann erst nach Tagen oder Wochen eintreten
<i>Ephedrin</i>	3 mg/kg KG/Tag in 3 ED, Beginn mit 1 mg/kg KG/d und vorsichtig steigern	2- bis 3-mal 10–20 mg/d	Effekt kann erst nach Tagen bis Wochen eintreten
<i>Fluoxetin</i>	Dosis nicht bekannt	80–100 mg/d	Steuerung nach Serumspiegel
<i>Chininsulfat</i>	15–60 mg/kg KG/d in 4–6 ED	1- bis 3-mal 200 mg	Steuerung nach Serumspiegel

DAP: Diaminopyridin; KG: Körpergewicht; ED: Einzeldosis

Tab. 2.12: Differenzierte Therapie bei CMS, Teil 2

Defekt/CMS-Subform	Ursächliches Gen	Rationale Therapie
CHAT	<i>CHAT</i>	1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. 3,4-DAP 3. bei ausbleibendem Effekt 4. Ephedrin oder Salbutamol
AChE-Defizienz	<i>COLQ</i>	1. Ephedrin oder Salbutamol <i>Pyridostigmin kontraindiziert!</i>
α -Untereinheit des AChR	<i>CHRNA1</i>	I. Strukturelle Defekte: 1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol II. Kinetische Defekte: a) SCCMS 1. Chinidinsulfat oder Fluoxetin b) FCCMS 1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. Ephedrin oder Salbutamol 3. 3,4-DAP
β -Untereinheit des AChR	<i>CHRNA1</i>	
δ -Untereinheit des AChR	<i>CHRND</i>	
ϵ -Untereinheit des AChR	<i>CHRNE</i>	
Rapsyn-Defizienz	<i>RAPSN</i>	1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol
Downstream-of-kinase-7-Defizienz	<i>DOK7</i>	1. Ephedrin oder Salbutamol 2. 3,4-DAP möglicher therapeutischer Effekt durch IVIG
Muskelspezifische Tyrosinkinase-Defizienz	<i>MuSK</i>	1. Pyridostigmin 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol
Na _v 1.4	<i>SCN4A</i>	1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. Acetazolamid
Glutamin-Fruktose-6-Phosphat-Transaminase 1	<i>GFPT1</i>	1. Pyridostigmin 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol
Dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminophosphotransferase	<i>DPAGT1</i>	
Guanosine diphosphate-mannose pyrophosphorylase-B	<i>GMPPB</i>	

AChE: Acetylcholinesterase; AChR: Acetylcholinrezeptor; CMS: kongenitales myasthenes Syndrom; 3,4-DAP = 3,4-Diaminopyridin

Für weitere seltenere CMS-Subtypen s. (248, 251, 254, 255)

Empfehlung 2.8-1	Neu [2022]
Bei V. a. ein CMS soll eine molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung und Therapieplanung durchgeführt werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.8-2	Neu [2022]
Bei der Ak-negativen Myasthenie sollte in Abhängigkeit vom Ansprechen auf Immuntherapie die Differenzialdiagnose einer CMS erwogen werden und ggf. eine genetische Diagnostik erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.9 Diagnostik und Therapie des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS)

Krankheitsdefinition und Ätiologie

Das LEMS ist eine seltene präsynaptische neuromuskuläre Erkrankung, die durch Auto-Ak gegen den P/Q-Typ des VGCC peripherer Nerven hervorgerufen wird. Diese Ak sind pathognomonisch und lassen sich bei etwa 85 % aller Patienten mit LEMS serologisch nachweisen (256).

Das LEMS kann idiopathisch (iLEMS; meist Frauen jünger als 50 Jahre) oder, seltener – vor allem beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) – als paraneoplastische Erkrankung (pLEMS; meist bei langjährigen Rauchern) auftreten (257). Bei den seltenen LEMS-Erkrankungen im Kindesalter findet sich eine Assoziation mit lymphoproliferativen Erkrankungen und Neuroblastomen (258). Der antigene Stimulus des pLEMS geht von VGCC aus, die vom Tumorgewebe exprimiert werden (259); beim iLEMS ist der Trigger für das Entstehen von Auto-Ak unbekannt. Es gibt einzelne Fallberichte zu einem medikamentös induzierten Immunprozess beim LEMS, wie bei einer Therapie mit Alemtuzumab oder mit einem Checkpoint-Inhibitor (25, 260).

