

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 1.1**

AWMF-Versionsnr.: 6.1

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](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[heinz.wiendl@ukmuenster.de](mailto:heinz.wiendl@ukmuenster.de)

[andreas.meisel@charite.de](mailto:andreas.meisel@charite.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)



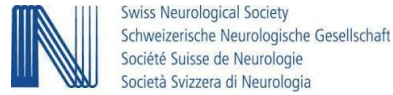
Deutsche Myasthenie  
Gesellschaft



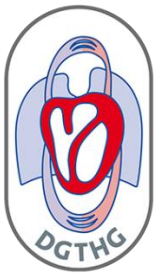
Gesellschaft für  
Neuropädiatrie



Deutsche Gesellschaft  
für Pathologie



Schweizerische  
Neurologische  
Gesellschaft



Deutsche Gesellschaft  
für Thorax-, Herz-  
und Gefäßchirurgie



Österreichische  
Gesellschaft für  
Neurologie



Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie



## 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.

## 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. Rozanolizumab, 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 IIa) 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 Krankheitschwere 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

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>1</b> | <b>Geltungsbereich und Zweck</b> .....   | <b>12</b>  |
| 1.1      | Zielsetzung und Fragestellung.....   | 12         |
| 1.2      | Versorgungsbereich.....  | 12         |
| 1.3      | Patientenzielgruppe .....  | 12         |
| 1.4      | Adressaten.....  | 12         |
| 1.5      | Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....   | 12         |
| <b>2</b> | <b>Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms</b> ..... | <b>13</b>  |
| 2.1      | Definition und Epidemiologie.....  | 13         |
| 2.2      | Ätiologie und Pathogenese .....  | 13         |
| 2.3      | Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung .....              | 26         |
| 2.4      | Therapie.....  | 30         |
| 2.5      | Impfungen bei Myasthenia gravis .....  | 65         |
| 2.6      | Myasthenie in besonderen Situationen .....   | 67         |
| 2.7      | Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können .....                                  | 70         |
| 2.8      | Kongenitale myasthene Syndrome .....   | 71         |
| 2.9      | Diagnostik und Therapie des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS) .....                           | 79         |
| 2.10     | Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen.....  | 82         |
| <b>3</b> | <b>Wichtige Forschungsfragen</b> .....   | <b>84</b>  |
| <b>4</b> | <b>Informationen zu dieser Leitlinie</b> .....   | <b>86</b>  |
| 4.1      | Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....  | 86         |
| 4.2      | Methodische Grundlagen.....  | 88         |
| 4.3      | Literaturrecherche und kritische Bewertung .....   | 88         |
| 4.4      | Strukturierte Konsensfindung .....   | 89         |
| 4.5      | Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke.....  | 91         |
| <b>5</b> | <b>Redaktionelle Unabhängigkeit</b> .....  | <b>92</b>  |
| 5.1      | Finanzierung der Leitlinie .....   | 92         |
| 5.2      | Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....                                   | 92         |
| <b>6</b> | <b>Externe Begutachtung und Verabschiedung</b> .....   | <b>94</b>  |
| <b>7</b> | <b>Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren</b> .....   | <b>94</b>  |
|          | <b>Verwendete Abkürzungen</b> .....  | <b>95</b>  |
|          | <b>Literatur</b> .....   | <b>99</b>  |
|          | <b>Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</b> .....        | <b>120</b> |

# 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 konsenterte 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 Versorgungssektor.

## 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).**

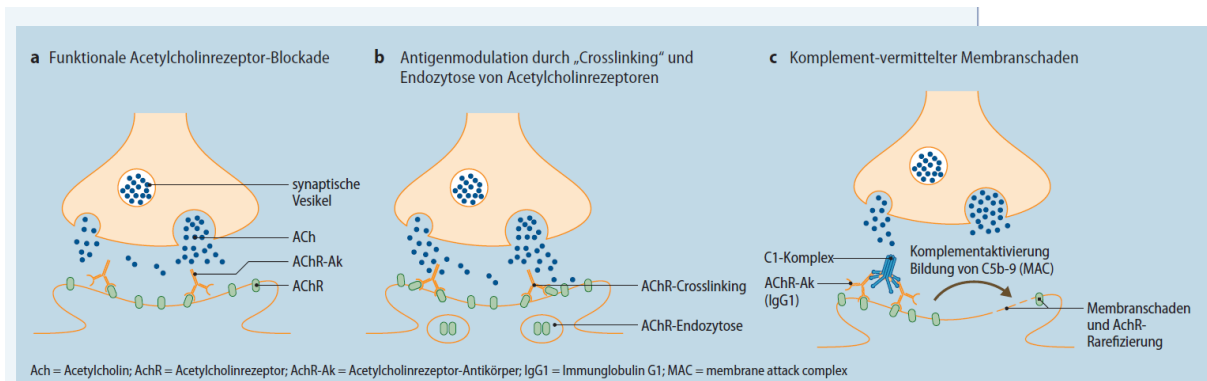


Abb. 2.1: Effektormechanismen der AChR-Ak-positiven MG (Blum 2022)


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-assoziiertes 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-, Kopfhaltversuch)
- 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“).
- Jitter von  $\geq 10\%$  wird als pathologisch angesehen, ggf. treten auch Blockierungen auf.
- 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?<br>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 <a href="#">Tab. 2.10</a> )<br>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<br>postpubertär: 1 : 2 |
| Auto-Ak                      | AChR-Ak  | AChR-Ak<br>Titin-Ak           | Musk-Ak  | LRP4-Ak                     | AChR-Ak<br>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**

- fiebrhafter 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 „therapieresistente“ 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 therapieresistent) 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<br>a: Betonung der Extremitätenmuskulatur<br>b: Betonung der oropharyngealen/respiratorischen Muskulatur | Klassifikation erfolgt durch Untersucher<br>Initial entwickelt zur Einordnung gemäß historisch maximalem Schweregrad (d. h., ein Patient mit zurückliegender myasthener Krise bleibt immer MGFA V)<br>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<br>Handspirometer und Vigorimeter erforderlich<br>Änderung von $\geq 3$ 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<br>Änderung von $\geq 2$ Punkten als klinisch bedeutsam angesehen (51)<br>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<br>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<br>Änderung von $\geq 3$ 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 IIa) 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 Therapienebenwirkungen 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

|  | okulär   | generalisiert   |   |  |  |
|--|--|---|---|--|--|
| Verlaufsmodifizierende Therapie                                  |  | AChR-Ak positiv <sup>&amp;</sup>  |   | MuSK-Ak positiv  |  |
|  |  | 1. Wahl   | 2. Wahl   | 1. Wahl  | 2. Wahl  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoide<sup>a</sup></li> </ul> <b>und/oder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin</li> <li>• <i>Mycophenolat-Mofetil</i><sup>c</sup></li> <li>• <i>Ciclosporin A</i></li> <li>• <i>Methotrexat</i></li> </ul> | Milde/Moderate Krankheitsaktivität/<br>Krankheitsschwere  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoide<sup>a</sup></li> </ul> <b>und/oder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymektomie<sup>b</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoide<sup>a</sup></li> </ul> <b>und/oder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mycophenolat-Mofetil</i><sup>c</sup></li> <li>• <i>Ciclosporin A</i></li> <li>• <i>Methotrexat</i></li> <li>• <i>Tacrolimus</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoide<sup>a</sup></li> </ul> <b>und/oder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur-OP</li> </ul> | Hohe Krankheitsaktivität/-schwere <sup>#</sup><br>(inkl. therapierefraktär)  | +/- Glukokortikoide <b>und/oder</b><br>eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere  |   |  |  |
| Krise/Krisenhafte Verschlechterung                               |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplement-Inhibitoren (Eculizumab<sup>d</sup>, Ravulizumab<sup>d</sup>)</li> <li>• FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>e</sup>)</li> <li>• <i>CD20-Antikörper</i> (z.B. <i>Rituximab</i>)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymektomie<sup>b</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>IVIg</i><sup>f</sup></li> <li>• <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i></li> <li>• <i>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid</i><sup>h</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>CD20-Antikörper</i> (z.B. <i>Rituximab</i>)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>IVIg</i><sup>f</sup></li> <li>• <i>FcRn-Modulatoren</i> (Efgartigimod<sup>e</sup>)</li> <li>• <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i></li> <li>• <i>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid</i><sup>h</sup></li> </ul> |
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>IVIg</i></li> <li>• <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i></li> <li>• <i>Steroidpulstherapie</i><sup>g</sup></li> </ul>   |   |  |  |

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 IIa) 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) als Heilversuch vertretbar



**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 <b>sollen</b> die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin <b>soll</b> 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 <b>soll</b> auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden. |                    |
| Konsensstärke: Konsens   |                    |

| Empfehlung 2.4-3   | Modifiziert [2022] |
|--|--------------------|
| Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin <b>kann</b> bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin <b>erwogen werden</b> . |                    |
| Konsensstärke: starker Konsens   |                    |

## Andere symptomatische Therapien

### *B2-adrenerge Agonisten*

Beta2-adrenerge Agonisten verbessern über einen noch unbekanntem 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   |
|---|--|--|--|
| <b>AChE-I</b>   |  |  |  |
| Pyridostigmin-Bromid (zugelassen)   | unretadiert:<br>p. o.: 5–90 mg, Wirkbeginn nach 45–60 min, Maximum der Wirkung 3–5 h<br>max. 720 mg/d<br>i. v.: 2–3 mg, 1 mg i. v. entspricht 30 mg oral.<br>Wirkbeginn nach 5 min, max. 24 mg/d<br>i. m.: 2 mg<br>retardiert: 90–180 mg, Wirkbeginn nach 60 min, Maximum der Wirkung 6–10 h | Stimulation muskarinischer AChR (glatte Muskulatur, Drüsensekretion):<br>Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Harndrang, Speichel-/Tränenfluss, Schwitzen, Bronchialsekretion, Akkommodationsstörungen, Miose, Bradykardie (selten AV-Block), Hypotonie<br>Stimulation nikotinischer AChR (Skelettmuskulatur):<br>Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche (Depolarisationsblock)<br>Abgrenzung zur „cholinergen“ Krise (Intoxikation) | Asthma bronchiale, Prostatahypertrophie, dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Thyreotoxikose<br>Stenosen oder Spasmen des Darmtrakts, der Gallen- oder Harnwege<br>relative Kontraindikationen:<br>Schwangerschaft, Stillzeit (absolute KI, wenn i. v.) |
| Edrophonium-Chlorid (Camsilon®; nur diagnostische Zwecke)<br>alternativ: Edrophonium-Bromid | i. v.: 10 mg, Wirkbeginn nach 30 sec, Maximum der Wirkung nach 1–2 min   | Analog zu Pyridostigmin  | analog zu Pyridostigmin<br>Durchführung des Edrophonium-Tests nur unter Beachtung der Kontraindikationen und notwendigen Sicherheitsvorkehrungen   |
| Neostigmin-Bromid   | p. o. 15 mg (außer Handel)<br>i. v.: 0,5 mg, Beginn 5 min<br>i. m. 1 mg, Beginn 10–30 min<br>Maximum der Wirkung 2–3 h   | Analog zu Pyridostigmin  | analog zu Pyridostigmin  |
| Distigmin-Bromid  | maximale Tagesdosis 2 x 5 mg<br>Maximum der Wirkung 12–24 h  | Analog zu Pyridostigmin  | analog zu Pyridostigmin.<br>Kumulationsgefahr!<br>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<br>max. 40 mg/d nur oral<br>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 protrazierter 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  $\geq 15$  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]**

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.

