



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Wolfgang Müllges · Guido Stoll

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Myasthenia gravis

Zusammenfassung

Die Myasthenia gravis (MG) beruht auf einer durch Autoantikörper (Ak) gegen Acetylcholinrezeptoren (AChR) bzw. andere Strukturproteine der neuromuskulären Endplatte verursachten neuromuskulären Überleitungsstörung mit vorzeitiger Erschöpfbarkeit und teils manifesten Paresen einschließlich der bulbären und okulären Muskulatur. Während die okuläre MG in der Regel zunächst nur symptomatisch mit Acetylcholinesterasehemmern behandelt werden kann, erfordert die generalisierte MG eine Langzeitimmunsuppression. Der Thymus hat eine besondere Bedeutung in der Pathophysiologie der AChR-Ak-positiven MG, die als Paraneoplasie bei Thymomen auftreten kann. In dem Beitrag werden die Optionen der Basistherapie und der Eskalationsstufen bis hin zur Behandlung der myasthenen Krise mit Plasmaaustausch oder Immunglobulinen behandelt. Als neuer therapeutischer Ansatz bei der AChR-Ak-positiven MG steht mit Eculizumab ein Inhibitor der Komplementaktivierung für mit Immunsuppressiva schwer einstellbare Patienten zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Myasthenie Krise · Thymus · Immuntherapie · Plasmaaustausch · Eculizumab

Myasthenia gravis ist eine Autoimmunkrankheit, die durch Ak gegen ACh-Rezeptoren verursacht wird

Immuntherapie und die Entwicklung der Intensivmedizin haben die Prognose der MG deutlich verbessert

Lernziele

Nach Lektüre des Beitrags ...

- kennen Sie die wesentlichen Schritte zur Diagnosefindung bei der Myasthenia gravis,
- sind Sie mit den Besonderheiten der MuSK (muskelspezifischen Kinase) -Antikörper-positiven Myasthenia gravis vertraut,
- kennen Sie wesentliche Differenzialdiagnosen und die Bedeutung der Antikörperdiagnostik,
- kennen Sie die Basis- und Eskalationstherapien bei der Myasthenia gravis.

Hintergrund

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Autoimmunkrankheit mit belastungsabhängiger Muskelschwäche, verursacht durch Antikörper (Ak) gegen Acetylcholin(ACh)-Rezeptoren, eine muskelspezifische Kinase (MuSK) bzw. weitere Strukturmoleküle der neuromuskulären Endplattenregion. Eine generalisierte oder isoliert okuläre Manifestation, der Antikörperstatus und ein Thymomnachweis formen Untergruppen (■ Tab. 1: US-Myasthenia gravis-Gesellschaft), die Therapie und Prognose beeinflussen [1].

Epidemiologie und Verlauf

Die MG ist mit einer Inzidenz von 8–10/1 Mio. und einer Prävalenz von ca. 200/1 Mio. selten [3]. Vor dem 50. Lebensjahr dominieren Frauen deutlich, und es gibt eine höhere Komorbidität mit Autoimmunkrankheiten [4]. Immuntherapie und die Entwicklung der Intensivmedizin haben die Prognose der MG inzwischen so weit verbessert, dass 85 % der MG-Patienten volle Lebensqualität erlangen [5]. Die Mortalität der myasthenen Krise liegt nur noch bei 2 % [6], die Lebenserwartung gilt als nicht beeinträchtigt [7]. Etwa 15 % der MG-Patienten lassen sich mittels Immunsuppressiva schwer einstellen und sind mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität belastet [8]. Risikofaktoren für ungünstige Verläufe sind früher Krankheitsbeginn, damit verknüpft weibliches Geschlecht sowie MuSK-Antikörper und Thymom [9].

Merke. 85 % der Patienten erreichen eine gute Lebensqualität ohne Beeinträchtigung der Lebenserwartung, wenn sie konsequent behandelt werden.

Myasthenia gravis

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder caused by antibodies against acetylcholine receptors (AChR) or other structural proteins of the neuromuscular junction. This diminishes cholinergic transmission, thus leading to exercise-induced fatigue and sometimes manifest muscle weakness, including the bulbar and ocular musculature. Whereas ocular MG is as a rule initially symptomatically treated with acetylcholine esterase inhibitors, generalized MG requires long-term immunosuppression. The thymus plays a particular role in the pathophysiology of AChR antibody-positive MG, which can also manifest as a paraneoplastic disorder in the context of a thymoma. This article reviews the basic and advanced treatment options of the different disease subtypes including plasma exchange and immunoglobulins for treatment in a myasthenic crisis. Recently, clinical approval of eculizumab, a complement inhibitor, enriched the pharmacological armamentarium for AChR antibody-positive MG patients not appropriately responding to immunosuppression alone.

Keywords

Myasthenic crisis · Thymus · Immunotherapy · Plasma exchange · Eculizumab

Tab. 1 Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis nach Ossermann/MGFA [2]

Grad	Beschreibung
I	Rein okulär
II	Leicht bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft inklusive Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft inklusive Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationspflichtige Myasthenie (mit und ohne Beatmung oder Magensonde)
II–V A	Geringe oropharyngeale Beteiligung
II–V B	Mit besonderer Betonung der oropharyngealen oder der Atemmuskulatur

MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America

Symptomatik

Grundsätzlich muss zwischen rein okulärer und generalisierter Myasthenie unterschieden werden (■ Tab. 1). Die kennzeichnende isolierte Skelettmuskelschwäche ist meist generalisiert, meist proximal betont und weitgehend symmetrisch. Sie bezieht fast immer einzelne **Augenmuskeln** und die Lidheber (auch einseitig) mit ein. Es ist unklar, warum intraindividuell nicht alle Muskeln gleichförmig betroffen werden. Anfangs wird eine **rasche Erschöpfbarkeit** bei anhaltender/repetitiver Muskelarbeit beklagt. Die Symptome fluktuieren belastungsabhängig und nehmen daher im Tagesverlauf oder nach vermehrter Belastung zu (Ptose, Doppelbilder, Schluck-, Kau- und Sprechstörungen, Kopfhaltenschwäche, proximale Schwäche mit Einschränkung z. B. beim Treppensteigen oder Überkopfarbeiten). Permanente Paresen finden sich erst bei schwerer Krankheit.

Merke. Kennzeichnend für die Myasthenie ist eine vorzeitige, passagere Erschöpfbarkeit der Kraft und erst im weiteren Verlauf eine andauernde Schwäche.