Klinisch besteht eine Trias aus

- proximal betonter belastungsabhängiger Schwäche (meist ohne Beteiligung der okulären und bulbären Muskulatur)
- Hyporeflexie (Areflexie) und
- autonomen Störungen wie u. a. einem vermehrten Schwitzen und einem trockenen Mund durch verminderte Speichelbildung aufgrund der gestörten cholinergen Transmission.

Die Schwäche breitet sich typischerweise im Verlauf von kaudal (Hüftgürtel) nach kranial aus. Treten die autonomen Störungen innerhalb des ersten Erkrankungsjahrs auf, dann ist dies ein Indiz für eine paraneoplastische Genese des LEMS (261).

In der klinischen Neurophysiologie zeigt sich die sogenannte Lambert-Trias, bestehend aus:

- niedrigen Summenaktionspotenzialen in der motorischen Neurografie; an den Handmuskeln häufig Peak-to-Peak-Amplitude unter 2 mV
- pathologischem Dekrement ($\geq 10\%$) in der niederfrequenten Serienstimulation (2–3 Hz), wobei sich typischerweise kein Wiederanstieg der Amplituden nach dem fünften Summenaktionspotenzial zeigt (262)
- pathologischem Inkrement ($> 60\%$). Durch eine maximale Willkürinnervation über zehn Sekunden nimmt die Amplitude der motorischen Summenaktionspotenziale deutlich zu (263). Diese Amplitudenzunahme, das Inkrement, wird durch einen vermehrten Kalziumeinstrom während der Willküraktivität erklärt. Bei einer längeren Muskelanspannung geht das Inkrement rasch wieder zurück. Beim LEMS ohne serologischen Nachweis von Ak gegen Kalziumkanäle vom P/Q-Typ sind die elektrophysiologischen Auffälligkeiten oft geringer ausgeprägt, sodass bei seronegativen Patienten ein Inkrement von 60 % als diagnostisch beweisend gelten sollte (264). Ein Inkrement kann auch über eine hochfrequente, jedoch sehr schmerzhaftes Serienstimulation mit Stimulationsfrequenzen von über 20 Hz dargestellt werden. Dies ist nur eine diagnostische Option, z. B. in der Intensivmedizin bei Patienten mit LEMS-Verdacht, die nicht ausreichend willkürlich innervieren können.

Tumorsuche

Vom pLEMS sind in erste Linie langjährige Raucher betroffen, wobei die Krankheit auch viele Jahre nach Karenz auftreten kann. Klinisch zeichnet es sich durch eine rasche Progredienz aus, wobei es zu autonomen Symptomen innerhalb des ersten Erkrankungsjahrs kommt (265). Der „Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P) Score“ wurde als klinischer Score entwickelt, um eine Vorhersage der paraneoplastischen Genese bei einem LEMS zu ermöglichen (266). Dabei werden folgende Kriterien zu Beginn oder innerhalb von drei Monaten nach Erkrankungsbeginn jeweils mit einem Punkt bewertet:

1. **Dysarthria, dysphagia, neck muscle weakness** – bulbäre Beteiligung
2. **Erectile dysfunction** – erektile Dysfunktion bei Männern
3. **Loss of weight** – Gewichtsverlust $\geq 5\%$
4. **Tobacco at onset** – Rauchen zum Zeitpunkt der Erkrankung
5. **Age** – Alter ≥ 50 Jahre
6. **Performance in Karnofsky score 0–60** – Karnofsky-Index < 70

Bei einem Score von 3 und mehr Punkten lag in $> 90\%$ ein pLEMS vor.

Anti-SOX1-Ak finden sich bei 65 % der Patienten mit einem pLEMS, während sie nur bei 5 % der Patienten mit einem idiopathischen LEMS gefunden werden. Sie können daher zusätzlich bei der Einschätzung der Ätiogenese des LEMS hilfreich sein (267, 268).

Die meisten SCLC bei Patienten mit LEMS werden innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der neurologischen Symptome (meist in einem limitierten Stadium) entdeckt (261, 269). Alle Patienten

mit einem LEMS sollten daher unabhängig von ihrem individuellen Risiko für ein SCLC ein Thorax-CT und bei unauffälligem Befund eine ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET)/CT erhalten (261, 269). Aufgrund der geringen Sensitivität ist ein Röntgen-Thorax zur Tumorsuche nicht geeignet. Im Fall eines unauffälligen Befunds sollte das Screening je nach Risikokonstellation alle drei bis sechs Monate für mindestens zwei Jahre durchgeführt werden. Durch ein solches Screening werden 91 % aller SCLC innerhalb von drei Monaten und 96 % aller SCLC innerhalb von einem Jahr entdeckt (261, 269). Anschließend sind Screenings auf Basis einer individuellen Risikoeinschätzung alle zwölf Monate für bis zu drei weitere Jahre sinnvoll (270).