Konsensstärke: starker Konsens





| 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.<br>Im Einzelfall kann bei entsprechenden Verdachtsmomenten eine Blutbildkontrolle beim Kind erfolgen. | Pankreaswerte (Lipase, Amylase) und Nierenwerte (Kreatinin)                          |   |
| CSA (off-label) | zweite Wahl<br>Dauertherapie | 1–3 Monate<br>Wirkung abschließend beurteilbar:<br>6–12 Monate       | 2 (–5) mg/d/kg KG in 2 Einzeldosen<br>Alternativ nach Talspiegel:<br>80–120 µg/l  | Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), reversible posteriore Leukenzephalopathie Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, sekundäre Neoplasien, Infekte<br>Myelosuppression | Medikamenteninteraktion beachten  | Nieren- und Leberwerte<br>Spiegelkontrollen  | Niereninsuffizienz<br>Schwangerschaft   |
| MTX (off-label) | zweite Wahl<br>Dauertherapie | 2–6 Monate<br>Wirkung abschließend beurteilbar:<br>nach 6–12 Monaten | 7,5–15 mg einmal pro Woche<br>max. 25 mg einmal pro Woche als Kurzzeittherapie;<br>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<br>Regelmäßige Lungenfunktionsüberprüfung | vorbestehende Leberschädigung, Übergewicht, Alkoholkrankheit, Knochenmarksdepression, Niereninsuffizienz, floride gastrointestinale Ulzera<br>Schwangerschaft |

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

| Substanzen  | Indikation  | Wirklatenz   | Dosis  | Spezifische Nebenwirkungen  | Besonderheiten   | Kontrollen | Kontraindikationen  |
|-------------|---|--|--|---|--|------------|---|
|             |   | Infusions-Reaktionen<br>12 Monate                          | reduzierten Dosis von z.B. 500 mg oder einmalig 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.<br><br>Kinder: 375 mg/m <sup>2</sup> KOF   | Harnwegsinfektionen),<br>toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom), Stevens-Johnson Syndrom,<br>Hypogammaglobulinämie<br>Hepatitis B Reaktivierung  |  | Level      |   |
| Eculizumab  | intensivierte Therapie (1.Wahl) der generalisierten therapierefraktären AChR-Ak-positive MG         | 1–4 Wochen<br>Wirkung abschließend beurteilbar: 3–6 Monate | Woche 1–4:<br>900mg wöchentlich i. v.<br>Ab Woche 5:<br>1.200 mg alle 2 Wochen i. v.   | Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen<br>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<br>Wirkung abschließend beurteilbar: 3–6 Monate  | Tag 1:<br>Körpergewichtsadaptierte (40–60 kg, 60–100 kg, >100 kg)<br>Dosierung (2400, 2700 oder 3000 mg) i. v.<br>Tag 15 und danach alle 8 Wochen:<br>Körpergewichtsadaptierte (40–60 kg, 60–100 kg, >100 kg)<br>Dosierung (3000, 3.300 oder 3.600 mg) i. v. | Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen<br>Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe, Fieber, Müdigkeit<br>Infektneigung, insbesondere Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekte<br>(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<br>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<br>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 <sup>2</sup> KOF i. v. alle 4–8 Wochen<br><br>empirische kumulative Höchstdosis bei begründeter Indikation 50–70 g im Verlauf mehrerer Jahre<br>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<br>erhöhte Inzidenz von Spätumoren | unter Urothelprotektion mit Uromitexan, ausreichende Hydrierung bei Gabe | Blutbild, Nierenwerte | fortgeschrittene Niereninsuffizienz<br>Schwangerschaft<br>akute Infektionen                                 |
| IVIG                        | myasthene Krise/akute Exazerbation  | 1–2 Wochen<br>Wirkung abschließend beurteilbar<br>1–3 Monate       | Kurzzeitbehandlung: 0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen alternativ 1 g/kg KG an 2 Tagen   | allergische Reaktionen<br>Hyperkoagulabilität   | bei einer Exazerbation während der Schwangerschaft anwendbar.            | IgA-Spiegel           |   |

| Substanzen | Indikation   | Wirklatenz | Dosis  | Spezifische Nebenwirkungen   | Besonderheiten  | Kontrollen          | Kontraindikationen |
|------------|--|------------|--|--|---|---------------------|--------------------|
|            | intensivierte Therapie   |            | initial 5 × 0,4 g/kg KG als Puls, danach 1 × 0,4 g/kg KG alle 4–8 Wochen                           |  | IgA-Mangel vor Beginn möglichst ausschließen                |                     |                    |
| PE/IA      | Myasthene Krise/<br>akute Exazerbation<br><br>intensivierte Therapie |            | Kurzzeitbehandlung:<br>myasthene Krise<br>6–8 Behandlungen<br><br>Erhaltungstherapie alle 4 Wochen | Hypotonie<br>Infektionen<br>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/μl angestrebt.** AZA sollte bei einer Neutropenie < 500/μl, 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 <sup>1</sup> von milder/moderater Aktivität <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/– Thx) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden. |            |
| Alternativ zu AZA <b>können</b> bei der gMG in der zweiten Wahl MMF <sup>2</sup> , CSA, Tacrolimus oder MTX <b>erwogen werden</b> (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen).   |            |
| Alternativ zu AZA <b>können</b> bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus <b>erwogen werden</b> .   |            |
| <sup>1</sup> für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9  |            |
| <sup>2</sup> positives G-BA-Votum (107)   |            |
| Konsensstärke: starker Konsens  |            |

| Empfehlung 2.4-6  | Neu [2022] |
|---|------------|
| Für die oMG <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/– AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA <b>kann</b> der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA <b>erwogen werden</b> . |            |
| 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  $\geq 2$  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 wurde am 23.09.2022 von der

Europäischen Kommission erteilt (2). Die Infusionstherapie erfolgt körperrgewichtsadaptiert (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 in einer Phase-II-Studie in der Indikation MG erfolgreich getestet wurde (7). Die Ergebnisse der bereits beendeten Phase-III-Studie sind bisher noch nicht publiziert.

#### **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  $\geq 2$  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 (6). In der Schweiz steht die Zulassung noch aus.

Ein weiterer in der klinischen Prüfung weit entwickelter FcRn-Modulator ist Rozanolixizumab (125), die Publikation der Phase-III-Studiendaten steht aus.

#### **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 hochaktiven (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] |
|---|------------|
| <p>Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei AChR-Ak-positivem Status <b>sollen</b> Komplementinhibitoren (Eculizumab<sup>1</sup>, Ravulizumab<sup>1,6</sup>) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>2,6</sup>) +/- Thx verwendet werden.</li> <li>▪ Bei LRP4-Ak-positivem<sup>3</sup> oder seronegativem<sup>3</sup> Status <b>können</b> Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>2</sup>) +/- Thx <b>erwogen werden</b>.</li> <li>▪ Bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem<sup>4</sup> oder seronegativem<sup>4</sup> Status <b>kann</b> eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/- Thx als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation <b>erwogen werden</b>.</li> </ul> <p>Der Einsatz von Komplementinhibitoren ist nur bei Nachweis von Verlaufsformen mit einem komplementabhängigen Mechanismus gerechtfertigt.</p> <p>Als Medikamente der zweiten Wahl <b>sollten</b> IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen <b>können</b> auch weitere Verfahren <b>erwogen werden</b> wie AHST, Bortezomib und Cyclophosphamid. Bei der jMG<sup>5</sup> <b>sollen</b> IVIG/PE als Therapien der ersten Wahl sowie Rituximab und Eculizumab als Therapien der zweiten Wahl genutzt werden. Efgartigimod<sup>6</sup> und Ravulizumab<sup>6</sup> <b>können</b> als Therapien der zweiten Wahl <b>erwogen werden</b>.</p> <p><sup>1</sup>Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab als Add-on-Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen ist.<br/> <sup>2</sup>Efgartigimod ist nur als Add-on-Therapie nur für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.<br/> <sup>3</sup>Eculizumab, Efgartigimod und Ravulizumab sind in dieser Indikation off-label.<br/> <sup>4</sup>Rituximab ist in dieser Indikation off-label.<br/> <sup>5</sup>Eculizumab, Efgartigimod, Ravulizumab und Rituximab sind in dieser Indikation off-label.<br/> <sup>6</sup>in der Schweiz nicht zugelassen</p> |            |
| <p>Konsensstärke: starker Konsens</p>   |            |

### 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<br>(nicht beatmungspflichtig)  | II. Respiratorische Globalinsuffizienz<br>(beatmungspflichtig)   |
|--|--|
| <p>Lagerung mit erhöhtem Oberkörper, Rachen freihalten, eventuell Guedel-Tubus, Sekrete und Speichel absaugen<br/>Sauerstoffmaske, Sauerstoffsättigung überwachen<br/>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)<br/>Dosisadaptation nach klinischer Beurteilung (cave: cholinerge Nebenwirkungen, insbesondere starke Bronchialsekretion (vgl. ► Tab. 2.6).<br/>Atropin 0,25–0,5 mg s. c., 3–6 Gaben pro Tag bei starken cholinergen Nebenwirkungen<br/>Notfall-Labor: Elektrolyte (Hypokaliämie ggf. auf hochnormale Werte anheben), Differenzialblutbild, Gerinnung, Nierenretentionswerte, Schilddrüsenparameter<br/>Triggerfaktoren suchen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektion? → Prävention/Therapie (Antibiose initial kalkuliert, im Verlauf nach Infektionsdiagnostik (Blut, Urin, Trachealsekret, Rachenabstrich), vorzugsweise Cephalosporine der dritten Generation)</li> <li>▪ Medikation überprüfen (► Tab. 2.7)</li> </ul> <p>Thromboseprophylaxe, Herz-Kreislauf-Monitoring<br/>Vitalkapazität regelmäßig überwachen<br/>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.<br/>NIV BiPAP-Modus bei Tachypnoe/Einsatz Atemhilfsmuskulatur, Hyperkapnie/Hypoxämie trotz Sauerstoffmaske erwägen (keine/leichte Dysphagie, freie Atemwege)<br/>Intubation und invasive Beatmung, falls NIV nicht möglich (Hyperkapnie <math>pCO_2 &gt; 45</math> mmHg, VC &lt; 20 ml/kg, hohe Sekretlast, schwere Dysphagie, schwere Komorbidität, Schock, Sepsis, Myokardinfarkt, Agitiertheit)<br/>Tracheotomie bei längerer Beatmungspflichtigkeit<br/>assistierte Beatmung nach CPAP-Modus PEEP 5, Tidalvolumen 6 ml/kg und Frequenz 12–16/min<br/>bevorzugt Sedativa mit kurzer Halbwertszeit verabreichen<br/>regelmäßige Überwachung der therapeutischen Maßnahmen<br/>Medikamentenpause erwägen (cholinerge Krise durch zu hohe i. v.-Gabe)<br/>Weaning Atem- &amp; Schluckfunktion monitorieren frühzeitig anstreben<br/>Extubation VC &gt; 20 ml/kg, Ventilation (<math>PaCO_2 &lt; 45</math> mmHg), Oxygenierung (<math>FiO_2/PaO_2 \geq 200</math>), SBS pH <math>\geq 7,30</math>, GCS <math>\geq 12</math>, keine Erschöpfung<br/>bei invasiver Beatmung hoch dosierte GKS-Therapie (+/– AZA, CSA), Langzeit-Immuntherapien erwägen<br/>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 × 0,4 g/kg KG als Puls, danach 1 × 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 (IgG < 150 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-Sephrose 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 (Efgartigimod<sup>1</sup>) **erwogen werden können**.

<sup>1</sup>Efgartigimod 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"> <li>a) Bei Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren <b>sollte</b> die Thx (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.</li> <li>b) Die Thx <b>kann</b> auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren <b>erwogen werden</b>.</li> <li>c) MuSK-Ak-positive MG-Patienten <b>sollen</b> nicht thymektomiert werden.</li> <li>d) Die Thx <b>kann</b> auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG <b>in Erwägung gezogen</b> und individuell entschieden werden.</li> <li>e) Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren <b>sollte</b> 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.</li> </ul> |                    |
| 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 Lymphknotendisektion 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"> <li>a) Jeder MG-Patient <b>soll</b> auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome <b>sollen</b> in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen <b>sollte</b>, in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund <b>sollte</b> adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden.</li> <li>b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht <b>sollen</b> eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden.</li> <li>c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operateurs <b>können</b> minimal-invasive neben transsternalen Operationstechniken <b>erwogen werden</b>.</li> <li>d) Auch bei Kindern und Jugendlichen <b>soll</b> ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.</li> </ul> |                    |
| 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 leichterer Ausprägung sollen nach diagnostischer Abklärung durch einen Facharzt (gemäß Heilmittelkatalog) Verordnungen erfolgen, die zur Symptomverbesserung beitragen, Aktivitätseinschränkungen aufheben und eine Alltagsteilnahme 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](http://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](http://www.dmg-online.de); [www.dgm.org](http://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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 <b>sollen</b> bei MG einschließlich jMG wie üblich nach RKI-Empfehlungen<sup>1</sup> <b>durchgeführt werden</b>. Dies gilt insbesondere für die Lebendimpfungen und die Indikation zur Impfung bei der jMG. Vor einer Therapie mit Komplementinhibitoren <b>muss</b> eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, Y, W135 (1 x Menveo®) und B (2 x Bexsero® im Abstand von vier Wochen) <b>durchgeführt werden</b>.<sup>2</sup> Unter Immuntherapie <b>sollten keine</b> Lebendimpfungen <b>durchgeführt werden</b>. Falls zeitlich möglich, <b>sollten</b> die erforderlichen Impfungen spätestens vier Wochen vor Beginn einer Immuntherapie <b>abgeschlossen sein</b>. Bei RTX-Therapie <b>sollen</b> Impfungen einen Monat vor einer geplanten Gabe <b>erfolgen</b> oder mindestens einen Monat nach RTX-Therapie<sup>3</sup>, bzw. vor der nächsten Gabe.</p> <p><sup>1</sup>Zuständige Behörde für die Schweiz ist das BAG.</p> <p><sup>2</sup>Sollte 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><sup>3</sup>Optimal 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> |            |
| <p>Konsensstärke: starker Konsens</p>  |            |