Selbst wenn okuläre Symptome die einzige Beeinträchtigung darstellen, muss bei 85–90 % mit einer Generalisierung der MG bis zu 2 Jahre lang gerechnet werden [1].

Merke. Die isoliert okuläre MG wird in der Regel zunächst symptomatisch, bei Beschwerdepersistenz ggf. ergänzend mit Glukokortikoiden behandelt.

Bei einer intensivmedizinisch zu behandelnden myasthenen Ateminsuffizienz und/oder manifester Schluckstörung spricht man von einer myasthenen Krise [10]. Diese wird oft durch Infekte, perioperativen Stress oder auch medikamentös getriggert.

Merke. Typische Auslöser für krisenhafte Verschlechterungen sind v. a. Infekte, Operationen oder Medikamente.

Eine lange Reihe von Substanzen interagiert mit der neuromuskulären Übertragung. Nur d-Penicillamin und Chloroquin können selbst eine nach Absetzen wieder reversible autoimmune AChR-Ak-positive MG auslösen. Praktische Relevanz besitzen für Myastheniker ansonsten nur kurarisierende Muskelrelaxanzien, Benzodiazepine und die Antibiotikaklassen Aminoglycoside, Gyrasehemmer, Makrolide und Ketolide, deren Anwendung von der Stärke ihrer Indikation in Abwägung gegen die mäßige Verschlechterung einer myasthenen Schwäche abhängt.

Diagnostik

Klinisch charakteristisch ist eine Abnahme der Kraft bei kontinuierlichen Halteversuchen oder bei wiederholter Beanspruchung der betroffenen Muskelgruppen (Vigorimetrie, Treppensteigen), zunehmende **Ptose/Doppelbilder** beim längeren Blick in eine Richtung, verbessert durch Auflegen eines Eisbeutels („ice pack test“; [11]), eine versiegende Stimmkraft (Dysarthrophonie) oder ein schwacher Hustenstoß.

Die Dokumentation der Untersuchungsbefunde sollte anhand eines Scores strukturiert erfolgen (Beispiel s. ■ Tab. 2), um den longitudinalen Verlauf und Medikamenteneffekte belegen zu können.

Das myasthene Syndrom wird elektrophysiologisch in 80 % der generalisierten Myastheniefälle bestätigt durch eine supramaximale 3/s-Serienreizung motorischer Nerven vor und nach Muskelarbeit (N. accessorius – Ableitung: M. trapezius, N. facialis – M. orbicularis oculi, N. axillaris – M. deltoideus). Dies führt häufig zu einer charakteristischen Abnahme (Dekrement) von Fläche und Amplitude des Muskelantwortpotenzials um >10 % mit einem Minimum nach 4 bis 6 Reizen. So lässt sich auch bei ca. 20 % der klinisch rein okulären Myasthenien eine Generalisierung belegen.

Die kennzeichnende isolierte Skelettmuskelschwäche ist meist generalisiert, meist proximal betont und weitgehend symmetrisch

d-Penicillamin und Chloroquin können eine autoimmune AChR-Ak-positive MG auslösen

Klinisch charakteristisch ist eine Abnahme der Kraft bei wiederholter Beanspruchung der betroffenen Muskelgruppen

MG wird elektrophysiologisch durch eine supramaximale 3/s-Serienreizung motorischer Nerven vor und nach Muskelarbeit bestätigt

Ex juvantibus bestätigt sich die Diagnose durch Verabreichung eines ACh-Esterasehemmers

Die Titerhöhe der AChR-Ak korreliert interindividuell nicht mit der Schwere der Erkrankung

Bei jeder MG muss ein Thymom mittels CT oder MRT ausgeschlossen werden

MG lässt sich in Versuchstieren durch Immunisierung mit dem AChR induzieren

Tab. 2 Myasthenie-Score nach Besinger und Toyka [12]

Variable	Score			
	0	1	2	3
Armvorhalten	>180 s	60–180 s	10–60 s	<10 s
Beinvorhalten	>45 s	30–45 s	5–30 s	<5 s
Kopfhoben	>90 s	30–90 s	5–30 s	<5 s
Abfallen der Ballonvigorimetrie	<15%	15–20%	20–75%	>75%
Vitalkapazität (m/w)	>4/3 l	2,5–4/2–3 l	1,5–2,5/1,2–2 l	<1,5/<1,2 l
Lidschluss	Fest	Schwach	Inkomplett	Amimie
Kauen	Normal	Ermüdend	Überwindbar	Kieferhängen
Schlucken	Normal	Ermüdend	Verschlucken	Magensonde
Doppelbilder	>60 s	10–60 s	0–10 s	Spontan
Ptose	>60 s	10–60 s	0–10 s	Spontan

m männlich, *w* weiblich

Ex juvantibus bestätigt sich die Diagnose durch Verabreichung eines ACh-Esterasehemmers, was die Verfügbarkeit von ACh an der Endplatte steigert. 2 mg Edrophonium i.v. oder 0,5–1 mg Neostigmin i.v. bessern die Schwäche prompt, 60 mg orale Pyridostigmin nach ca. 30 min [10].

Cave! Bei Injektion muskarinerge Nebenwirkungen (Bradykardie, Speichelfluss, Tenesmen)!

Die **Antikörperdiagnostik** ist diagnostisch wegweisend und relevant für die Therapieplanung. Bestimmt werden sollten Anti-AChR-Ak und bei negativem Ergebnis Anti-MuSK-Ak.

Merke. Das Fehlen von AChR- oder MuSK-Ak schließt das Vorliegen einer MG nicht aus.

Die Titerhöhe der AChR-Ak korreliert interindividuell nicht mit der Schwere der Erkrankung, aber eignet sich intraindividuell als Verlaufsparemeter. Bei isoliert okulärer MG ist nur bei der Hälfte der Patienten AChR-Ak nachweisbar [13]. Bei AChR- und MuSK-Ak-negativen MG-Patienten sollte man die Testung nach 6 bis 12 Monaten wiederholen. Bei positiven AChR-Ak können zusätzliche Titin-Ak auf ein Thymom hinweisen.

Merke. Die klinische Verdachtsdiagnose wird bestätigt durch repetitive Nervenstimulation und Ex-juvantibus-Verabreichung eines ACh-Esterasehemmers. Sie wird bewiesen durch den Nachweis spezifischer Antikörper gegen AChR oder MuSK.

Bei jeder MG muss ein Thymom mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) gesucht werden. Bei 15% der MG-Patienten liegen weitere Autoimmunerkrankheiten vor [14], v.a. Thyreoiditis, Lupus erythematodes und rheumatische Arthritis, bei Thymom auch hämatologische Krankheiten.