Therapie

Die medikamentöse Therapie basiert wie bei der MG auf einem symptomatischen und einem immuntherapeutischen Ansatz. Für die symptomatische Behandlung des LEMS steht Amifampridin (3,4-DAP), basierend auf vier kleineren placebokontrollierten Studien mit insgesamt 44 Patienten, zur Verfügung (271–275), das in seiner Weiterentwicklung zu Amifampridin-Phosphat (3,4-DAPP) seit 2010 im Orphan-Drug-Status in Europa für LEMS zugelassen ist. Die Wirksamkeit von Amifampridin-Phosphat wurde durch eine Zulassungsstudie der Phase III bestätigt (276). Die empfohlene Anfangsdosis von Amifampridin beträgt 15 mg pro Tag und kann alle vier bis fünf Tage um 5 mg auf eine Tageshöchstdosis in der Regel von 60 mg gesteigert werden. Amifampridin wird in der Regel verteilt auf drei bis vier Dosen täglich zu den Mahlzeiten eingenommen; eine Einzeldosis darf 20 mg nicht überschreiten (▢ **Tab. 2.13**). Es besteht auch die Option der Herstellung durch einen Apotheker gemäß dem „Deutschen Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium (22.3.)“ nach einer Individualrezeptur.

Auf der Basis von Expertenwissen kann Pyridostigmin in Kombination mit Amifampridin gegeben werden (277). Pyridostigmin erhöht auch die Speichelproduktion, was helfen kann, den beim LEMS häufig sehr störenden, trockenen Mund zu bessern.

Tab. 2.13: Medikamentöse Therapie des LEMS

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Amifampridin-Phosphat (3,4-DAP/Amifampridin)	maximale Tagesdosis 60 mg (langsames Eindosieren!) (nach Expertenwissen auch bis 100 mg/Tag einsetzbar)	Parästhesien perioral, Finger, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, epileptische Anfälle, kardiale Arrhythmien Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten (Auszug): SSRI, Fluorchinolone, Malariamittel, Trizyklika, GKS, atypische Neuroleptika, Opiode, Theophyllin, sedierende Antihistaminika	bekannte Allergie, aktive Epilepsie, schlecht einstellbares Asthma bronchiale gleichzeitige Therapie mit Medikamenten mit sehr engem therapeutischem Fenster, Tendenz zur Verlängerung der QT-Zeit im EKG, Einnahme von Sultoprid kongenitale QT-Syndrome cave bei Patienten mit renaler oder hepatischer Insuffizienz
Pyridostigmin	vgl. ▢ Tab. 2.6		
Immuntherapie	vgl. ▢ Tab. 2.7		

DAP: Diaminopyridin; EKG: Elektrokardiogramm; GKS: Glukokortikosteroide; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren

Im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf Amifampridin sollten Immuntherapeutika eingesetzt werden. Wie bei der MG besteht, basierend auf Expertenwissen, die Empfehlung, zunächst eine Kombinationstherapie aus GKS und AZA zu beginnen (61, 278, 279). Die konkreten Empfehlungen zu Dosierung und Therapieüberwachung sind analog zur MG. Formal besteht positive Evidenz für den Einsatz von IVIG bei LEMS (139, 275). IVIG sollten auf dieser Basis und auf der Basis von Expertenwissen sowohl als Kurzzeit- als auch als Dauertherapie als hilfreich bei der Behandlung des LEMS empfohlen werden (68, 275). Zur Therapie mit PE und IA gibt es nur Einzelfallberichte und kleinere Fallserien. Wenige Einzelfallberichte und Expertenwissen über erfolgreiche Behandlungen mit MMF, CSA, Rituximab und Cyclophosphamid (außerhalb einer Tumorbehandlung) können deren Einsatz im Rahmen individueller Heilversuche in erfahrenen Zentren rechtfertigen.

Medikamente, die eine Myasthenie verschlechtern können, haben ggfs. auch einen ungünstigen Einfluss auf ein LEMS (► **Tab. 2.10**).