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  $\gamma$ -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-/Würgreflex 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 Opioide können unter Überwachung der Atemfunktion eingesetzt werden, wobei zunächst niedrigpotente Opioide 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 Opioide 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) |
|--|--|---------------------|
| <b>Relevantes Risiko, myasthenieverstärkender Effekt; relativ gut belegt</b> |  |                     |
| 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) |
|---|---|---------------------|
| <b>Blockade der neuromuskulären Signalübertragung</b>   |   |                     |
| (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  |                     |
| <b>Immunologische Myasthenie-Induktion</b>  |   |                     |
| (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)          |
| <b>Sonstige</b>   |   |                     |
| 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  $\epsilon$ -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"> <li>▪ reduzierte fetale Bewegungen</li> <li>▪ „Floppy Infant“-Syndrom</li> <li>▪ Trinkschwäche, hoher Gaumen</li> <li>▪ muskuläre Hypotonie</li> <li>▪ Saug- und Schluckstörungen</li> <li>▪ schwaches Schreien</li> <li>▪ Apnoe</li> <li>▪ respiratorische Probleme</li> <li>▪ AMC</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ transiente Form einer autoimmuninduzierten MG</li> <li>▪ „Floppy Infant“ mit anderen Ursachen wie kongenitale Neuropathien, Myopathien und ZNS-Erkrankungen</li> <li>▪ andere Ursachen kongenitaler Kontrakturen</li> <li>▪ zerebrale Krampfanfälle in der Neugeborenenphase</li> <li>▪ Epilepsie-Syndrome</li> <li>▪ Epilepsie im Rahmen übergeordneter Krankheiten</li> </ul> |
| nach der Neonatalzeit in jedem Lebensalter | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ptosis, Strabismus, externe Ophthalmoplegie, hoher Gaumen</li> <li>▪ Muskelschwäche, Hypomimie</li> <li>▪ bulbäre Symptome</li> <li>▪ nasale Sprache</li> <li>▪ Kontrakturen</li> <li>▪ Belastungsintoleranz</li> <li>▪ Apnoe</li> <li>▪ Krisen mit Atemnot und ventilatorischer Insuffizienz</li> <li>▪ wiederkehrende Apnoe- und bulbäre Symptome in wöchentlichen Abständen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autoimmun vermittelte MG</li> <li>▪ andere Erkrankungen mit angeborenen Kontrakturen</li> <li>▪ andere erbliche neuromuskuläre Erkrankungen</li> <li>▪ Mitochondriopathien</li> <li>▪ ZNS-Erkrankungen</li> <li>▪ Epilepsie als Symptom einer systemischen Erkrankung</li> </ul>  |

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:<br>0,1 mg/kg KG/d in 3 ED (max. 2 mg/d)<br>Bei Kindern 6–12 Jahre alt:<br>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,<br>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<br>Wenn nötig, zusätzlich<br>2. 3,4-DAP<br>3. bei ausbleibendem Effekt<br>4. Ephedrin oder Salbutamol  |
| AChE-Defizienz   | <i>COLQ</i>      | 1. Ephedrin oder Salbutamol<br><i>Pyridostigmin kontraindiziert!</i>  |
| $\alpha$ -Untereinheit des AChR                          | <i>CHRNA1</i>    | <b>I. Strukturelle Defekte:</b><br>1. Pyridostigmin<br>Wenn nötig, zusätzlich<br>2. 3,4-DAP<br>3. Ephedrin oder Salbutamol<br><br><b>II. Kinetische Defekte:</b><br>a) SCCMS<br>1. Chinidinsulfat oder Fluoxetin<br>b) FCCMS<br>1. Pyridostigmin<br>Wenn nötig, zusätzlich<br>2. Ephedrin oder Salbutamol<br>3. 3,4-DAP |
| $\beta$ -Untereinheit des AChR                           | <i>CHRNA1</i>    |   |
| $\delta$ -Untereinheit des AChR                          | <i>CHRND</i>     |   |
| $\epsilon$ -Untereinheit des AChR                        | <i>CHRNE</i>     |   |
| Rapsyn-Defizienz   | <i>RAPSN</i>     | 1. Pyridostigmin<br>Wenn nötig, zusätzlich<br>2. 3,4-DAP<br>3. Ephedrin oder Salbutamol   |
| Downstream-of-kinase-7-Defizienz                         | <i>DOK7</i>      | 1. Ephedrin oder Salbutamol<br>2. 3,4-DAP<br>möglicher therapeutischer Effekt durch IVIG  |
| Muskelspezifische Tyrosinkinase-Defizienz                | <i>MuSK</i>      | 1. Pyridostigmin<br>2. 3,4-DAP<br>3. Ephedrin oder Salbutamol   |
| Na <sub>v</sub> 1.4                                      | <i>SCN4A</i>     | 1. Pyridostigmin<br>Wenn nötig, zusätzlich<br>2. Acetazolamid   |
| Glutamin-Fruktose-6-Phosphat-Transaminase 1              | <i>GFPT1</i>     | 1. Pyridostigmin<br>2. 3,4-DAP<br>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 <b>soll</b> eine molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung und Therapieplanung durchgeführt werden. |            |
| Konsensstärke: starker Konsens   |            |

| Empfehlung 2.8-2   | Neu [2022] |
|--|------------|
| Bei der Ak-negativen Myasthenie <b>sollte</b> 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 ( $> 100\%$ ). 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  $\geq 50$  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  $^{18}\text{F}$ -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<br>Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten (Auszug):<br>SSRI, Fluorchinolone, Malariamittel, Trizyklika, GKS, atypische Neuroleptika, Opiode, Theophyllin, sedierende Antihistaminika | bekannte Allergie, aktive Epilepsie, schlecht einstellbares Asthma bronchiale<br>gleichzeitige Therapie mit Medikamenten mit sehr engem therapeutischem Fenster, Tendenz zur Verlängerung der QT-Zeit im EKG, Einnahme von Sultoprid<br>kongenitale QT-Syndrome<br>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 <b>soll</b> die symptomatische Therapie mit Amifampridin oder 3,4-DAP sowie Pyridostigmin erfolgen. Beim pLEMS <b>soll</b> die Tumorbehandlung wie sonst üblich durchgeführt werden. GKS <b>sollen</b> 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 <b>soll</b> AZA eingesetzt werden.</p> <p>b) Alternativ zu AZA <b>sollten</b> ggf. MMF, CSA, Tacrolimus oder RTX eingesetzt werden. Auf MTX <b>sollte</b> insbesondere bei pLEMS bei BC und Radiatio der Lunge verzichtet werden. Zur Behandlung einer krisenhaften Verschlechterung <b>sollen</b> 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](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](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](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

## 4.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

### Mitglieder der Leitliniengruppe

| Mandatsträger  | Fachgesellschaft/Organisation                               | Zeitraum                  |
|--|---|---------------------------|
| Dr. med. Angela Abicht                                 | Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)          | 28.05.2021 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Andrew Chan, Bern                       | Schweizer Neurologische Gesellschaft (SNG)                  | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Khosro Hekmat, Köln                     | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann, Regensburg         | Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)             | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Alexander Marx, Mannheim                | Deutsche Gesellschaft für Pathologie                        | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Hans Rohn  | Deutsche Myasthenie Gesellschaft                            | 20.12.2019 bis 05.06.2021 |
| Prof. Dr. med. Ulrike Scharschmidt, Essen              | Gesellschaft für Neuropädiatrie                             | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Dr. hum. biol. Bettina Schubert                        | Deutsche Myasthenie Gesellschaft                            | 09.01.2022 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Friedrich Zimprich, Wien                | Österreichische Gesellschaft für Neurologie                 | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Weitere Teilnehmer                                     | Funktion  | Zeitraum                  |
| Dr. med. Adela Della Marina, Essen                     | Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert                  | 17.06.2020 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Tim Hagenacker, Essen                   | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Dr. med. Sarah Hoffmann, Berlin                        | Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert                  | 20.01.2021 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Sebastian Jander, Düsseldorf            | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Berlin                  | Koordinator, nicht stimmberechtigt                          | 28.03.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Arthur Melms, Tübingen                  | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Priv.-Doz. Dr. med. Nico Melzer, Münster/Düsseldorf    | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber, München         | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 17.06.2020 bis 10.10.2022 |
| Priv.-Doz. Dr. med. Marc Pawlitzki, Münster/Düsseldorf | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 20.01.2021 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Jens-Carsten Rückert, Berlin            | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert                   | 04.04.2020 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold, Bochum       | Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert                  | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |

|   |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| Prof. Dr. med. Benedikt Schoser, München      | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert  | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Schreiner, Zürich | Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Michael Schroeter, Köln        | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert  | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Jörn-Peter Sieb, Stralsund     | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert  | 20.12.2019 bis 10.10.2022 |
| Prof. Dr. med. Martin Stangel, Hannover       | Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert  | 20.12.2019 bis 31.10.2021 |
| Prof. Dr. med. Heinz Wiendl, Münster          | Koordinator, nicht stimmberechtigt         | 28.03.2019 bis 10.10.2022 |

### 4.1.3 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung und Stimmberechtigung von Patienten(vertretern) der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V. erstellt. Herr Hans Rohn war vom 20.12.2019 bis zum 05.06.2021 und Frau Dr. hum. biol. Bettina Schubert vom 09.01.2022 bis 10.10.2022 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

### 4.1.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung/Aktualisierung wurden die Autoren der Leitlinie durch das Leitlinienbüro der DGN methodisch begleitet.

## 4.2 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.03.2013).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012 und 2. Auflage 2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Die Leitlinie wurde konsensbasiert auf Basis der Leitlinie von 2012 weiterentwickelt. Bei der Auswahl der Mitglieder des interdisziplinären, multiprofessionellen Redaktionskomitees wurde darauf geachtet, dass neben Vertretern der Neurologie gleichermaßen Vertreter der Rheumatologie, Kinder- und Jugendmedizin, Dermatologie, Allergologie und Klinischen Immunologie sowie Neuropathologie ins Autorengremium berufen wurden. Ferner wurden Vertreter aus der Schweiz und Österreich eingebunden.

## 4.3 Literaturrecherche und kritische Bewertung

Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2–5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum



26.04.2022). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.

#### 4.4 Strukturierte Konsensfindung

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte nach den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. Die Leitliniengruppe hat sich am 13.05.2020 auf einer ersten virtuellen Sitzung konstituiert. Auf diesem Treffen wurden Leitlinienstufe (konsensbasierte S2-Leitlinie (S2k)) und Methodik, thematischer Umfang und Gliederung der Leitlinie konsentiert und eine Zuordnung der Arbeitspakete vorgenommen. Der Prozess wurde von den federführenden Autoren geleitet und von Sarah Khalil, Sekretariat der Klinik für Neurologie Münster, administriert.

Basierend auf ihrer jeweiligen Expertise, wurden die folgenden AutorInnen in die Steuerungsgruppe berufen: Tim Hagenacker, Alexander Marx, Nico Melzer, Christiane Schneider-Gold, Ulrike Schara-Schmidt, Michael Schroeter, Jörn-Peter Sieb, und Martin Stangel (bis November 2021), zudem Hans Rohn (bis Juni 2021) und Bettina Schubert (ab Januar 2022) als Vertreter der Deutschen Myasthenie Gesellschaft sowie die beiden federführenden Autoren Andreas Meisel und Heinz Wiendl. Von da an erfolgte die weitere Bearbeitung in Kleingruppen, denen jeweils ein Mitglied der Steuerungsgruppe vorsah.