Merke. Bei jedem Myastheniepatienten muss ein Thymom gesucht werden.

Pathogenese und Antikörper

Die MG gehört zu den am besten charakterisierten Autoimmunerkrankungen. Sie lässt sich in Versuchstieren durch Immunisierung mit dem AChR induzieren, durch T-Helfer-Zellen und Anti-AChR-Ak kann die Krankheit von diesen Versuchstieren auf gesunde Tiere übertragen werden. Man geht beim Menschen davon aus, dass unter dem Einfluss des Thymus gegen AChR gerichtete autoreaktive T-Zellen generiert werden, die wiederum B-Zellen zur Produktion von AChR-Ak stimulieren, die die MG kausal verursachen [15]. Die Ak beeinträchtigen direkt die neuromuskuläre Transmission (blockierende Ak) bzw. zerstören über die Aktivierung des Komplementsystems die Rezeptoren [16]. Die Pathophysiologie der anti-MuSK-vermittelten MG ist weniger gut verstanden, der Thymus spielt hier keine Rolle. Durch die Ak-Wirkung sinkt der sog. Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung, also die natürliche Reservemenge von ACh und freier Rezeptoren an der Synapse, was die Belastungsabhängigkeit der Symptome erklärt.

Der Thymus spielt bei der AChR-Ak positiven MG eine pathogenetische Rolle [17]. 10 % der MG-Patienten haben ein Thymom, was mit **Titin- und Ryanodinrezeptorantikörpern** assoziiert ist. Diese führen zwar nicht zu Muskelschwäche, sprechen aber für einen schwereren Krankheitsverlauf [18]. Liegt ein Thymom vor, dann handelt es sich um eine paraneoplastische MG.

Bei 90 % der generalisierten MG-Patienten finden sich Ak [19]. Es gibt auch doppelt positive Patienten (z. B. gleichzeitig gegen AChR und Titin, häufig thymomassoziiert). Eine „Ak-negative“ MG ist auf mangelnde Testsensitivität zurückzuführen. Am häufigsten sind die direkt gegen den Rezeptor gerichteten AChR-Ak. Bei <10 % der MG-Patienten finden sich Ak gegen die muskelspezifische Kinase (MuSK), so gut wie nie bei isoliert okulärer MG [20]. MuSK ist ein für die Funktion des AChR notwendiges Protein der postsynaptischen Membran. Verglichen mit AChR-Ak-positiven Patienten hat nur ein Drittel okuläre Symptome, sie zeigen initial meist eine fazio bulbäre Schwäche, oft mit Muskelatrophien, und haben schwerere und weniger fluktuierende Verläufe. Sie sprechen schlechter auf die Standardtherapie an.

„Lipoprotein-related protein 4“ (LRP4)-Ak (1–3 %), deren Nachweis nur in wenigen Laboren möglich ist, scheinen mit milderen Verläufen assoziiert zu sein [21]. LRP4 wird in der Muskelmembran exprimiert und ist ein Aktivator von MuSK. Der Nachweis von MuSK- oder LRP4-Ak spricht gegen ein koinzidentes Thymom [1]. Die seltenen **Agrin-Ak** beeinflussen den Krankheitsverlauf wahrscheinlich nicht [22].

Merke. Ak gegen ACh-Rezeptor, muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK), „lipoprotein-related protein 4“ (LRP4), Agrin, Ryanodinrezeptor und Titin haben jeweils unterschiedliche Bedeutung.

Differenzialdiagnosen

Das seltene Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) ist von der MG abzugrenzen [23]. Der Schwerpunkt der Muskelschwäche liegt proximal. Im Gegensatz zur MG nimmt die Kraft bei repetitiver Muskelbeanspruchung zunächst zu, um sich dann wie bei der MG zu erschöpfen. Ein weiteres Zeichen sind schwach auslösbare Muskeleigenreflexe, die bei wiederholter Auslösung lebhafter werden, und eine ausgeprägte Mundtrockenheit. Bei der Neurographie findet sich bereits bei Einzelstimulation eine niedrige EMAP (evozierte Muskelaktionspotenzial)-Amplitude, die ab der zweiten Stimulation ansteigt (Inkrement). Beweisend ist ein Inkrement bei 20/s-Reizung.

Ursächlich sind Ak gegen den präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanal, die die Freisetzung von ACh blockieren, was auch die zusätzlichen muskarinergen Mangelsymptome (Mundtrockenheit, Akkommodationsstarre, leichte Mydriasis, Obstipation) erklärt. Das LEMS gilt als paraneoplastisches Syndrom und ist zu zwei Drittel assoziiert mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom, kann aber auch idiopathisch autoimmun verursacht sein. Das LEMS wird symptomatisch mit 3,4-Diaminopyridin oder Amifampridin behandelt. Bei paraneoplastischer Genese steht zunächst die Beherrschung des Tumorleidens mit Chemotherapie, Operation und Bestrahlung im Vordergrund, häufig ist aber wie bei den rein autoimmunen LEMS-Manifestationen eine Langzeitimmunsuppression erforderlich.

Ein myasthenes Syndrom plötzlich aus voller Gesundheit heraus verbunden mit muskarinergem Mangelinnervation spricht für Botulismus ([24]; verursacht durch Wunden oder schlecht konservierte Lebensmittel). Das Clostridien-Toxin blockiert die präsynaptische ACh-Freisetzung irreversibel. Die Serienreizung ergibt wie bei LEMS ein Inkrement. ACh-Esterasehemmer wirken ebenso prompt wie bei der MG. Die kausale Behandlung besteht aus einer Gabe von Antitoxin sowie ggf. aus Wunddebridement und Penicillin G.

Merke. Relevante Differenzialdiagnosen der MG sind das Lambert-Eaton-Syndrom und Botulismus.

Mit Intoxikationen durch inzwischen verbotene Organophosphate ist kaum noch zu rechnen. Diese irreversiblen Hemmer der ACh-Esterase führen zu einem massiven Überschuss von ACh im synaptischen Spalt. Leitsymptom ist nicht Schwäche, sondern massive Bradykardie, Speichelfluss, exzessives Schwitzen und Durchfälle. Die Behandlung besteht aus Aktivkohle, Magenspülung sowie Atropin in ganz ungewöhnlich hoher Dosis bis in den Grammbereich (!). Evtl. kann das Antidot Obidoxim versucht werden.