Tumorthherapie beim LEMS

Die Therapie des pLEMS fokussiert in erster Linie auf eine wirksame Behandlung des Tumors mittels (neo-)adjuvanter Chemotherapie, Bestrahlung und ggf. operativer Entfernung. Eine begonnene und wirksame symptomatische Behandlung mit Amifampridin und ggf. Pyridostigmin sollte weitergeführt werden. Steroide können auf dem Boden von Expertenwissen beim pLEMS zum Einsatz kommen; der Einsatz von Immuntherapeutika orientiert sich an der klinischen Symptomatik nach Tumorthherapie und der Langzeitprognose und ist während der Chemotherapie verzichtbar. Das Bestehen eines LEMS ist in Bezug auf das Überleben bei SCLC ein günstiger prognostischer Faktor (280, 281). Auch bei einer erfolgreichen Tumorthherapie besteht erfahrungsgemäß das LEMS fort (282).

Empfehlung 2.9-1	Modifiziert [2022]
<p>a) Bei LEMS soll die symptomatische Therapie mit Amifampridin oder 3,4-DAP sowie Pyridostigmin erfolgen. Beim pLEMS soll die Tumorbehandlung wie sonst üblich durchgeführt werden. GKS sollen zur Behandlung des LEMS als Basis-Immuntherapeutikum in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden. Zur steroidsparenden Therapie soll AZA eingesetzt werden.</p> <p>b) Alternativ zu AZA sollten ggf. MMF, CSA, Tacrolimus oder RTX eingesetzt werden. Auf MTX sollte insbesondere bei pLEMS bei BC und Radiatio der Lunge verzichtet werden. Zur Behandlung einer krisenhaften Verschlechterung sollen IVIG oder ggf. auch PE/IA eingesetzt werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.10 Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen

Die Diagnostik und Therapie der MG und des LEMS können bei eindeutiger Präsentation überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen. Immer wieder ist, wie z. B. bei differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten, individuell eine stationäre Versorgung erforderlich. Bei drohender krisenhafter Verschlechterung oder Krise ist unbedingt eine stationäre Versorgung mit intensivmedizinischer Kompetenz und Zugang zu Eskalationsstrategien (Gabe von IVIG und/oder Aphereseverfahren) notwendig. Patienten mit generalisierten Verlaufsformen sollten mindestens einmal in einem erfahrenen Myasthenie-Zentrum (Klinik oder spezialisierte ambulante Einrichtung)

behandelt werden. Die Versorgung von kindlichen und juvenilen Erkrankungsformen sollte in einer neuropädiatrischen Einrichtung mit Erfahrung im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen erfolgen. Im Übergang zum Erwachsenenalter sollten diese Patienten in einem strukturierten Transitionsprozess betreut werden. Die Notwendigkeit einer stationären Krankenhausbehandlung (German Appropriate Evaluation Protocol (G-AEP)-Kriterien) ist in der Regel bei schweren Verläufen, bei drohender Krise aber auch zur Initiierung von Antikörper-Therapien gegeben.

Patienten sollten auf die Möglichkeit hingewiesen werden, einen Schwerbehindertenausweis zu beantragen. Der Grad der Behinderung (GdB) richtet sich nach dem Schweregrad der Myasthenie. Bei Patienten, die länger als sechs Monate eine intensive Immuntherapie erhalten, liegt der GdB in Analogie zur Rheumatologie und Behandlung einer Polymyalgia rheumatica oder Riesenzellarteriitis bei mindestens 50. Die eigentliche Behinderung ergibt sich eher aus dem schlechtesten klinischen Befund im Rahmen des wechselhaften klinischen Verlaufs, der jedoch gegebenenfalls zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr nachweisbar ist. Insgesamt fehlen definierte Beurteilungskriterien. Patienten mit häufigen Krisen in der Vorgeschichte oder stark fluktuierender klinischer Symptomatik sind grundsätzlich als stärker behindert einzuschätzen als Patienten mit stabilem Verlauf, auch wenn sich zum Zeitpunkt der Untersuchung keine klinisch fassbaren Unterschiede zeigen. Eine korrekte Einschätzung der Behinderung unter sachgerechter Würdigung des individuellen Verlaufs ist ausschließlich durch in der Betreuung von Myasthenie-Patienten erfahrene Ärzte möglich. Entsprechende Expertengutachten sollten eingeholt und anerkannt werden.