Es erfolgte zunächst eine ausführliche Analyse der bisherigen Leitlinie aus dem Blickwinkel der Erfordernisse und Besonderheiten im deutschsprachigen Raum. Im nächsten Schritt wurden alle Leitlinienkapitel von mindestens zwei Mitgliedern der Leitliniengruppe (unter Berücksichtigung etwaiger Interessenskonflikte) überarbeitet. Das basierte auf den Ergebnissen der Leitlinienanalyse und einer Recherche der Literatur. Die Ergebnisse wurden an die Steuerungsgruppe gesendet. Diese wurden durch Sarah Hoffmann, Marc Pawlitzki, Andreas Meisel und Heinz Wiendl zwischen Februar und Juli 2021 überarbeitet, sodass Redundanzen entfernt und zusammengefasst wurden. Die weiteren Überarbeitungen, Abstimmungen und Konsentierungen erfolgten in folgenden Schritten:

**Schritt 1:** Im November 2021 wurde das Dokument den Mitgliedern der Steuerungsgruppe zur Korrektur und Kommentierung zugesendet. Änderungsvorschläge und Kommentare wurden am 14.01.2022 durch die Mitglieder der Steuerungsgruppe gemeinsam konsensorientiert besprochen. Dort, wo sich keine Einigung finden ließ, wurden diese in den jeweiligen Kleingruppen erneut diskutiert und der Steuerungsgruppe ein neuer Vorschlag gemacht. Aus dieser Diskussion ergab sich ein präfinaler Text, der von der Steuerungsgruppe nochmals abgestimmt wurde und Grundlage für die Formulierung der Empfehlungen war. Diese Empfehlungen wurden von den federführenden Autoren aus dem Text extrahiert. Die weitere Konsentierung der Empfehlungen erfolgte folgendermaßen: Der gesamte Leitlinientext wurde mit Bitte um Kommentierung an alle Autorinnen und Autoren geschickt. Parallel dazu haben die Mitglieder der Steuerungsgruppe zwischen dem 24.01.2022 und 28.02.2022 die Empfehlungen zu ihren jeweiligen Unterkapiteln in Kleingruppe formuliert und konsentiert. Die eingehenden Kommentare wurden (sofern formaler Natur) seitens

Sarah Khalil, Sekretariat der Klinik für Neurologie Münster, eingearbeitet, inhaltliche Anmerkungen wurden für die weitere Diskussion vermerkt.

**Schritt 2:** Am 31.03.2022 hat sich die Steuerungsgruppe erneut virtuell getroffen, um offene inhaltliche Punkte zum Text und den Empfehlungen abzustimmen. Nach diesem Treffen herrschte Einigkeit innerhalb der Steuerungsgruppe über Form und Inhalt von Gesamttext und Empfehlungen.

**Schritt 3:** Am 08.04.2022 wurde der präfinale Leitlinientext inklusive der aus dem Text resultierenden Empfehlungen allen AutorInnen der Leitlinienkommission mit der Bitte um Kommentierung zugeschickt. In einer Videokonferenz am 25.04.2022 wurden diese Kommentare mit allen anwesenden AutorInnen zunächst besprochen. Die Konferenz wurde von Frau Khalil moderiert. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte dabei folgendermaßen:

- a) Der infrage stehende Textabschnitt wurde auf einer Folie eingeblendet und vorgelesen.
- b) Es gab Gelegenheit zu Rückfragen und zur Einbringung von begründeten Änderungsanträgen.
- c) Etwaige Einwände und Alternativvorschläge wurden abgefragt, diskutiert und protokolliert.

Im Anschluss wurden alle Einwände noch einmal vorgelesen. Die anwesenden Kommissionsmitglieder konnten über die geänderten Formulierungen per Kommentar oder Handzeichen abstimmen. Der Fließtext und die Empfehlungen wurden in der dann vorliegenden Fassung von allen Anwesenden befürwortet.

**Schritt 4:** Im Zeitraum vom 09.06. bis 14.07.2022 erfolgte die finale Ermittlung des Konsensgrades der Empfehlungen durch alle stimmberechtigten Kommissionsmitglieder in einem schriftlichen DELPHI-Verfahren mittels SurveyMonkey. Die Empfehlungen wurden einzeln abgestimmt. Die stimmberechtigten Kommissionsmitglieder konnten mit „ich stimme zu“, „ich stimme nicht zu“ und mit „Enthaltung“ abstimmen. Personen, die einen moderaten Interessenkonflikt aufwiesen, wurden vorab informiert und enthielten sich bei den betreffenden Empfehlungen. Die Rückmeldungen erfolgten anonymisiert. Änderungsvorschläge nach der ersten Runde waren möglich. Diese wurden aufgenommen und erneut abgestimmt. Nach der zweiten Runde konnten alle Empfehlungen mit Konsens oder starkem Konsens verabschiedet werden.

Die Neuzulassungen von Efgartigimod und Ravulizumab machten eine Anpassung zweier Empfehlungen im August 2022 erforderlich. Die Konsensstärke der geänderten Empfehlungen wurden unter Berücksichtigung der Interessenkonflikte vom 16.09. bis 10.10.2022 per DELPHI via SurveyMonkey ermittelt und innerhalb einer Runde konsentiert.

## 4.5 Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke

### 4.5.1 Festlegung der Empfehlungsstärke

In Tabelle 4.5-1 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tab. 4.5-1: Empfehlungsgraduierung

| Beschreibung      | Ausdrucksweise                 |
|-------------------|--------------------------------|
| starke Empfehlung | soll/soll nicht                |
| Empfehlung        | sollte/sollte nicht            |
| Empfehlung offen  | kann erwogen/verzichtet werden |

### 4.5.2 Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 4.5-2 klassifiziert.

Tabelle 4.5-2: Feststellung der Konsensstärke

| Klassifikation der Konsensusstärke |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------|
| starker Konsens                    | > 95 % der Stimmberechtigten    |
| Konsens                            | > 75–95 % der Stimmberechtigten |
| mehrheitliche Zustimmung           | > 50–75 % der Stimmberechtigten |
| keine mehrheitliche Zustimmung     | < 50 % der Stimmberechtigten    |

Aus Dokumentationsgründen wurde seitens des Leitlinienkoordinators und der Steuerungsgruppe entschieden, die Abstimmung der ausstehenden Empfehlungen schriftlich in Form eines DELPHI-Verfahrens durchzuführen: Die noch nicht abgestimmten Empfehlungsvorschläge wurden mit einem Verweis auf das dazugehörige Kapitel am 24.06.2022 mittels des Online-Umfragetools SurveyMonkey an die AutorInnen der Leitliniengruppe versandt. Diese hatten bis zum 14.07.2022 Zeit, über die Empfehlungen abzustimmen. („stimme zu“/„stimme nicht zu“). Die befangenen AutorInnen wurden erneut auf eine Einschränkung bei der Stimmgabe hingewiesen. Sie waren verpflichtet, sich zu enthalten.

Im August 2022 wurde das Präparat Efgartigimod und im September 2022 das Präparat Ravulizumab zur Therapie der MG zugelassen. Als Reaktion darauf wurden die Empfehlungen 2.4-7 und 2.4-9 angepasst. Der angepasste Textvorschlag wurde zur Kommentierung an das Autorengremium gesandt. Es bestanden keine inhaltlichen Einwände, sodass die Empfehlungen allen AutorInnen zur Abstimmung gestellt wurden. AutorInnen mit Vorliegen von Interessenkonflikten wurden vom Votum ausgeschlossen.

Über die neuen Empfehlungen wurde wiederum im DELPHI-Verfahren per SurveyMonkey abgestimmt. Diese zweite Abstimmung war mit dem Eingang der letzten Antworten am 10.10.2022 abgeschlossen. Da bei allen Empfehlungen mehr als 75 % der stimmberechtigten Mitglieder des

Autorenpreliminarien zustimmten, galten alle Abstimmungen nach Ende der Umfrage als final konsentiert.

## 5 Redaktionelle Unabhängigkeit

### 5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Überarbeitung der Leitlinie durch die Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich. Aufgrund der Reise- und Kontaktbeschränkungen während der Coronapandemie fanden keine persönlichen Treffen statt, womit es weder Reise- noch Raumkosten gab. Die Gebühren für das Online-Tool SurveyMonkey zur Durchführung der DELPHI-Abstimmung wurden vom Universitätsklinikum Münster finanziert.

### 5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden erstmals vor Beginn des Schreibprozesses und dann noch einmal vor der Abstimmung über die Empfehlungen mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und von den DGN-Interessenkonfliktbeauftragten (IKB) auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurden Vortragshonorare aus der Pharmaindustrie zu einem Thema der Leitlinie, Autorentätigkeit für die Pharmaindustrie zu einem Thema der Leitlinie sowie Drittmittel aus staatlicher Förderung zu einem Produkt angesehen, welches in der Leitlinie behandelt wird. Sie hatten keine Einschränkung zur Folge.

Moderate Interessenkonflikte lagen dann vor, wenn der/die AutorIn Mitglied in einem Advisory Board der Pharmaindustrie zu einem Produkt ist, welches in der LL bearbeitet wird. Gleiches gilt für Berater- und Gutachtertätigkeiten für die Pharmaindustrie zu einem Thema der Leitlinie oder Drittmittel aus der Pharmaindustrie zu einem Produkt, das in der Leitlinie behandelt wird. Moderate Interessenkonflikte führten zu einer Stimmenthaltung bei dem Thema/der Evidenzbewertung, in dem/der das betroffene Produkt behandelt wird.

Als hoher Interessenkonflikt wurden Eigentümerinteressen, der Besitz von Geschäftsanteilen, Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur Leitlinie, verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der Leitlinie behandelt wird, gewertet. Diese Konstellation lag beim vorliegenden Autorenpreliminarien nicht vor.

Empfehlungen und Statements mit Enthaltungen aufgrund von Interessenskonflikten (Conflicts of Interest, Col):

|  | Empfehlungen, bei denen es zu Enthaltungen kam | Anzahl der Enthaltungen aufgrund von Col |
|--|--|--|
| <b>Kapitel 2.3 Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung</b> |  |  |
| 1  | Empfehlung 2.3-1                               | 2  |
| 2  | Empfehlung 2.3-2                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.4 Therapie</b>  |  |  |
| 3  | Empfehlung 2.4-1                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.4.1 Symptomatische Therapie</b>   |  |  |
| 4  | Empfehlung 2.4-2                               | 2  |
| 5  | Empfehlung 2.4-3                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.4.2.1 Therapie für den milden/moderaten Verlauf</b>                                     |  |  |
| 6  | Empfehlung 2.4-4                               | 2  |
| 7  | Empfehlung 2.4-5                               | 2  |
| 8  | Empfehlung 2.4-6                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.4.2.2 Intensivierte Therapie</b>  |  |  |
| 9  | Empfehlung 2.4-7                               | 13                                       |
| <b>Kapitel 2.4.2.3 Therapie von krisenhaften Verschlechterungen, Exazerbationen</b>                  |  |  |
| 10   | Empfehlung 2.4-8                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.4.2.4 Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie</b>                             |  |  |
| 11   | Empfehlung 2.4-9                               | 13                                       |
| <b>Kapitel 2.4.3.1 Thymektomie</b>   |  |  |
| 12   | Empfehlung 2.4-10                              | 2  |
| <b>Kapitel 2.4.3.2 Thymektomie bei Thymomverdacht</b>  |  |  |
| 13   | Empfehlung 2.4-11                              | 2  |
| <b>Kapitel 2.4.6 Therapie der jMG</b>  |  |  |
| 14   | Empfehlung 2.4-12                              | 2  |
| <b>Kapitel 2.5 Impfungen bei Myasthenia gravis</b>   |  |  |
| 15   | Empfehlung 2.5-1                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.6 Myasthenie in besonderen Situationen</b>  |  |  |
| 16   | Empfehlung 2.6-1                               | 2  |
| 17   | Empfehlung 2.6-2                               | 2  |
| <b>Kapitel 2.8 Kongenitale myasthene Syndrome</b>  |  |  |
| 18   | Empfehlung 2.8-1                               | 2  |
| 19   | Empfehlung 2.8-2                               | 2  |

| <b>Kapitel 2.9 Diagnostik und Therapie des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS)</b> |                   |   |
|---|-------------------|---|
| 20  | Empfehlung 2.9-1  | 2 |
| <b>Kapitel 2.10 Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen</b>                    |                   |   |
| 21  | Empfehlung 2.10-1 | 2 |

## 6 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Eine externe Begutachtung durch die DGN fand in anonymisierter Form statt. Die eingegangenen Kommentare wurden in der LL-Gruppe besprochen, Änderungen im Hintergrundtext ergänzt. Empfehlungen wurden nicht erneut abgestimmt. Die Leitlinie wurde in der Zeit vom 21.10. bis 29.11.2022 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften final verabschiedet.

## 7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 10. November 2022 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf drei Jahre geschätzt (bis 9. November 2025). Vorgesehen ist eine regelmäßige Aktualisierung; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können per E-Mail an [sarah.khalil@ukmuenster.de](mailto:sarah.khalil@ukmuenster.de) gesendet werden.