Der Thymus spielt bei der AChR-Ak-positiven MG eine pathogenetische Rolle

Bei <10 % der MG-Patienten finden sich Ak gegen MuSK

Im Gegensatz zur MG nimmt beim LEMS die Kraft bei repetitiver Muskelbeanspruchung zunächst zu

Ursächlich sind Ak gegen den präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanal

Organophosphate hemmen die ACh-Esterase irreversibel und führen zu einem massiven Überschuss von ACh im synaptischen Spalt

Bei der AChR-positiven generalisierten MG ist der günstige krankheitsmodifizierende Effekt einer elektiven Thymektomie belegt

Der Effekt auf den MG-Verlauf hängt wesentlich von der vollständigen Thymusentfernung ab

ACh-Esterasehemmer bessern die Erschöpfbarkeit und Schwäche bei den meisten Myastheniepatienten

Patienten mit generalisierter MG benötigen in der Regel eine Langzeitimmunsuppression

Die okuläre MG wird zunächst nur symptomatisch behandelt

Therapie

Thymektomie

Findet sich in der Thorax-CT oder -MRT eine Raumforderung im vorderen Mediastinum, dann ist eine operative Exploration unabhängig von der MG-Variante zum Ausschluss eines Thymoms/Malignoms notwendig. Bei der AChR-positiven generalisierten MG ist der über Jahre günstige krankheitsmodifizierende Effekt einer elektiven Thymektomie nach der Pubertät und vor dem 60. Lebensjahr belegt (Reduktion der notwendigen Kortisondosis und Verbesserung der Lebensqualität; [25]). Sie sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf stattfinden. Bei der okulären MG wird die Operation in der Regel nicht empfohlen [13]. Sie hat auch keinen therapeutischen Effekt bei der Musk- und LRP4-Ak-positiven MG und der Gruppe der seronegativen MG [26].

Merke. Bei jeder neu diagnostizierten MG muss die Indikation zur Thymektomie geprüft werden.

Für eine Thymektomie müssen MG-Patienten in einem gut kompensierten Zustand sein, sonst droht durch die Operation selbst eine krisenhafte Verschlechterung. Der Effekt auf den MG-Verlauf hängt wesentlich von der vollständigen Thymusentfernung ab. Inzwischen sind die Ergebnisse minimal-invasiver Verfahren mit denen der offenen Thorakotomie annähernd vergleichbar, aber das Operationsverfahren bleibt eine individuelle Entscheidung [27]. Postoperativ muss die Myastheniemedikation zunächst fortgeführt werden und kann dann je nach klinischem Verlauf allmählich reduziert bzw. ganz abgesetzt werden. Nur beim Nachweis von Thymomen/Thymuskarzinomen sind regelmäßige CT- oder MRT-Kontrollen in Abhängigkeit der Tumormanifestation erforderlich [28], ansonsten bei thymektomierten Patienten nur dann, wenn sich der klinische Befund verschlechtert, um einen Thymusrest als Ursache auszuschließen.

Symptomatische Therapie

Acetylcholinesterasehemmer (Pyridostigmin p.o., Neostigmin i.v.) bessern die Erschöpfbarkeit und Schwäche bei den meisten Myastheniepatienten, indem sie den Abbau von ACh nach Bindung an die postsynaptischen Rezeptoren vermindern [29]. Die Dosis richtet sich nach dem Erfolg und den limitierenden muskarinergen Nebenwirkungen. Oral beginnt man z. B. mit 3-mal 60 mg und steigert nach Wirkung und Verträglichkeit. Unter 300 mg Tagesdosis ist kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen. **Retard-Präparate** (180 mg) eignen sich besonders gut zur Überbrückung der Nacht. Wenn mild betroffene Patienten mit diesen Medikamenten zufriedenstellend einzustellen sind, kann es dabei belassen werden. Bei der MuSK-positiven MG ist der Effekt deutlich geringer ausgeprägt [20]. In diesen Fällen kann 3,4-Diaminopyridin versuchsweise eingesetzt werden.

Merke. Kennzeichen der MuSK-positiven MG sind bulbärer Schwerpunkt, Muskelatrophien, relativ schlechtes Ansprechen auch hoher ACh-Esterasehemmer-Dosen und ein fehlender krankheitsmodifizierender Effekt der Thymektomie.

Immunsuppressive Therapie

Patienten mit generalisierter MG benötigen in der Regel eine Langzeitimmunsuppression. Es wird eine Symptombefreiheit für 2 bis 3 Jahre angestrebt, dann kann die Immunsuppression zunächst versuchsweise reduziert bzw. abgesetzt werden. Dies gilt insbesondere für die AChR-Ak-positiv MG nach erfolgter Thymektomie. Das **individuelle Ansprechen** auf einzelne Immunsuppressiva ist nicht vorhersehbar, größere placebokontrollierte Studien liegen nicht vor, sodass die meisten Empfehlungen auf Expertenkonsens beruhen [30, 31], wobei sich bei den Ak-positiven MG-Formen der Therapieerfolg am Titerverlauf objektivieren lässt.

Die okuläre MG wird zunächst nur symptomatisch bzw. vorübergehend ergänzend mit Glukokortikoiden und nur in Ausnahmefällen immunsuppressiv behandelt.

Merke. Nur einzelne (okuläre) Patienten kann man ohne Immuntherapie ausreichend behandeln.

Die Erstlinienbehandlung besteht aus Glukokortikoiden (GK; Prednison oder Prednisolon) plus Azathioprin [13, 18]. Man steigert die GK-Dosis langsam von 20 auf 60–80 mg/Tag bis

zur stabilen Symptomkontrolle. Bei Patienten mit bulbärer Symptomatik oder bereits kritischer Atemsituation ist Vorsicht geboten, weil Steroide ihrerseits in den ersten Tagen die neuromuskuläre Übertragung vorübergehend beeinträchtigen können. Der gewünschte Therapieeffekt ist nach ca. einem Monat zu erwarten. Wenn Symptomkontrolle erreicht ist, kann die Dosis langsam wieder auf 10–40 mg/Tag reduziert werden. Das trifft vor allem für die okuläre MG zu, solange keine Zusatzfaktoren wie Thymom, AChR-Ak oder Generalisierung bei der Nervenstimulation vorliegen [32].