Bei Thymompatienten gelten die Kriterien für maligne Tumore, d. h. > 50 bis 100 GdB, allerdings mit der Möglichkeit der Heilungsbewährung, d. h. Rückstufung des GdB beispielsweise nach fünf Jahren, wenn keine Symptome oder Metastasen mehr vorhanden sind. Wenn Zusatzkriterien vorliegen (G = gehbehindert, H = hilfsbedürftig, B = Begleitperson erforderlich), ist zu beachten, dass diese nur zuerkannt werden können, wenn der Patient sie auch beantragt hat! Näheres unter:

<http://www.familienratgeber.de/schwerbehinderung/schwerbehindertenausweis.php>

und

https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Hinweise zur Beurteilung der Kraftfahreignung bei einem myasthenen Syndrom finden sich unter:

https://www.bast.de/BASt_2017/DE/Verkehrssicherheit/Fachthemen/U1-BLL/Begutachtungsleitlinien.pdf?__blob=publicationFile&v=20

In Österreich besteht die Möglichkeit, beim Sozialministerium einen Behindertenpass zu beantragen, der ab einem GdB von 50 gewährt wird und u. a. mit einem erhöhten Kündigungsschutz verbunden ist. Der GdB wird durch ärztliche Sachverständige des Sozialministeriums festgestellt. Bei Gewährung eines Behindertenpasses und Unzumutbarkeit der Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel kann auch ein Parkausweis beantragt werden. Weitere Infos unter:

https://sozialministeriumservice.at/Menschen_mit_Behinderung/Behindertenpass_und_Parkausweis/Behindertenpass/Behindertenpass.de.html

Empfehlung 2.10-1**Neu [2022]**

Die multimodale (pharmakologische und nicht pharmakologische) Therapie der MG inklusive der Thx **sollte** in oder in enger Abstimmung mit Myasthenie-Zentren erfolgen.

Konsensstärke: Konsens

3 Wichtige Forschungsfragen

1. Die Evidenz für neue Therapiesequenzen und -algorithmen muss verbessert werden. Es gilt zu evaluieren, welchen Langzeit-Benefit (Nutzen-Risiko) eine frühe intensivierte Immuntherapie mit neuen Biologika hat, wann diese eingesetzt werden sollte und wann und wie eine Deeskalation sinnvoll ist. Forschungsziel sollte dabei die Entwicklung „evidenzbasierter“ Therapiealgorithmen sein.
2. Das Konzept der „bestmöglichen Krankheitskontrolle“ ist zu validieren: Dafür bedarf es biologischer, klinischer, elektrophysiologischer oder sonstiger Parameter, die objektiviert werden können. Dies kann geschehen, indem klinische Studien- und Registerdaten sowie Real-World-Kohorten herangezogen werden, um die entsprechenden Endpunkte zu etablieren. Hierbei sind patient-reported outcomes (PRO) zu berücksichtigen.
3. Die Relevanz der mit Myasthenie assoziierten Komorbiditäten (wie Fatigue, Depression, Angststörung, Schlafstörung) im Kontext der aktuellen Therapieverfahren soll wahrgenommen und das Verständnis für diese Symptome verbessert werden. Für das Assessment der Komorbiditäten sollten bessere Instrumente (Skalen) entwickelt und integriert werden.
4. Es gilt generell, ein besseres klinisches und pathophysiologisches Verständnis der Heterogenität individueller Krankheitsverläufe (erworbener) myasthener Syndrome zu gewinnen. Dieses soll über die wichtige Charakterisierung mittels der Autoantikörper unter Berücksichtigung der IgG-Subklassen als „Entitätsmarker“ hinausgehen. Dazu sind „Next Generation Technologies“ anzuwenden. Ziel dabei sollte sein, funktionale Aspekte einzelner Marker bzw. Marker-kombinationen (Muster) zu entschlüsseln und solche Marker zu bestimmen, die eine Prädiktion der Krankheitsaktivität, der Krankheitsprognose und des Therapieansprechens ermöglichen oder zumindest unterstützen.
5. Obwohl es eine starke Evidenz für die Pathogenität von Auto-Ak gibt, sollten andere potenziell pathogene Faktoren nicht aus dem Blick geraten: Es bedarf daher der hypothesenfreien Beschreibung i) immunregulatorischer Netzwerke, ii) des adaptiven Immunrezeptorrepertoires und, iii) des Transkriptoms/Proteoms/Metaboloms.
6. Der MG-ADL-Score ist als patient-reported outcome measure (allerdings ärztlich auszufüllen) etabliert, erfasst insbesondere die Krankheitsdynamik zuverlässig und korreliert gut mit der ärztlichen Skala QMG, die im Sinne der Objektivierung der Symptome allerdings nur zufriedenstellend ist. Praktikable Scores/Skalen einschl. Wearables mit feineren Untergliederungen sowie höherem Objektivierungsgrad für den klinischen Verteilungs-/

Schweregrad werden sowohl für die klinische Forschung als auch in der Erfassung von Real-World Data benötigt.