Editorial Office Leitlinien, DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531 43 79 45, [leitlinien@dgn.org](mailto:leitlinien@dgn.org)

## Verwendete Abkürzungen

|         |  |
|---------|--|
| AChE-I  | Acetylcholinesterase-Hemmer                                    |
| AChR    | Acetylcholinrezeptor   |
| AHSCT   | autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation              |
| Ak      | Antikörper   |
| AZA     | Azathioprin  |
| AMC     | Arthrogryposis multiplex congenita                             |
| BiPAP   | biphasischer positiver Atemwegsdruck                           |
| CHAT    | Cholinacetyltransferase  |
| CK      | Kreatinkinase  |
| CMAP    | Compound muscle action potential; Muskelsummenaktionspotenzial |
| cMRT    | kraniale Magnetresonanztomographie                             |
| CMS     | kongenitales myasthenes Syndrom                                |
| CPAP    | kontinuierlicher Atemwegsüberdruck                             |
| CT      | Computertomographie  |
| CPOE    | chronisch progressive externe Ophthalmoplegie                  |
| CSA     | Ciclosporin A  |
| CSR     | Complete Stable Remission                                      |
| DAP     | Diaminopyridin   |
| DD      | Differenzialdiagnose   |
| DELTA-P | Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (Score)        |
| EEG     | Elektroenzephalogramm  |
| EKG     | Elektrokardiogramm   |
| EMA     | European Medicines Agency                                      |
| EMG     | Elektromyographie  |
| FCCMS   | Fast Channel Congenital Myasthenic Syndrome                    |
| FcRn    | neonataler Fc-Rezeptor   |
| EOMG    | Early Onset Myasthenia Gravis                                  |

|                  |   |
|------------------|---|
| FDA              | Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)   |
| FDG              | <sup>18</sup> Fluorodoxyglucose   |
| FEES             | flexible endoskopische Evaluation der Schluckfunktion   |
| FIO <sub>2</sub> | inspiratorische Sauerstofffraktion  |
| G-AEP            | German appropriate evaluation protocol (= Grundlage für die Beurteilung der Notwendigkeit stationärer Behandlungen) |
| GBA              | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GBS              | Guillain-Barré-Syndrom  |
| GCS              | Glasgow Koma-Skala  |
| G-CSF            | Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren   |
| GdB              | Grad der Behinderung  |
| GKS              | Glukokortikosteroide  |
| gMG              | generalisierte Myasthenia gravis  |
| IA               | Immunadsorption   |
| Ig               | Immunglobulin   |
| iLEMS            | idiopathisches Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom   |
| i.v.             | intravenös  |
| IVIg             | intravenöse Immunglobuline  |
| jMG              | juvenile Myasthenia gravis  |
| KG               | Körpergewicht   |
| KOF              | Körperoberfläche  |
| LAD              | Lymphadenektomie  |
| LEMS             | Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom  |
| LK-Metastasen    | Lymphknoten-Metastasen  |
| LOMG             | late-onset Myasthenia gravis  |
| LRP4             | Lipoprotein-related protein 4   |
| MAC              | Membrane Attack Complex   |
| MG               | Myasthenia gravis   |
| MG-ADL Score     | Myasthenia Gravis Activities of Daily Life Score  |



|                  |   |
|------------------|---|
| MGC Score        | Myasthenia Gravis Composite Score                   |
| MGFA             | Myasthenia Gravis Foundation of America             |
| MG-QoL Score     | Myasthenia Gravis Quality of Life Score             |
| MMT              | Manual Muscle Test                                  |
| MMF              | Mycophenolat-Mofetil                                |
| MRT              | Magnetresonanztomographie                           |
| MTX              | Methotrexat   |
| MuSK             | muskelspezifische Kinase                            |
| NGS              | Next Generation Sequencing                          |
| NIV              | Nicht invasive Beatmung                             |
| oMG              | okuläre Myasthenia gravis                           |
| paO <sub>2</sub> | arterieller O <sub>2</sub> -Partialdruck            |
| pCO <sub>2</sub> | Kohlendioxidpartialdruck                            |
| PCP              | Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie                    |
| PEEP             | Positiver endexpiratorischer Druck                  |
| PET              | Positronenemissionstomographie                      |
| pLEMS            | paraneoplastisches Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom |
| PE               | Plasmaaustausch                                     |
| PORT             | postoperative Radiotherapie                         |
| QMG              | quantitativer Myasthenia Gravis Score               |
| SBS              | State Behavioral Scale                              |
| SCIG             | subkutane Immunglobuline                            |
| SCCMS            | Slow-Channel-Syndrom                                |
| SCLC             | kleinzelliges Lungenkarzinom                        |
| SSRI             | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren      |
| TAMG             | Thymom-assoziierte MG                               |
| Thx              | Thymektomie   |
| TNM              | <i>Tumor-node metastasis</i> , Lymphknotenmetastase |

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| TPMT | Thiopurin-S-Methyltransferase     |
| UAW  | unerwünschte Arzneimittel-Wirkung |
| VC   | Vitalkapazität                    |
| VGCC | Voltage-gated calcium channel     |

## Literatur

1. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12):976-86.
2. Ultomiris approved in Europe for the treatment of adults with generalised myasthenia gravis [press release]. AstraZeneca 23.09.2022 2022.
3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):259-68.
4. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(6):511-22.
5. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2021;20(7):526-36.
6. EMA. Vyvgart. Efgartigimod Alpha Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [updated 28.09.2022; cited 2022 10.10.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart#authorisation-details-section>.
7. Howard JF, Jr., Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):582-92.
8. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*. 2010;10:46.
9. Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):815-9.
10. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016;54(3):413-21.
11. Westerberg E, Punga AR. Mortality rates and causes of death in Swedish Myasthenia Gravis patients. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2020;30(10):815-24.
12. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain Behav*. 2020;10(11):e01819.

13. Hemminki K, Li X, Sundquist K. Familial risks for diseases of myoneural junction and muscle in siblings based on hospitalizations and deaths in Sweden. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2006;9(4):573-9.
14. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, Faiz KW, Heldal AT, Maniaol AH, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2017;21(2):312-7.
15. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics*. 2013;132(4):e939-44.
16. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(11):2843-54.
17. Tuzun E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(9):904-11.
18. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(51):20783-8.
19. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2011;69(2):418-22.
20. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2012;259(3):427-35.
21. Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *Plos One*. 2014;9(3):e91816.
22. Marino M, Scuderi F, Samengo D, Saltelli G, Maiuri MT, Shen C, et al. Flow Cytofluorimetric Analysis of Anti-LRP4 (LDL Receptor-Related Protein 4) Autoantibodies in Italian Patients with Myasthenia Gravis. *Plos One*. 2015;10(8):e0135378.
23. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, Karagiorgou K, Tzartos JS, Mei L, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2017;264(6):1193-203.
24. Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, Juarez C, Martinez-Domeno A, Martinez-Ramirez S, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nature clinical practice Neurology*. 2007;3(7):405-10.
25. Hoffmann S, Harms L, Schuelke M, Ruckert JC, Goebel HH, Stenzel W, et al. Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis. *Acta neuropathologica*. 2020;139(6):1119-22.

26. Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:21-7.
27. Chuang WY, Strobel P, Bohlender-Willke AL, Rieckmann P, Nix W, Schalke B, et al. Late-onset myasthenia gravis - CTLA4(low) genotype association and low-for-age thymic output of naive T cells. *Journal of autoimmunity.* 2014;52:122-9.
28. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(9):875-84.
29. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M, et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta neurologica Scandinavica.* 2014;130(4):229-33.
30. Fan L, Ma S, Yang Y, Yan Z, Li J, Li Z. Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. *Neurol Res.* 2019;41(1):45-51.
31. Saka E, Topcuoglu MA, Akkaya B, Galati A, Onal MZ, Vincent A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology.* 2005;65(5):782-3; author reply - 3.
32. Aoki S, Nagashima K, Furuta M, Makioka K, Fujita Y, Saito K, et al. Anti-LRP4 Antibody-associated Myasthenia Gravis with a Rare Complication of Thymoma Successfully Treated by Thymectomy. *Internal medicine.* 2020;59(9):1219-22.
33. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* 4th Edition ed. Lyon: IARC Press; 2015.
34. Muller-Hermelink HK, Marx A. Towards a histogenetic classification of thymic epithelial tumours? *Histopathology.* 2000;36(5):466-9.
35. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disord.* 2006;16(7):459-67.
36. Oh SJ, Jeong D, Lee I, Alsharabati M. Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve.* 2019;59(5):544-8.
37. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *The Lancet Neurology.* 2022;21(2):176-88.
38. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity.* 2014;48-49:143-8.
39. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37(2):141-9.
40. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Froslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016;53(1):73-7.

41. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schonenberger S, Bosel J, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94(3):e299-e313.
42. Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1041-9.
43. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol*. 1997;244(2):112-8.
44. Cortes-Vicente E, Alvarez-Velasco R, Pla-Junca F, Rojas-Garcia R, Paradas C, Sevilla T, et al. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(2):122-31.
45. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2019;12:1756286419832242.
46. Stetefeld HR, Schroeter M. [Myasthenic Crisis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(5):301-7.
47. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55(1):16-23.
48. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;841:769-72.
49. Katzberg HD, Barnett C, Merckies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve*. 2014;49(5):661-5.
50. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;52(7):1487-9.
51. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1274:114-9.
52. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1015-22.
53. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve*. 2008;38(6):1553-62.
54. Burns TM, Conaway M, Sanders DB, Composite MG, Group M-QS. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 2010;74(18):1434-40.

55. Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2020;267(4):1004-11.
56. EMA. Soliris London: EMA; 2019 [updated 09.09.2021; cited 2021 01.11.2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>.
57. Schroeter M, Berger B, Blaes F, Hagenacker T, Jander S, Kaiser J, et al. A Sum Score to Define Therapy-Refractory Myasthenia Gravis: A German Consensus. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021;13:1179573521989151.
58. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscular disorders : NMD*. 1998;8(8):561-7.
59. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006;114(2):119-23.
60. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2009;39(4):423-31.
61. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010;17(7):893-902.
62. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014;21(5):687-93.
63. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(2):CD006986.
64. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
65. Tomschik M, Hilger E, Rath J, Mayer EM, Fahrner M, Cetin H, et al. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2020;95(10):e1426-e36.
66. Sieb JP, Kohler W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(9):781-4.
67. Urban PP, Jacobi C, Jander S. Therapiestandards und individualisierte Therapie bei der Myasthenia gravis. *Aktuel Neurol*. 2018;45(05):253-62.
68. Henze T, Janzen RWC, Schumm F, Melms A, Sieb JP, Kohler W, et al. Immunotherapy for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Part 2: Intravenous Immunoglobulins and Apheresis Techniques. *Aktuel Neurol*. 2010 b;37(10):518-23.

69. Lipka AF, Vrinten C, van Zwet EW, Schimmel KJ, Cornel MC, Kuijpers MR, et al. Ephedrine treatment for autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2017;27(3):259-65.
70. Anlar B, Varli K, Ozdirim E, Ertan M. 3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child neurology*. 1996;11(6):458-61.
71. Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R. 3,4-Diaminopyridine may improve myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Neurology*. 2016;86(11):1070-1.
72. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1997;62(2):156-62.
73. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2003;23(4):251-5.
74. Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *Journal of neurology*. 2009;256(8):1314-20.
75. Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA, Gerhold B, Heininger K. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Annals of neurology*. 1985;17(3):238-42.
76. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 1984;15(6):602-5.
77. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;681:539-51.
78. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC neurology*. 2011;11:97.
79. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. MYCOPHENOLATE MOFETIL IN AChR-ANTIBODY-POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS: OUTCOMES IN 102 PATIENTS. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):593-8.
80. Muscle Study G. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008;71(6):394-9.
81. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(9):970-7.
82. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Annals of neurology*. 1984;15(3):291-8.



83. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(2):CD002828.
84. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 1988;235(8):449-53.
85. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences*. 1997;150(1):59-62.
86. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(4):CD005224.
87. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *European neurology*. 1969;2(6):321-39.
88. Slesak G, Melms A, Gerneth Fea. Late-onset myasthenia gravis – follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. In: Richman DP, editor. *Myasthenia Gravis and Related Diseases: Disorders of the Neuromuscular Junction*. New York: Ann.N.Y. Acad. Sci.; 1998. p. 777–80.
89. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(11):1442-8.
90. Michels M, Hohlfeld R, Hartung HP, Heininger K, Besinger UA, Toyka KV. Myasthenia gravis: discontinuation of long-term azathioprine. *Annals of neurology*. 1988;24(6):798.
91. Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, Besinger U, Toyka KV. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 1988;38(2):258-61.
92. Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pajares JM, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(5):1262-9.
93. Wee JS, Marinaki A, Smith CH. Life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thiopurine methyltransferase activity. *BMJ*. 2011;342:d1417.
94. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55(3):448-50.
95. Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Bril V, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87(1):57-64.
96. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008;71(6):400-6.

97. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. *European neurology*. 2005;53(3):146-50.
98. Tada M, Shimohata T, Tada M, Oyake M, Igarashi S, Onodera O, et al. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences*. 2006;247(1):17-20.
99. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):111-4.
100. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Saida T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(3):448-50.
101. Nagaishi A, Yukitake M, Kuroda Y. Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus. *Internal medicine*. 2008;47(8):731-6.
102. Minami N, Fujiki N, Doi S, Shima K, Niino M, Kikuchi S, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;300(1-2):59-62.
103. Liu C, Gui M, Cao Y, Lin J, Li Y, Ji S, et al. Tacrolimus Improves Symptoms of Children With Myasthenia Gravis Refractory to Prednisone. *Pediatr Neurol*. 2017;77:42-7.
104. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Buera M, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology*. 2005;64(9):1641-3.
105. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132:254-63.
106. Zhou L, Liu W, Li W, Li H, Zhang X, Shang H, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2017;10(9):315-25.
107. (G-BA) GB. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung: Gemeinsamer Bundesausschusse; [updated 20.07.2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3031/2017-07-20\\_AM-RL-VI\\_Mycophenolat-Mofetil\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3031/2017-07-20_AM-RL-VI_Mycophenolat-Mofetil_BAnz.pdf).
108. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, Klooster R, Rojas-Garcia R, Suarez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78(3):189-93.

109. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:90-4.
110. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve.* 2018;58(3):452-5.
111. BeatMG: Phase II Trial of Rituximab In Myasthenia Gravis. NCT02110706 US National Library of Medicine; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02110706>.
112. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2021.
113. Dalakas MC. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(9):936-41.
114. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1105-1112.
115. Howard JF, Jr., Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;48(1):76-84.
116. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;60(1):14-24.
117. Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, Pawlitzki M, Regner-Nelke L, Huntemann N, et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2022.
118. Howard JF, Jr., Karam C, Yountz M, O'Brien FL, Mozaffar T, Group RS. Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1398-407.
119. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(27):734-7.
120. Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, et al. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):741.
121. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine.* 2022.

122. An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT): U.S. National Library of Medicine; [updated 31.08.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03669588>.
123. argenx. IV Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, PK, PD and Immunogenicity of ARGX-113 in Healthy Volunteers. NCT03457649 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03457649>.
124. argenx. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness.  
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02965573 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02965573>.
125. Brill V, Benatar M, Andersen H, Vissing J, Brock M, Greve B, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology*. 2021;96(6):e853-e65.
126. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):31-6.
127. Buzzard KA, Meyer NJ, Hardy TA, Riminton DS, Reddel SW. Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):204-10.
128. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132:305-14.
129. Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve*. 2006;33(3):433-5.
130. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, et al. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):652-8.
131. Hakansson I, Sandstedt A, Lundin F, Askmark H, Pirskanen R, Carlson K, et al. Successful autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory myasthenia gravis - a case report. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(1):90-3.
132. Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Ellrichmann G, Gold R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(10):339-41.
133. Kohler S, Marschenz S, Grittner U, Alexander T, Hiepe F, Meisel A. Bortezomib in antibody-mediated autoimmune diseases (TAVAB): study protocol for a unicentric, non-randomised, non-placebo controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024523.
134. Toyka KV, Müllges W. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton-myasthenic-syndrome. In: al. HWe, editor. *Neuro Critical Care*. Berlin1994. p. 807–15.

135. Schroeter M, Thayssen GK, J. Myasthenie – Exazerbation und Krise. *Aktuel Neurol.* 2018;45(4):271-7.
136. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2008(1):CD002277.
137. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2011;76(23):2017-23.
138. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981;1(8232):1228-31.
139. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996;47(3):678-83.
140. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Archives of neurology.* 2005;62(11):1689-93.
141. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68(11):837-41.
142. Stangel M, Gold R. [Administration of intravenous immunoglobulins in neurology. An evidence-based consensus: update 2010]. *Der Nervenarzt.* 2011;82(4):415-6, 8, 20 passim.
143. Eienbroker C, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, et al. Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve.* 2014;50(6):999-1004.
144. Howard JF, Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology.* 1998;51(6 Suppl 5):S30-6.
145. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):551-5.
146. Karelis G, Balasa R, De Bleecker JL, Stuchevskaya T, Villa A, Van Damme P, et al. A Phase 3 Multicenter, Prospective, Open-Label Efficacy and Safety Study of Immune Globulin (Human) 10% Caprylate/Chromatography Purified in Patients with Myasthenia Gravis Exacerbations. *European neurology.* 2019;81(5-6):223-30.
147. Newsom-Davis J, Vincent A, Wilson SG, Ward CD, Pinching AJ, Hawkey C. [Plasmapheresis for myasthenia gravis]. *The New England journal of medicine.* 1978;298(8):456-7.
148. Heininger K, Hendricks M, Toyka KV. Myasthenia-Gravis - a New Semiselective Procedure to Remove Acetylcholine-Receptor-Autoantibodies from Plasma. *Plasma Ther Transfus.* 1985;6(4):771-5.
149. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2002(4):CD002275.

150. Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2000;247(7):510-3.
151. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, Kornblum C, Schmidt S, Vetter H, et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Organs*. 2006;30(8):597-605.
152. Kohler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *Journal of clinical apheresis*. 2011;26(6):347-55.
153. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology*. 1995;45(2):338-44.
154. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2004;55(4):580-4.
155. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132:76-83.
156. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve*. 2006;34(1):111-5.
157. Topakian R, Zimprich F, Iglseder S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *Journal of neurology*. 2019;266(3):699-706.
158. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 2005;64(3):536-8.
159. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of neurology*. 2005;57(3):444-8.
160. Lee I, Kuo HC, Aban IB, Cutter GR, McPherson T, Kaminski HJ, et al. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial. *Neurology*. 2020;95(6):e755-e66.
161. Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C, Valciu C, Campeanu A, Herlea V, et al. Ten-year results of thoracoscopic unilateral extended thymectomy performed in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Surg*. 2011;254(5):761-5; discussion 5-6.
162. Zielinski M, Hauer L, Kuzdzal J, Sosnicki W, Harazda M, Pankowski J, et al. Technique of the transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic maximal thymectomy. *J Minim Access Surg*. 2007;3(4):168-72.

163. Ismail M, Swierzy M, Ruckert JC. State of the art of robotic thymectomy. *World J Surg.* 2013;37(12):2740-6.
164. Marulli G, Schiavon M, Perissinotto E, Bugana A, Di Chiara F, Rebusso A, et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2013;145(3):730-5; discussion 5-6.
165. Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2016;9(4):285-94.
166. Brenna G, Antozzi C, Montomoli C, Baggi F, Mantegazza R, Group I-M. A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis. *Neurology.* 2017;89(2):189-95.
167. Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1563-7.
168. Li F, Takahashi R, Bauer G, Yousef MS, Hotter B, Swierzy M, et al. Results of Robotic Thymectomy Performed in Myasthenia Gravis Patients Older Than 60 Years at Onset. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):912-9.
169. Zhu K, Li J, Huang X, Xu W, Liu W, Chen J, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1753-60.
170. Li F, Li Z, Takahashi R, Ioannis A, Ismail M, Meisel A, et al. Robotic-Extended Rethymectomy for Refractory Myasthenia Gravis: A Case Series. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(3):593-602.
171. Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, Burns TM, Barnett C, Silvestri NJ, et al. Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;59(4):404-10.
172. Li F, Li Z, Chen Y, Bauer G, Uluk D, Elsner A, et al. Thymectomy in ocular myasthenia gravis before generalization results in a higher remission rate. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2020;57(3):478-87.
173. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):327-34.
174. Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *Journal of thoracic*

- oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(5):596-611.
175. Marx A, Muller-Hermelink HK. From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. The Second Conference on Biological and Clinical Aspects of Thymic Epithelial Tumors and related recent developments. Pathology, research and practice. 1999;195(8):515-33.
  176. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. Cancer. 2002;94(3):624-32.
  177. Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. Classification and staging of thymoma. J Thorac Dis. 2020;12(12):7607-12.
  178. Ried M, Marx A, Gotz A, Hamer O, Schalke B, Hofmann HS. State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;49(6):1545-52.
  179. Ruffini E, Falcoz PE, Guerrero F, Filosso PL, Thomas P, Novoa N, et al. The European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) thymic database. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 29):S3516-S20.
  180. Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. [Extended Resection of Locally Advanced Thymic Tumours in Stage III]. Zentralblatt fur Chirurgie. 2020.
  181. Moser B, Fadel E, Fabre D, Keshavjee S, de Perrot M, Thomas P, et al. Surgical therapy of thymic tumours with pleural involvement: an ESTS Thymic Working Group Project. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017;52(2):346-55.
  182. Hwang Y, Park IK, Park S, Kim ER, Kang CH, Kim YT. Lymph Node Dissection in Thymic Malignancies: Implication of the ITMIG Lymph Node Map, TNM Stage Classification, and Recommendations. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):108-14.
  183. Kurup A, Loehrer PJ, Sr. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. Clinical lung cancer. 2004;6(1):28-32.
  184. Loehrer PJ, Sr., Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS, Eastern Cooperative Oncology Group Phase IIT. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(2):293-9.
  185. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.
  186. Park KA, Oh SY. Treatment for diplopia in patients with myasthenia gravis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(3):895-901.



187. Gilhus NE. Physical training and exercise in myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2021;31(3):169-73.
188. Munot P, Robb SA, Niks EH, Palace J, group Ews. 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2020;30(3):254-64.
189. Ashfaq A, Bernes SM, Weidler EM, Notrica DM. Outcomes of thoracoscopic thymectomy in patients with juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg*. 2016;51(7):1078-83.
190. Della Marina A, Kolbel H, Mullers M, Kaiser O, Ismail M, Swierzy M, et al. Outcome after Robotic-Assisted Thymectomy in Children and Adolescents with Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Juvenile Myasthenia Gravis. *Neuropediatrics*. 2017;48(4):315-22.
191. Kim AG, Upah SA, Brandsema JF, Yum SW, Blinman TA. Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Pediatric surgery international*. 2019;35(5):603-10.
192. Ng WC, Hartley L. Effectiveness of thymectomy in juvenile myasthenia gravis and clinical characteristics associated with better outcomes. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2021;31(11):1113-23.
193. Wang H, Su Z, Luo C, Li Y, Feng H, Fang W, et al. The effect of steroid treatment and thymectomy on bone age and height development in juvenile myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2013;34(12):2173-80.
194. Molimard A, Gitiaux C, Barnerias C, Audic F, Isapof A, Walther-Louvier U, et al. Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis: The French Experience. *Neurology*. 2022.
195. Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, Gitiaux C, Boulay C, Chabrol B. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):603-9.
196. Zingariello CD, Elder ME, Kang PB. Rituximab as Adjunct Maintenance Therapy for Refractory Juvenile Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol*. 2020;111:40-3.
197. A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG): U.S. national Library of Medicine; [updated 19.08.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759366>.
198. Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, et al. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 62. 2019. p. 494-515.
199. BAG. Schweizerischer Impfplan 2020. Stand: Januar 2020. 2020.
200. Barwick Eidex R, Yellow Fever Vaccine Safety Working G. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet*. 2004;364(9438):936.

201. Seligman SJ. Yellow fever virus vaccine-associated deaths in young women. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1891-3.
202. Muppidi S, Guptill JT, Jacob S, Li Y, Farrugia ME, Guidon AC, et al. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *The Lancet Neurology.* 2020;19(12):970-1.
203. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e419-e26.
204. Klehmet J, Ohlraun SM, A. . Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Aktuel Neurol.* 2014;41(08):447-53.
205. Braga AC, Pinto C, Santos E, Braga J. Myasthenia gravis in pregnancy: Experience of a portuguese center. *Muscle Nerve.* 2016;54(4):715-20.
206. Ducci RD, Lorenzoni PJ, Kay CS, Werneck LC, Scola RH. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(4):352-7.
207. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2014;85(5):538-43.
208. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(1):21-5.
209. Gveric-Ahmetasevic S, Colic A, Elvedji-Gasparovic V, Gveric T, Vukelic V. Can neonatal myasthenia gravis be predicted? *J Perinat Med.* 2008;36(6):503-6.
210. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):15-22.
211. Levy RA, de Jesus GR, de Jesus NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):955-63.
212. Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(5):536-40.
213. Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. [Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy]. *Nervenarzt.* 2010;81(8):956-62.
214. Gilhus NE, Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur J Neurol.* 2018;25(12):1402-9.
215. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999;52(3):447-52.
216. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(1):17-22.