Additives Azathioprin (AZA) verbessert die Effizienz und verringert die GK-Dosis und damit Nebenwirkungen von GK [33]. Es sollte zugleich mit der GK-Behandlung initiiert werden. Der Purinantagonist hemmt v. a. die B- und T-Zell-Proliferation. Das Behandlungsziel besteht in einer Lymphozytenzahl von 600–1200/µl (bei >4 G/l [Giga pro Liter] Leukozyten), die meist mit einer Tagesdosis von 2–3 mg/kgKG/Tag (verteilt auf 3 Einzeldosen) erreicht wird. Toxische Nebenwirkungen sind Unwohlsein, Erhöhung der Transaminasen, Fieber und Übelkeit. Nachdem es **idiosynkratische Unverträglichkeiten** gibt, empfiehlt sich vorab die Verabreichung einer Testdosis von 25–50 mg. Der seltene Mangel an Thiopurinmethyltransferase rechtfertigt kaum die Enzymbestimmung [34]. Der therapeutische AZA-Effekt tritt erst verzögert mit einer Latenz von bis zu 6 Monaten ein, die Steroidgabe wird entsprechend allmählich reduziert mit dem Ziel des vollständigen Absetzens.

Merke. Die primäre Immuntherapie besteht aus Glukokortikoiden plus Azathioprin.

Bei AZA-Unverträglichkeit bzw. unzureichendem Ansprechen ist die Reihenfolge der alternativen Immunsuppressiva nicht durch Studien abgesichert. In erster Linie kommt Cyclosporin A in Betracht (3–5 mg/kgKG/Tag; cave Blutdruckerhöhung und Niereninsuffizienz), alternativ kann der Purinsynthesblocker Mycophenolatmofetil (1,5–2 g/Tag; Kontraindikation Schwangerschaft) eingesetzt werden [35], wobei Komorbiditäten wie **Hypertonus** und **Niereninsuffizienz** häufig für die Wahl ausschlaggebend sind. In der nächsten Eskalationsstufe kommt zunehmend Rituximab [36] zum Einsatz, das zu einer Depletion von B-Zellen führt. In unkontrollierten Fallserien war es insbesondere bei der MuSK-positiven therapierefraktären MG wirksam [36, 37, 38, 39]. Nach myasthenen Krisen bevorzugen wir wegen des schnell einsetzenden immunsuppressiven Effekts eine i.v. Pulstherapie mit Cyclophosphamid in Analogie zum Vorgehen bei schweren SLE (systemischer Lupus erythematoses) -Verläufen, was aber mit einem höheren Infektrisiko belastet ist, mit Deeskalation nach Stabilisierung der MG. Es handelt sich hierbei immer um individuell zu treffende Therapieentscheidungen in Abwägung der Krankheitsschwere und Komorbiditäten (Übersicht bei [36]).

Merke. Zahlreiche Immunsuppressiva mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil sind als Alternativbehandlungen bei unzureichender Wirkung von GK + AZA gestützt auf Fallserien etabliert.

Seit 2018 steht mit der Komplementblockade durch Eculizumab eine neue Therapiemöglichkeit mit Zulassung für die „therapierefraktäre“ generalisierte AChR-Ak-positiver MG zur Verfügung, obwohl der primäre Studienendpunkt nicht erreicht wurde [40]. Eculizumab blockiert die Spaltung von Komplementfaktor 5 in seine aktiven Komponenten C5a und C5b und damit die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9, der die AChR-Ak-vermittelte Zerstörung von AChR vermittelt. Die anhaltende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit konnte in einer kürzlich abgeschlossenen Extensionsstudie belegt werden [41].

Formale Voraussetzung für den Einsatz sind das unzureichende Ansprechen auf zwei Immunsuppressiva bzw. Plasmaaustauschverfahren [42]. Eculizumab muss mit Immunsuppressiva kombiniert gegeben werden, da es nur Effekormechanismen, aber nicht die Autoantikörperproduktion selbst blockiert. Da das Komplementsystem eine entscheidende Rolle bei der Abwehr gegen Meningokokkeninfektionen spielt, ist ein Impfschutz bzw. vorübergehend eine **antibiotische Begleitprophylaxe** zwingend erforderlich.

Zum genauen Prozedere, der Dosierung und der Begleitmedikation sei auf die Fachinformation verwiesen. Nach einer 4-wöchigen Eindosierungsphase sind 2-wöchentliche i.v. Gaben von je 1200 mg erforderlich. Jede Einzelgabe verursacht Kosten von über 20.000 €. Damit stellt sich die Frage, inwieweit vergleichbare Therapieerfolge nicht auch durch andere preiswertere Immunsuppressiva wie z. B. Rituximab zu erzielen sind. Hier fehlen von der öffentlichen Hand finanzierte Vergleichsstudien. Nach Empfehlung des Ärztlichen Beirats der Deutschen Myasthe-

Additives Azathioprin verbessert die Effizienz und verringert die GK-Dosis und damit die Nebenwirkungen von GK

Bei AZA-Unverträglichkeit kommen alternativ u. a. Cyclosporin A und Mycophenolatmofetil in Betracht

Bei therapierefraktärer generalisierter AChR-Ak-positiver MG kann der Komplementinhibitor Eculizumab eingesetzt werden

Eculizumab muss mit Immunsuppressiva kombiniert gegeben werden

Die Behandlung soll in einem erfahrenen MG-Zentrum erfolgen

Die Aufnahme auf eine Intensivstation sollte bereits vor dem Eintreten von Aspiration oder respiratorischer Insuffizienz erfolgen

Bei Verschlechterung in einer Krise müssen die Ak durch Plasmaaustauschverfahren oder IVIG eliminiert/blockiert werden

Plasmaaustausch senkt die Antikörpertiter schneller und bessert die Ateminsuffizienz etwas rascher

Während der Schwangerschaft gelten Pyridostigmin und GK als sicher

nie-Gesellschaft [43] soll die Behandlung in einem erfahrenen MG-Zentrum erfolgen und der Behandlungserfolg und die weitere Behandlungsnotwendigkeit nach 6 und 12 Monaten überprüft werden; eine weitere Stellungnahme zum differenziellen Einsatz unter o.g. Gesichtspunkten ist nicht erfolgt. Der Einsatz von Immuntherapeutika in der Eskalationsphase bei einer schwer einstellbaren MG erfordert aus unserer Sicht die Berücksichtigung vieler Gesichtspunkte, wobei Infektanfälligkeit, Notwendigkeit eines raschen therapeutischen Effekts, Logistik der i.v.-Therapie mit häufigen Zentrumsbesuchen (z.B. mit langer Anreise) gegenüber den Kosten individuell abgewogen werden müssen.

Merke. Bei sonst „therapierefraktärem“ Verlauf kann bei der generalisierten AChR-Ak-positiven MG Eculizumab, ein Komplementinhibitor, ergänzend als nichtimmunsuppressives zugelassenes Medikament zur Anwendung kommen.