7. MG-Krisen mit lebensbedrohlichen Folgen treten immer noch bei etwa 20 % der Patienten im Verlauf auf. Die Behandlung myasthener Krisen hat zudem gesundheitsökonomische Effekte (Hospitalisierung, Therapie, Rehabilitation). Es ist zu klären, ob sich mit (neuen) klinischen und biologischen Parametern das Risiko für MG-Krisen besser abschätzen lässt und so eine präventive, personalisierte Therapie erzielt werden kann. Ziele sind sowohl die Optimierung des Krisenmanagements als auch das Generieren von Standard Operation Procedures für die Intensivtherapie bei Patienten mit MG.
8. Derzeit ist die Thx ein Therapieverfahren der Klasse-I-Evidenz für die Subgruppe der AChR-Ak-positiven generalisierten MG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren und mit einer Krankheitsdauer von weniger als fünf Jahren. Für weitere Subgruppen (z. B. jünger als 18 Jahre und älter als 65 Jahre, okulärer Krankheitsauftritt, seronegativer oder LRP4-positiver Ak-Status) muss die Evidenz für bzw. gegen die Thx verbessert werden. Ebenso sollten prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf Thx entwickelt werden.
9. Die Gruppe der Patienten mit (rein) okulärer Myasthenie spricht allenfalls teilweise auf die Standardtherapien an. Diese Patienten sind in der modernen Therapieforschung ebenso zu berücksichtigen wie die LEMS-Patienten.
10. CMS stellen auch im Erwachsenenalter eine relevante, wenn auch seltene Differenzialdiagnose zu den autoimmunen (seronegativen) myasthenen Syndromen dar. Die genaue phänotypische und genotypische Charakterisierung sollte systematisch erfolgen, insbesondere auch um sie vor ungerechtfertigter potenziell gefährdender Therapie zu schützen und neue Therapieoptionen zu entwickeln.
11. Es existieren Studien, die die Frage der sozialen Teilhabe erwachsener Myasthenie-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen untersuchen (284, 285). Ähnliche Studien für Kinder und Jugendliche mit MG sind notwendig. Sie sollten folgende Fragen beantworten:
 - a) Hat der Schweregrad der MG einen Einfluss auf Teilhabe?
 - b) Beeinflusst die leitliniengerechte MG-Therapie die Teilhabe?
12. Die seronegative MG bedarf einer genauen Klärung der Ätiologie (Auto-Ak-Identifizierung), der konsequenten Analyse möglicher prä- und postsynaptischer pathophysiologischer Komponenten und der Ableitung von verbesserter Terminologie und Therapieempfehlungen.

Zudem stellen sich diese spezifischen Fragen:

- a) Stärken differenziertere Labortests bisher dreifach seronegativer Patienten deren MG-Diagnose?
- b) Welche Rolle spielen Ak mit niedriger Bindungsaffinität?

Daneben muss das Konzept der „seronegativen“ Myasthenie, z. B. was seine Terminologie angeht, über- bzw. besser ausgearbeitet werden.

13. Die Relevanz des autoimmunen und paraneoplastischen LEMS muss besser verstanden werden. Dazu sollten systematische Screeningansätze (z. B. Bestimmung von VGCC-P/Q-Ak bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom oder seronegativen Myasthenie-Patienten) eingesetzt werden.

4 Informationen zu dieser Leitlinie

4.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.1.1 Leitlinienkoordinatoren/Ansprechpartner

Leitlinienkoordinatoren:

Univ.-Prof. Prof. h. c. Dr. med. Dr. h. c. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A 1, 48149 Münster, Tel. 0251/83-46810, Fax 0251/83-46812, E-Mail: heinz.wiendl@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Andreas Meisel. Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel. 030-450660026, E-Mail: andreas.meisel@charite.de

Als Vertreter der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V.: Dr. hum. biol. Bettina Schubert als Vorsitzende sowie Prof. Dr. med. Jens-Carsten Rückert, Chirurgische Klinik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, als Vertreter des Ärztlichen Beirats

Leitliniensekretariat:

Sonja van Eys M.A.

Katja Ziegler M.A.

Editorial Office Leitlinien

DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH

Reinhardtstr. 27 C

10117 Berlin

Tel.: +49 (0)30 531 43 79 45

leitlinien@dgn.org