217. Sungur Z, Senturk M. Anaesthesia for thymectomy in adult and juvenile myasthenic patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):14-9.
218. Jamal BT, Herb K. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: prevention, recognition, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(5):612-5.
219. Yellott E, Badeaux J, Martin J, Schiavo JH. Effectiveness of sugammadex versus neostigmine on restoration of neuromuscular function in surgical patients with myasthenia gravis undergoing rocuronium-induced neuromuscular blockade: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(10):1922-8.
220. Liu CN, Soms CJ. Telithromycin blocks neuromuscular transmission and inhibits nAChR currents in vitro. *Toxicol Lett.* 2010;194(3):66-9.
221. Perrot X, Bernard N, Vial C, Antoine JC, Laurent H, Vial T, et al. Myasthenia gravis exacerbation or unmasking associated with telithromycin treatment. *Neurology.* 2006;67(12):2256-8.
222. Jennett AM, Bali D, Jasti P, Shah B, Browning LA. Telithromycin and myasthenic crisis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006;43(12):1621-2.
223. Absher JR, Bale JF, Jr. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *The Journal of pediatrics.* 1991;119(1 Pt 1):155-6.
224. May EF, Calvert PC. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *Annals of neurology.* 1990;28(4):577-9.
225. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf.* 2011;34(10):839-47.
226. Sieb JP. Fluoroquinolone antibiotics block neuromuscular transmission. *Neurology.* 1998;50(3):804-7.
227. de Canecaude C, Gazagne C, Paraire M, Durrieu G. Tobramycine eye drops and ocular myasthenia gravis reactivation: A case report. *Therapie.* 2020.
228. Pichler M, Wang Z, Grabner-Weiss C, Reimer D, Hering S, Grabner M, et al. Block of P/Q-type calcium channels by therapeutic concentrations of aminoglycoside antibiotics. *Biochemistry.* 1996;35(46):14659-64.
229. Sieb JP, Milone M, Engel AG. Effects of the quinoline derivatives quinine, quinidine, and chloroquine on neuromuscular transmission. *Brain research.* 1996;712(2):179-89.
230. Timmermans G, Depierreux F, Wang F, Hansen I, Maquet P. Cosmetic Injection of Botulinum Toxin Unmasking Subclinical Myasthenia Gravis: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Neurol.* 2019;11(2):244-51.

231. Lau KH, Kumar A, Yang IH, Nowak RJ. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve*. 2016;54(1):157-61.
232. Cooper DS, Meriggioli MN, Bonomi PD, Malik R. Severe Exacerbation of Myasthenia Gravis Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(2):169-73.
233. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128-36.
234. Loochtan AI, Nickolich MS, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):307-8.
235. Werner JM, Schweinsberg V, Schroeter M, von Reutern B, Malter MP, Schlaak M, et al. Successful Treatment of Myasthenia Gravis Following PD-1/CTLA-4 Combination Checkpoint Blockade in a Patient With Metastatic Melanoma. *Front Oncol*. 2019;9:84.
236. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol*. 2012;250(1-2):94-8.
237. Komal Kumar RN, Patil SA, Taly AB, Nirmala M, Sinha S, Arunodaya GR. Effect of D-penicillamine on neuromuscular junction in patients with Wilson disease. *Neurology*. 2004;63(5):935-6.
238. Dudel J, Birnberger KL, Toyka KV, Schlegel C, Besinger U. Effects of myasthenic immunoglobulins and of prednisolone on spontaneous miniature end-plate potentials in mouse diaphragms. *Experimental neurology*. 1979;66(2):365-80.
239. Matell G, Bjelak S, Jonkers I, Pirskanen R, Van Vliet J, Swerup C. Calcium channel and beta-receptor antagonists and agonists in MG. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;841:785-8.
240. Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Muscle Nerve*. 2019;60(4):382-6.
241. Frank JH, Cooper GW, Black WC, Phillips LH, 2nd. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurology*. 1987;37(8):1400-2.
242. Rath J, Mauritz M, Zulehner G, Hilger E, Cetin H, Kasprian G, et al. Iodinated contrast agents in patients with myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *Journal of neurology*. 2017;264(6):1209-17.
243. Della Marina A, Wibbeler E, Abicht A, Kolbel H, Lochmuller H, Roos A, et al. Long Term Follow-Up on Pediatric Cases With Congenital Myasthenic Syndromes-A Retrospective Single Centre Cohort Study. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:560860.
244. Durmus H, Shen XM, Serdaroglu-Oflazer P, Kara B, Parman-Gulsen Y, Ozdemir C, et al. Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(4):315-22.

245. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Current neurology and neuroscience reports*. 2018;18(8):46.
246. Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):184-93.
247. Shieh PB, Oh SJ. Congenital Myasthenic Syndromes. *Neurol Clin*. 2018;36(2):367-78.
248. Thompson R, Abicht A, Beeson D, Engel AG, Eymard B, Maxime E, et al. A nomenclature and classification for the congenital myasthenic syndromes: preparing for FAIR data in the genomic era. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):211.
249. Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Current opinion in neurology*. 2019;32(5):696-703.
250. Wunderlich G, Abicht A, Brunn A, Daimaguler HS, Schroeter M, Fink GR, et al. [Congenital myasthenic syndromes in adulthood : Challenging, rare but treatable]. *Der Nervenarzt*. 2019;90(2):148-59.
251. Farmakidis C, Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Congenital Myasthenic Syndromes : a Clinical and Treatment Approach. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(9):36.
252. Schara U, Lochmuller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2008;5(4):542-7.
253. Abicht A, Muller JM, Lochmuller H. Congenital Myasthenic Syndromes - Gene Reviews Seattle (WA): University of Washington; 2017 [updated 14.07.2016]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>.
254. Kao JC, Milone M, Selcen D, Shen XM, Engel AG, Liewluck T. Congenital myasthenic syndromes in adult neurology clinic: A long road to diagnosis and therapy. *Neurology*. 2018;91(19):e1770-e7.
255. Maggi L, Bernasconi P, D'Amico A, Brugnani R, Fiorillo C, Garibaldi M, et al. Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. *Neurol Sci*. 2019;40(3):457-68.
256. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995;58(1):85-7.
257. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain*. 1988;111 ( Pt 3):577-96.
258. Hajjar M, Markowitz J, Darras BT, Kissel JT, Srinivasan J, Jones HR. Lambert-Eaton syndrome, an unrecognized treatable pediatric neuromuscular disorder: three patients and literature review. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):11-7.

259. Roberts A, Perera S, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits  $45\text{Ca}^{2+}$  flux in a human small cell carcinoma line. *Nature*. 1985;317(6039):737-9.
260. Nakatani Y, Tanaka N, Enami T, Minami S, Okazaki T, Komuta K. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Nivolumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer. *Case Rep Neurol*. 2018;10(3):346-52.
261. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4276-81.
262. Sanders DB, Cao L, Massey JM, Juel VC, Hobson-Webb L, Guptill JT. Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol*. 2014;125(6):1274-7.
263. Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2008;37(5):572-5.
264. Oh SJ, Hatanaka Y, Claussen GC, Sher E. Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2007;35(2):178-83.
265. Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:129-34.
266. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(7):902-8.
267. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Gure AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2008;70(12):924-8.
268. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, Sabater L, Graus F, Hegeman IM, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4260-7.
269. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18(1):19-e3.
270. Kohler S, Meisel A. Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom: ein Überblick. *Aktuel Neurol*. 2018;45(04):298-304.
271. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1989;321(23):1567-71.

272. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2000;54(3):603-7.
273. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve*. 2009;40(5):795-800.
274. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;86(1):44-8.
275. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(2):CD003279.
276. Shieh P, Sharma K, Kohrman B, Oh SJ. Amifampridine Phosphate (Firdapse) Is Effective in a Confirmatory Phase 3 Clinical Trial in LEMS. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2019;20(3):111-9.
277. Lundh H, Nilsson O, Rosén I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology*. 1984;34:1324-30.
278. Streib EW, Rothner AD. Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. *Annals of neurology*. 1981;10(5):448-53.
279. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1984;34(4):480-5.
280. Lipka AF, Bolding MI, van Zwet EW, Schreurs MWJ, Kuks JBM, Tallaksen CM, et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2020;94(5):e511-e20.
281. Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, Lang B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2017;88(14):1334-9.
282. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology*. 1990;40(10):1552-6.
283. Dalakas MC, Spaeth PJ. The importance of FcRn in neuro-immunotherapies: From IgG catabolism, FCGRT gene polymorphisms, IVIg dosing and efficiency to specific FcRn inhibitors. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2021;14:1756286421997381.
284. Nagane Y, Murai H, Imai T, Yamamoto D, Tsuda E, Minami N, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013278.
285. Jeong A, Min JH, Kang YK, Kim J, Choi M, Seok JM, et al. Factors associated with quality of life of people with Myasthenia Gravis. *Plos One*. 2018;13(11):e0206754.

## Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

|                                   | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)  | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit  | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz              |
|-----------------------------------|----------------------------------|--|--|---|--|--|--|---|
| Priv.-Doz. Dr. med. Angela Abicht | Nein                             | PTC Therapeutics   | Nein   | Nein                                    | Nein   | Nein   | Mitglied der Leitlinienkommission der Gesellschaft für Humangenetik (DGfH)<br>Mitglied im Berufsverband Humangenetik (BVDH)<br>Mitglied im Deutschen Ärztinnenbund<br>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)   | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt   |
| Prof. Dr. med. Andrew Chan        | Merck<br>Sanofi-Genzyme          | Alcimed,<br>Alexion,<br>Biogen,<br>Brilston Myers Squibb,<br>Celgene,<br>Hoffman-LaRoche,<br>Genilac,<br>Janssen,<br>Merck,<br>Novartis,<br>Roche,<br>Sanofi-Genzyme<br>Teva | Advisis<br>Almirall,<br>Biogen,<br>Bristol-Myers-Squibb,<br>Celgene,<br>DIU Dresden,<br>Essener<br>Neurologie-forum,<br>F. Hoffmann-La Roche,<br>Meditech, | Nein                                    | Biogen<br>Genzyme                                    | Nein   | Wissenschaftlicher Beirat und Vorstandsmitglied der Schweizerischen Multiple-Sklerose-Gesellschaft<br>Stiftungsrat der Berner Klinik Montana<br>Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Multiple-Sklerose-Gesellschaft (DMSG)<br>Gründungs- und Vorstandsmitglied PARADIG MS | Pharmakotherapie<br>Moderat<br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion nicht stimmberechtigt |



|                                     | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit   | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz                              |
|-------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|--|--|--|---|
|                                     |                                  |   | Merck<br>Novartis,<br>Roche,<br>SafelD<br>Sanofi-Aventis,<br>Swiss<br>Professional<br>Media |   |  |  | Mitglied im Editorial Board des Journals <i>Clin Transl Neuroscience</i><br><br>Mitglied im Editorial Board des <i>J Int Med Res</i><br><br>Mitglied im Editorial Board des <i>Eur J Neurol</i>  |   |
| Dr. med. Adela Della Marina         | keine                            | Nutricia, Deutsche Myasthenie-Gesellschaft                    | Nutricia, Santhera  | Nein                                    | Alexion<br>Argenx                                    | Nein   | Mitglied in der Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ)<br><br>Mitglied in der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)<br><br>Mitglied in der Gesellschaft für Epileptologie<br><br>Mitglied in der European Paediatric Neurology Society (EPNS) | Pharmakotherapie<br><br>Moderat<br><br>Überall diskussionsberechtigt, zum Einsatz von Eculizumab bei MG nicht stimmberechtigt |
| Univ.-Prof. Dr. med. Tim Hagenacker | Biogen<br>Roche                  | Argenx<br>Alexion,<br>Biogen,<br>Sanofi-Genzyme               | Alexion,<br>Argenx<br>Biogen,<br>Phizer<br>Roche  | Nein                                    | Biogen,<br>Roche,<br>Sanofi-Genzyme                  | Nein   | Mitglied in der DGN<br><br>Mitglied im Ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft (DMG)<br><br>Mitglied in der DGM  | Pharmakotherapie<br><br>Moderat<br><br>Überall diskussionsberechtigt, zum Einsatz von Eculizumab bei MG nicht stimmberechtigt |
| Prof. Dr. med. Khosro Hekmat        | Nein                             | Nein  | Nein  | Nein                                    | Nein   | Nein   | Nein   | Keine<br><br>Nicht relevant<br><br>Überall diskussions- un  |