Krisenbehandlung

Da sich bei einer Verschlechterung mit zunehmender Symptomfluktuation die weitere Dynamik nicht vorhersagen lässt, sollte eine Aufnahme auf die Intensivstation großzügig bereits vor dem Eintreten von Gehunfähigkeit, Kopfhalteschwäche, Aspiration oder respiratorischer Insuffizienz erfolgen. Zum allgemeinen intensivmedizinischen Management von Monitoring, Analgosedierung, Beatmung und Beatmungsentwöhnung sei auf Übersichtsarbeiten verwiesen [10]. Erwähnenswert ist, dass relativ hohe Dosen von Esterasehemmern (Neostigmin i.v. 0,2–0,8 mg/h) verabreicht werden können, die eine Beatmung zwar hinauszögern, aber selten abwenden. Die Rückumstellung von Neostigmin i.v. auf orales Pyridostigmin erfolgt im Verhältnis 1:60 mg.

Merke. MG-Patienten mit rapider oder fluktuierender klinischer Verschlechterung sollten auf einer Intensivstation behandelt werden.

Wenn die symptomatische und bisherige immunsuppressive Therapie eine Verschlechterung in einer Krise nicht abwenden oder aus irgendwelchen Gründen nicht zur Anwendung kommen kann, müssen die Ak durch Plasmaaustauschverfahren (PE) rasch beseitigt oder durch i.v.-Immunglobulingabe (IVIG) eliminiert/blockiert werden. Beide Verfahren haben einen ähnlich ausgeprägten [44], aber nur wenige Wochen anhaltenden Effekt.

Wir bevorzugen in der Krise Plasmaaustausch, weil er die Antikörpertiter schneller absenkt und etwas rascher die Ateminsuffizienz bessert [45]. Die Alternative IVIG 0,4 g/kgKG/Tag über 5 Tage oder bei guter Verträglichkeit je 1 g/kgKG über 1 bis 2 Tage [46] setzen wir v.a. bei Kontraindikationen gegen die Austauschverfahren ein [10]. Bei bereits beatmeten Patienten kann man sofort hohe GK-Dosen von 250 (bis 500) mg/Tag geben, um einen schnellen Rebound der Antikörperproduktion zu verhindern [47]. Zum Erzielen einer stabilen Situation über die Krise hinaus bleibt eine Langzeitimmunsuppression stets notwendig.

Merke. Zur Abwendung und Behandlung krisenhafter Verschlechterungen stellen Plasmaaustausch und i.v.-Immunglobuline wirksame Verfahren dar.

MG und Schwangerschaft

Unter Immunsuppression ist auf eine sicher wirksame Kontrazeption zu achten. Bei der Planung einer Schwangerschaft müssen Methotrexat und Mycophenolat 3 Monate bzw. 6 Wochen zuvor abgesetzt und ein Abstand von einem Jahr zur letzten Rituximab-Gabe eingehalten werden [48]. Der Verlauf der MG scheint durch Schwangerschaft nicht ungünstig beeinflusst zu werden, wobei eine postpartale Verschlechterung durch Rekonstitution des Immunsystems in den ersten Monaten geläufig ist [49].

Während der Schwangerschaft gelten Pyridostigmin und GK als sicher. AZA hat ein kalkulierbares teratogenes Risiko, sodass es nach strenger Güterabwägung vor allem bei MG-Patienten mit vorausgegangenem Krisen weitergegeben werden kann; die anderen o.g. Immunsuppressiva sind kontraindiziert [49]. Die Entbindung einer MG-Patientin kann auf natürlichem Wege erfolgen. Bei 10% der Neugeborenen muss über Tage bis einzelne Wochen durch die plazentare Übertragung von Autoantikörpern mit myasthenen Symptomen gerechnet werden. Entsprechend ist

eine pädiatrische Mitbetreuung bei der Entbindung zu empfehlen [50]. Auch beim Stillen können Autoantikörper und Medikamente übertragen werden. Unter Methotrexat, Mycophenolat und Rituximab ist Stillen verboten. Es ist diskutabel bei Einnahme von Cyclosporin und Azathioprin; Glukokortikoide, Pyridostigmin und IVIG gelten als unproblematisch.

Merke. Sorgfältig bezüglich Medikamenten beraten können Myasthenikerinnen heute ein Kind meistens unproblematisch austragen.

Fazit für die Praxis

- Aufgrund der fluktuierenden Myasthenia-gravis(MG)-Symptomatik kommt es häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung. Charakteristisch sind eine wechselnde Ptosis, Doppelbilder, Dysarthrophonie, Schluckstörungen und eine generalisierte Muskelschwäche. Diagnostisch wegweisend sind ein Dekrement nach Serienreizung, der Nachweis von Autoantikörpern und das Ansprechen auf ACh-Esteraseinhibitoren.
- Die Therapie besteht nachrangig aus symptomatischen Maßnahmen, wesentlich auf einer langfristigen Immunsuppression und seit neuestem auch Komplementinhibition. Akute Krisen werden mit Plasmaaustausch oder Immunglobulinen, ergänzt durch intensivmedizinische Maßnahmen, überwunden. Die Wahl der Immuntherapeutika unterliegt einer Eskalationsstrategie und richtet sich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie Antikörperstatus.
- Eine Thymektomie ist bei einem Thymom immer indiziert, eine elektive Thymektomie bei AChR-Ak-positiver generalisierter MG zur günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Müllges

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg
Josef Schneider Str. 11, 97080 Würzburg, Deutschland
Muellges_W@ukw.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **W. Müllges:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Rednerhonorare: Alexion, Bayer, Boehringer Ingelheim | Reisekosten: Diverse Krankenhäuser, DGN, DGKN, DIVI, DGNI. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Bayerischer Beamter, Oberarzt UK Würzburg | Mitgliedschaften: DGN, DGNI, DGKN, DEGUM, DGNB, Schatzmeister der DGNI. **G. Stoll:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Klinikum Chemnitz, Vortrag Immunvermittelte Neuropathien (2016), Alexion, Vortrag ANIM Würzburg zur Myasthenia Gravis (2018), Alexion, Leitung und Vortrag NeuroCircle, Aktuelle Entwicklungen in der Neuroimmunologie, Würzburg (2018), European Academy of Neurology, Rückerstattung von Reise- und Übernachtungskosten als Mitglied des Scientific Programme Committee. – Beratung, Alexion: Myasthenia gravis, Verlauf und Therapie | Advisory Board und Beratung, Boehringer Ingelheim: Antidots für die direkten Antikoagulantien | Beratung, CSL-Behring: Behandlung des Akuten Schlaganfalls. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Stellvertretender Klinikdirektor Neurologische Universitätsklinik Würzburg | Mitglied im Scientific Programme Committee der European Academy of Neurology, Wien.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Gilhus NE (2016) Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375:2570–2581
- <https://myasthenia.org/professionals/resources-for-professionals>
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, Conville J (2010) A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 10:46–56
- Nacu A, Anderson JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE (2015) Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 48:362–368
- Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ (2013) Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis. *Yale J Biol Med* 86:255–260
- Baggi F, Andreatta F, Maggi L et al (2013) Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* 80:188–195
- Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE (2006) Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:203–207
- Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T (2018) Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 12:1756286419832242
- Mantegazza R, Antozzi C (2018) When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 11:1756285617749134
- Müllges W, Stoll G (2010) Akuttherapie des Guillain-Barré-Syndroms und der myasthenen Krise. *Aktuelle Neurol* 37:474–484
- Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ (2018) Ocular myasthenia. *Neurol Clin* 36:241–251
- Besinger UA, Toyka KV, Heinger K et al (1981) Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 377:812–813
- Kerty E, Elsis A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE (2014) EFNS/EFN guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 21:687–693
- Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE (2015) Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 48:362–368
- Ha JC, Richman DP (2015) Myasthenia gravis and related disorders: pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1852:651–657
- Howard JF Jr (2017) Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci*. <https://doi.org/10.1111/nyas.13522>
- Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P (2013) The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 12:875–884
- Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA (2016) Striatal antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol* 62:442–446
- Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ (2013) Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev* 12:924–930
- Guptill JT, Sanders DB, Evoli A (2011) Anti-MusK antibody myasthenia gravis. Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 44:36–40
- Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P (2018) Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol* 31:517–525
- Gasperi C, Melms A, Schoder B et al (2014) Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Baillieres Clin Neurol* 82:976–1983
- Kohler S, Meisel A (2018) Das Lambert-Eaton-Myasthenie Syndrom. *Aktuelle Neurol* 45:298–304
- Maselli RA, Ellis W, Mandler RN (1997) Cluster of wound botulism in California: clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Muscle Nerve* 20:1284–1295
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC et al (2019) Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomized trial. *Lancet Neurol* 18:259–268
- Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, Burns TM, Barnett C et al (2019) Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 59:404–410
- Comacchio GM, Marulli G, Mamma M, Natale G, Schiavon M, Rea F (2019) Surgical decision making: thymoma and myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin* 29:203–213
- Zhao M, Yin J, Yang X et al (2019) Nomogram to predict thymoma prognosis: a population-based study of 1312 cases. *Thorac Cancer* 10:1167–1175
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al (2016) International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 87:419–425
- Benatar M, Howard JF, Barohn R, Wolfe GI, Cutter G (2018) Learning from the past: reflections on recently completed myasthenia gravis trials. *Ann NY Acad Sci* 412:5–11
- Urban PP, Jacobi C, Jander S (2018) Therapiestandards und individualisierte Therapie der Myasthenia gravis. *Aktuelle Neurol* 45:253–623
- Banatar M, McDermott MP, Sanders DB et al (2016) Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): a randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 53:363–369
- Palace J, Newsom-Davis, Lecky B (1998) A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50:1778–1783
- Sanderson JD (2015) TPMT testing before starting azathioprine: surely just do it? *Gastroenterology* 149:850–853
- Burns TM, Sanders DB, Kaminski HJ, Wolfe GI, Narayaswami P, Venitz J (2015) Two Steps forward, one step back: mycophenolate treatment for myasthenia gravis in the United States. *Muscle Nerve* 51:635–637
- Gilhus NE, Verschuuren JJ (2015) Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 14:1023–1036
- Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA (2018) Rituximab in refractory myasthenia gravis: extended prospective study results. *Muscle Nerve* 58:452–455
- Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB (2017) Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 56:185–196
- Topakian R, Zimprich F, Iglseider S et al (2019) High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol* 266:699–706
- Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M et al (2017) REGAIN: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study to evaluate the safety and efficacy of eculizumab in patients with anti-acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis. *Lancet Neurol* 16:976–986
- Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ et al (2019) Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*
- Wenninger S, Schoser B (2018) Myasthenia gravis: aktuelle Antikörperdiagnostik und Aspekte zum therapierefraktären Verlauf. *Fort-schr Neurol Psychiatr* 86:551–558
- Meisel A, Schalke B, Henze T et al (2018) Stellungnahme zur Therapie mit Eculizumab im Erwachsenenalter. https://www.dgn.org/images/re_news/pdf/171211
- Barth D, Nabavi Nouri M, Nwe P, Brill V et al (2011) Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 76:2017–2023
- Liu JF, Wang WX, Xue J, Zhao CB, You HZ, Lu JH, Gu Y (2010) Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 14:153–160
- Gajdos P, Chevret S et al (2008) Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002277.pub4>
- Gold R, Buttgereit F, Toyka KV (2001) Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol* 117:1–8
- Hamel J, Ciafaloni E (2018) Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin* 36:355–365
- Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A et al (2005) Myasthenia gravis: management issues in pregnancy. *Eur J Obst Gynecol Reproduct Biol* 121:129–138
- Waters J (2019) Management of myasthenia gravis in pregnancy. *Neurol Clin* 37:113–120

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Eine 18-Jährige beklagt, bei längerem Lesen zunehmend verschwommen zu sehen, im Sport immer mehr nachzulassen und abends keinen Schwung mehr zum Ausgehen zu haben. Ein Schulpsychologe geht von einer Depression aus und überweist die Patientin zur Elektroenzephalographie (EEG). Ihr routinemäßig erhobener klinischer neurologischer Befund ist unauffällig. Welche der genannten Untersuchungen würden Sie zunächst vornehmen?

- Eine EEG, weil dies bei Depressionen meistens wegweisende Befunde ergibt
- Eine Nadel-Elektromyographie (EMG) zum Ausschluss einer Myopathie
- Längerer forciertes Aufwärtsblick nach mehrmaligem kräftigem Zukneifen der Lider
- Ein Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, weil eine Enzephalopathie nahe liegt
- Eine Liquoruntersuchung

? Sie wollen einen Acetylcholinesteraseinhibitor intravenös verabreichen. Über welche denkbare Wirkung müssen Sie den Patienten unbedingt aufklären und auch Gegenmaßnahmen in Reichweite haben?

- Trockener Mund
- Weite Pupillen
- Obstipation
- Bradykardie
- Trockene Haut

? Für eine durch MuSK (muskelspezifische Kinase) -Antikörper bedingte Myasthenie spricht ...

- eine distal symmetrische Schwäche.
- ein isoliert okulärer Befund.