|                                     | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit  | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft                                       | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien  | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                            | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz   |
|-------------------------------------|---|---|---|--|---|--|---|--|
|                                     |   |   |   |  |   |  |   | stimmberechtigt  |
| Dr. med. Sarah Hoffmann, M. Sc.     | Adept Field Solutions<br>Sohn Consultants<br>Atheneum Partners<br>Guidepoint Global LLC | Alexion   | Alexion Streamedup!                         | Springer Medizin-Verlag<br>Face to face GmbH<br>Thieme-Verlag<br>Newslettter | Nachwuchskommis-sion der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Rahel-Hirsch-Habilitationsstipen-dium)<br>Argenx | Nein   |   | Pharmakotherapie<br>Moderat<br>Überall diskussionsberechtigt, zum Einsatz von Eculizumab bei MG nicht stimmberechtigt                            |
| Prof. Dr. med. Hans-Stephan-Hofmann | Nein  | Nein  | Nein  | Nein   | Nein  | Nein   | Mitglied im Ärztlichen Beirat der DMG           | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- un-stimmberechtigt   |
| Prof. Dr. med. Sebastian Jander     | Alexion, Argenx   | Nein  | Alexion                                     | Nein   | Moderna, UCB  | Nein   | Mitglied der DGN                                | Pharmakotherapie<br>Gering bis moderat<br>Überall diskussionsberechtigt, zum Einsatz von Präparaten von Alexion und Argenx nicht stimmberechtigt |
| Prof. Dr. med. Alexander Marx       | Nein  | Nein  | Nein  | Springer-Verlang, World Health Organization                                  | Nein  | Nein   | Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der DMG | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und  |

|                                     | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit   | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit   | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft        | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien  | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------------|--|---|---|--|---|--|---|--|
|                                     |  |   |   | (WHO)  |   |  |   | stimmberechtigt  |
| Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel | Adivo, Alexion, Argenx, Bayer, DMG /Bundesinstitut für Qualität und Patientensicherheit (BQS), Janssen, UCB, Vitaccess | Argenx  | Alexion, Argenx Bristol-Myers-Squibb, Boehringer, Dierks Company Consulting Grifolis, Hormosan, Nutricia, Pfizer, RG Gesellschaft für Information, Uniklinik Essen/Süß GmbH, Uniklinik Jena | ABW Wissenschaftsverlag, DGN, Elsevier, Thieme | Alexion, Argenx Bard Medical, BMBF, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) DMG, Einstein-Stiftung, Leducq-Foundation, Octapharma, Pentracor, | Nein   | Mitglied der DGN<br>1. Sprecher im Ärztlichen Beirat (ÄB) der DMG<br>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin e.V. (DGNI)<br>Mitglied der European Stroke Organization (ESO) | Pharmakotherapie<br>Moderat<br>Überall diskussionsberechtigt, nicht stimmberechtigt              |
| Prof. Dr. med. Arthur Melms         | UCB  | Merck, Novartis, Roche  | Bezirks-Ärztchammer Nord-Württemberg  | Thieme-Verlag                                  | keine   | keine  | Mitglied der DGN-Kommission Motoneuron und Neuromuskuläre Erkrankungen,<br>Mitglied der DMG,<br>Mitglied der DGM,<br>Mitglied der Myasthenia gravis   | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt                              |

|                                       | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit  | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft                           | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz              |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|--|--|--|---|
|                                       |                                   |   |   |   |  |  | Foundation of America (MGFA),  |   |
| Priv.-Doz. Dr. med. Nico Melzer       | UCB                               | Alexion, UCB  | Fresenius, Alexion                          | Nein  | Diamed, Fresenius, Novartis                          | Nein   | Mitglied der DGN<br>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie  | Pharmakotherapie<br>Moderat<br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion nicht stimmberechtigt |
| Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber | Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) | Novartis Gene Therapy, PTC, Roche, Sanofi,                    | Biogen, Novartis Gene Therapy, PTC, Roche   | Nein  | PTC  | Nein   | Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der DGM,<br>Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Glykogenose e.V.<br>Mitglied der European Pediatric Neurological Society | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt   |
| Priv.-Doz. Dr. med. Marc Pawlitzki    | keine                             | Nein  | Nein  | DNP, Info Neurologie und Psychiatrie, Neurodiem, Neurotransmitter | DMSG, Novartis, Universität Münster                  | keine  | Mitglied der DMG   | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt   |
| Hans Rohn                             | Nein                              | Nein  | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   |  | Keine<br>Nicht relevant   |

|                                      | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                          | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft                                     | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|---|---|--|--|--|--|
|                                      |                                  |  |   |   |  |  |  | Überall diskussions- und stimmberechtigt   |
| Prof. Dr. med. Jens-Carsten Rückert  | Intuitive Surgical               | DMG  | keine                                       | keine   | keine  | keine  | keine  | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt                              |
| Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt | keine                            | Avexis, Biogen, Dynacure, Novartis, PTC Therapeutics, Roche, Sanofi, Santhera, Sorepto | Biogen, Santhera                            | Kohlhammer -Verlag, Schmidt-Römhild-Verlag, Springer-Verlag, Thieme-Verlag, | keine  | keine  | Präsidentin des German Brain Council (GBC)<br>Präsidentin der Gesellschaft für Neuropädiatrie (bis 11/2021),<br>Vertreterin des GBC in der Gesellschaft für Neuropädiatrie (ab 11/2021),<br>Mitglied im wiss. Beirat der DMG<br>Mitglied im Myositis-Netz<br>Mitglied im Europäischen Netzwerk TREAT-NMD<br>Co-Sprecherin der Neuromuscular Junction Group im Europäischen Netzwerk für Neuromuskuläre Erkrankungen (ERN NEURO-NMD)<br>Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Pharmaindustrie | Therapie relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt                                    |

|  | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                     | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit  | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft                     | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien  | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz                           |
|--|----------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|
| Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold | Alexion<br>Lupin                 | Alexion<br>Argenx'<br>Immunovant<br>Lupin<br>Roche<br>Sanofi-Genzyme<br>UCB       | Alexion<br>Amicus<br>Therapeuticus<br>Argenx<br>Hormosan,<br>Lupin<br>Sanofi-Genzyme | Elsevier-Verlag,<br>Kohlhammer<br>-Verlag,<br>Thieme-Verlag | keine   | keine  | Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN)<br><br>Mitglied der DGN   | Therapie relevant<br><br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion und Argenx nicht stimmberechtigt         |
| Prof. Dr. med. Benedikt Schoser          | keine                            | Amicus,<br>Argenx,<br>Dynacure<br>Astellas,<br>Lupin/Hormosana<br>Sanofi-Genzyme, | Alexion,<br>Kedrion,   | keine   | Amicus,<br>Merck,<br>Sanofi   | keine  | Mitglied der DGN<br><br>Mitglied der European Academy of Neurology  | Pharmakotherapie relevant<br><br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion und Argenx nicht stimmberechtigt |
| Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Schreiner    | Alexion                          | Alexion   | Alexion<br>Roche   | vielegesundh<br>eit.at                                      | Schweizerische Gesellschaft für die Erforschung der Muskelkrankheiten<br><br>Betty&David Koetser Foundation<br><br>Olga-Myanfish-Stiftung | keine  | Mitglied der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie<br><br>Mitglied der Schweizerischen Ärztevereinigung (FMH),<br><br>Mitglied der Zürcher Neurologengesellschaft | Pharmakotherapie relevant<br><br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion und Argenx nicht stimmberechtigt |
| Prof. Dr. med. Michael                   | Gilead                           | Alexion,<br>Argenx,   | Argenx,<br>Bayer ,<br>Biogen,  | Efran MS  | Deutsche Forschungsgemeins  | keine  | stv. Vorsitzender im Ärztlichen Beirat (ÄB) der DMG   | Pharmakotherapie relevant  |

|                                 | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit  | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)          | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit   | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft                            | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz                       |
|---------------------------------|---|--|---|--|--|--|--|--|
| Schroeter                       |   | Roche  | Datamed, Grifols, Merck, Roche Sanofi-Aventis   |  | chaft  |  | Mitglied im ÄB der DMSG<br>Mitglied der DGN  | Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion und Argenx nicht stimmberechtigt                              |
| Dr. hum. biol. Bettina Schubert | keine   | keine  | keine   | keine  | keine  | keine  | Fachbeirätin Vorstand DHS – Deutsche Hirnstiftung/ DGN Berlin<br>Mitglied Ärztlicher Beirat/ iMZ-Koordinatorin DMG   | Keine<br>Nicht relevant<br>Überall diskussions- und stimmberechtigt  |
| Prof. Dr. med. Jörn-Peter Sieb  | Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen, Schlichtungsstelle der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern | Alexion, Genzyme, Hormosan<br>Bayer, Bial, Genzyme, Hormosan, Novartis | Asklepios-Klinik Schwedt, Berufsverband Deutscher Nervenärzte – Landesverband MV, DGN, Daichii Sankyo, Katholisches Krankenhaus Koblenz-Montabaur, Klinikum Dortmund, Sanofi-Genzyme, | Elsevier-Verlag, Kohlhammer-Verlag, Uni-Med-Verlag, Thieme-Verlag, | keine  | keine  | Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie<br>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für neurowissenschaftliche Begutachtung,<br>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie,<br>Mitglied der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft,<br>Mitglied der Deutschen RLS-Vereinigung,<br>Mitglied der Deutschen MS-Gesellschaft, LV Mecklenburg-Vorpommern<br>Mitglied der Gesellschaft für Nervenheilkunde des Landes | Pharmakotherapie relevant<br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion und Argenx nicht stimmberechtigt |

|                                     | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit   | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)   | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit  | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien  | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz  |
|-------------------------------------|--|---|--|---|---|--|---|---|
|                                     |  |   |  |   |   |  | Mecklenburg-Vorpommern<br>Mitglied des Mayo Alumni German Speaking Chapter  |   |
| Univ.-Prof. Dr. med. Martin Stangel | Biogen, CSL Behring, Grifols, IGES-Institut, Medical Education Corpus, Merck Serono Pathway Healthcare Shire/Takeda, Shire | Bayer, Biogen, Celgene, Janssen, MedDay Pharma, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Akademie f. Infektionsmedizin, | Conventus, Cortex, CSL Behring, Diakovere, Florian Schmitz Communicatio ns, KH Barmherzige Brüder (MG), KH Maria Hilf, Klinikum Emden, Klinikum STade, Klinikum Leer, Klinikum Herford, Klinikum St. Elisabeth Damme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, | CSL Behring, Springer-Verlag            | Actelion, Biogen, CSL Behring, Merck-Serono, Novartis, PPD/TEVA Sanofi-Aventis, Sanofi-Genzyme, | keine  | Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)<br>Mitglied der Deutschen Multiple-Sklerose-Gesellschaft (DMSG)<br>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN)<br>Mitglied des Myelin-Netzwerks e.V. | Pharmakotherapie<br>Gering<br>Überall diskussions- und formulierungsberechtigt, die Frage nach der Stimmberechtigung stellte sich nicht, da Prof. Stangel zum Zeitpunkt der Abstimmung nicht mehr Mitglied im Autorengremium war. |



|   | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit                                      | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)  | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit   | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft                                   | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien   | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|--|---|---|--|--|---|--|
|   |   |  | Takeda, TEVA, Zemodi  |   |  |  |   |  |
| Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Wiendl | Biogen, Immunic, Immunovant, LTS, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, UCB | Alexion, Argenx, Diaplan, Janssen, Bristol-Myers-Squibb, Genzyme, Idorsia, Merck, Novartis, PSI, Roche | Abbvie, Alexion, Biogen, Biologix, Cemcat, European Alliance of Neuromuscular Disorders, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Merck, Meinhardt, Nexgen, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Springer Medizin GmbH | Hogrefe-Verlag, Kohlhammer-Verlag, Springer-Medizin-Verlag, Thieme-Verlag | Alexion, Amicus, Biogen, CSL Behring, DFG, DMG, EU, F. Hoffmann-LaRoche, Genzyme, Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, Merck, Novartis, Roche, UCB | keine  | Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft<br>Mitglied der DGN<br>Mitglied des Bunds Deutscher Neurologen (BDN)<br>Mitglied des Fachkollegiums Neurowissenschaft der DFG | Pharmakotherapie relevant<br>Überall diskussionsberechtigt, nicht stimmberechtigt                |
| Ao.Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Fritz           | keine   | Janssen  | AOP, Biogen, Biotest, CSL Behring, ESAI,  | keine   | Alexion, Argenx  | keine  | Mitglied der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie,  | Pharmakotherapie relevant<br>Überall diskussionsberechtigt, zu Präparaten von Alexion und        |

|          | Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------|----------------------------------|---|---|---|--|--|----------------------|--|
| Zimprich |                                  |   | Novartis,<br>Pfizer<br>Sanofi-Aventis       |   |  |  |                      | Argenx nicht stimmberechtigt   |

<sup>1</sup> In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

<sup>2</sup> Alternativ kann auch nur ein „Ja“ eingetragen werden und auf die Nennung der Unternehmen verzichtet werden

# Impressum

© 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Matthias Klein  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann (DGN-Präsident)  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

**Versionsnummer:** 6.1  
**Erstveröffentlichung:** 10/2003  
**Überarbeitung von:** 11/2022  
**Nächste Überprüfung geplant:** 11/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online