- eine prompte und ausgeprägte Besserung auf Glukokortikoide.
- ein nachgewiesenes Thymom.
- eine initiale zunehmende Dysarthrie und Schluckstörung.

? Ein angeblich sonst gesunder und aktiver 76-Jähriger erhielt operativ einen Koronarbypass und lässt sich, für die Operateure ganz unerklärlich, über Tage nicht mehr vom Beatmungsgerät trennen, weil die Atemzüge nicht tief genug sind. Sie halten bei dem wachen, kooperativen und beweglichen Patienten unter anderem eine akute Myasthenie für möglich. Welche Untersuchung ist jetzt zunächst indiziert?

- Eine Elektromyographie (EMG) des Zwerchfells auf der Suche nach einer ursächlichen Denervierung
- Eine repetitive 3/s-Nervenstimulation mit Beobachtung des EMAP (evoziertes Muskelaktionspotential)
- Eine Computertomographie (CT) des Thorax mit der Frage Thymom
- Eine CT des Gehirns, weil ein perioperativer Schlaganfall eine häufige Komplikation der Herzchirurgie ist
- Eine probatorische Gabe von 30 mg Pyridostigmin, weil dies eine myasthene Ateminsuffizienz beseitigt

? Eculizumab ist ein für die Myastheniebehandlung zugelassener Antikörper. Welche Aussage trifft zu?

- Es ist besonders geeignet für die Erstlinienbehandlung junger Patienten, weil dadurch Immunsuppressiva vermieden werden.
- Es wirkt über die Verhinderung der Ak-vermittelten Zerstörung der ACh-Rezeptoren.

- Es ist besonders wirksam bei MuSK (muskelspezifische Kinase) -Antikörper-positiver Myasthenie.
- Es hat wegen des Eingriffs in das Komplementsystem zahlreiche Nebenwirkungen.
- Die Wirkung korreliert mit dem Abfallen des Antikörpertiters.

? Verschiedene immunsuppressive Behandlungsoptionen sind bei der Myasthenia gravis etabliert. Welche Aussage trifft zu?

- Mycophenolatmofetil wirkt rasch und besonders gut bei schwerem Verlauf.
- Vor Azathiopringabe muss ein Mangel an Thiopurinmethyltransferase ausgeschlossen werden.
- Als Zweitlinientherapie wird bei MuSK (muskelspezifische Kinase) -Antikörper-positiven Patienten oft Rituximab empfohlen.
- Laborchemisches Ziel bei Azathiopringabe ist eine Lymphozytenzahl von 1500/ μ l.
- Bei einer myasthenen Krise sind i.v.-Immunglobuline die optimale Therapie.

? Ein 65-Jähriger möchte in 4 Wochen unbedingt eine lang geplante und bereits bezahlte 3-monatige Weltreise antreten. Er fühlt sich in letzter Zeit aber zunehmend schwach und nicht ausreichend belastbar, insbesondere ärgert ihn, dass er den Kopf nach dem Abendessen nur mühselig aufrecht halten kann. Sie diagnostizieren eine generalisierte AChR (Acetylcholinrezeptoren) -Ak-positiv Myasthenie. In der Thorax-Computertomographie (CT) findet sich Thymusgewebe. Wel-

che Beratung halten Sie am ehesten für angemessen?

- Um eine rasche Stabilisierung zu erreichen, ist Eculizumab Mittel der Wahl.
- Pyridostigmin, Glukokortikoide und Azathioprin werden mit hoher Wahrscheinlichkeit die Symptome innerhalb der Frist beseitigen und die Krankheit für die Reisedauer stabil halten.
- Man sollte jetzt ganz rasch eine Thymektomie vornehmen, weil das die Wirksamkeit der Immunsuppression verbessert.
- Die medikamentöse Behandlung sollte sich zunächst auf Pyridostigmin beschränken, um während der Weltreise keine Risiken durch Immunsuppressiva einzugehen.
- Sie raten dringend von der Reise ab und beginnen eine immunsuppressive Therapie.

? Welche Aussage zu Antikörpern und ihrer Auswirkung bei der Myasthenia gravis trifft zu?

- MuSK (muskelspezifische Kinase) sitzt an der präsynaptischen Seite der neuromuskulären Synapse.
- ACh-R-AK-Titer eignen sich zur Therapieverlaufskontrolle.

- Titinantikörper sind mit günstigem Verlauf der Krankheit assoziiert.
- Agrinantikörper sind ein unspezifisches Epiphänomen bei Myasthenie.
- LRP4-Antikörper können besonders schwere Verläufe erklären.

? Was trifft auf das Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) zu?

- Es ist mindestens so häufig wie die Myasthenia gravis.
- Bei 10-facher repetitiver Muskelaktivierung ist eine kontinuierliche Zunahme der Kraft (Inkrement) typisch.
- Die Diagnose eines LEMS erzwingt eine ggf. zu wiederholende Karzinomsuche.
- Ursächlich sind Antikörper gegen Kalziumkanäle, was die hohe Amplitude der Muskelantwort bei Nervenstimulation erklärt.
- Die postsynaptische Hemmung der neuromuskulären Übertragung erklärt die nebenbefundliche Miose.

? Eine inzwischen mit niedrigdosiertem Glukokortikoid und Mycofenolatmofetil gut eingestellte junge Myasthenikerin trägt sich mit dem Gedanken an eine Schwangerschaft. Sie ist aber besorgt, weil sie bereits zwei myasthenische Krisen durchgemacht hat und bis vor 8 Monaten mit Rituximab behandelt wurde. Welcher Beratungsaussage würden Sie zustimmen?

- Es besteht kein teratogenes Risiko.
- Glukokortikoid kann unbesorgt weitergeführt werden.
- Eine Umstellung von Mycofenolatmofetil auf Cyclosporin A ist zu erwägen.
- Sie muss noch mindestens zwei Monate sicher verhüten.
- Eine Entbindung auf natürlichem Wege ist nicht ratsam.



Jetzt kostenlos Update Newsletter bestellen!

Der Update Newsletter Innere Medizin liefert Ihnen regelmäßig Aktuelles und Wissenswertes aus allen medizinischen Fachgebieten:

- CME-Beiträge aus den Fachzeitschriften von Springer Medizin
- umfassende Übersichtsbeiträge und interessante Kasuistiken
- aktuelle internationale Studien
- Kongress-Highlights und Themen-Specials
- News aus Berufs- und Gesundheitspolitik

Jetzt Newsletter auswählen und kostenlos bestellen unter

www.springermedizin.de/mynewsletters

