Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie zur Zeit überarbeitet

AWMF-Registernummer: 030/087

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

DGN
Deutsche Gesellschaft
für Neurologie

20.03.2018: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.08.2019

Version

Vollständig überarbeitet: September 2014
Online auf www.dgn.org seit: 4. Februar 2015
Gültig bis: 21. August 2018
Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur
lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

Korrespondenz

heinz.wiendl@ukmuenster.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.de

Hinweis

Die Tabelle 2 auf Seite 9 wurde inhaltlich korrigiert. (Stand: März 2017)

Das Therapie-Schema (Abb.1) auf Seite 25 ist modifiziert worden. Zudem ist im Abschnitt „Monoklonale Antikörper“ auf Seite 34 der Hinweis auf die Erfahrung mit immunselektiv wirksamen Antikörpern ergänzt worden. (Stand: Juni 2015)

Was gibt es Neues?

- Aktuelle Cochrane-Reviews bzw. Cochrane-Reports befassen sich bei der Myasthenia gravis (MG) mit dem Einsatz von Cholinesterase-Hemmern (Mehndiratta, Pandey et al. 2011), Kortikosteroiden (Schneider-Gold, Gajdos et al. 2005), Immunsuppressiva (Hart, Sathasivam et al. 2007), Plasmaaustausch (Gajdos, Chevret et al. 2002), hochdosierten Immungobulinen (Gajdos, Chevret et al. 2008) und Thymektomie (Cea, Benatar et al. 2013) und heben die geringe Zahl randomisierter Studien hervor. Gleiches gilt für die Therapie des Lambert-Eaton Myasthenen Syndroms (LEMS; (Keogh, Sedehizadeh et al. 2011)).
- Azathioprin (AZA) bleibt das einzig zugelassene nicht-steroidale Immunsuppressivum für die Myasthenia gravis.
- Mycophenolatmofetil (MMF) zeigte trotz mehrerer positiver offener Studien in 2 randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudien über 6 bzw. 9 Monate keinen steroidsparenden Effekt (Muscle Study 2008; Sanders, Hart et al. 2008), wogegen die unkontrollierte retrospektive Auswertung des Langzeitverlaufs einen positiven Effekt nach frühestens 6 Monaten möglich erscheinen lässt (Hehir, Burns et al. 2010). MMF hat vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Off-Label-Verfahrens 2012 ein positives Votum für die Behandlung der Myasthenia gravis bei Versagen oder Unverträglichkeit von Azathioprin erhalten. Es besteht eine Erstattungsfähigkeit von MMF bei Patienten, „bei denen sich Azathioprin als unverträglich erwiesen hat (Unverträglichkeit) oder bei denen sich Azathioprin in einer ausreichenden Dosierung als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushingschwelle nicht erreichbar war (Therapieresistenz)“.
- In therapierefraktären Fällen kann eine Behandlung mit Rituximab erfolgreich sein (Lebrun, Bourg et al. 2009; Diaz-Manera, Martinez-Hernandez et al. 2012).
- IVIG und Plasmaaustausch können gleichwertig bei der Behandlung schwerer generalisierter Myasthenie angewandt werden (Barth, Nabavi Nouri et al. 2011).
- Nach einem aktuellen Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom März 2014 besteht eine Erstattungsfähigkeit von IVIG (Standarddosis: 0,4 g/kg Körpergewicht über fünf aufeinander folgenden Tagen, alternativ 1 g/kg Körpergewicht über zwei Tage) als off-label Anwendung bei „Patienten mit einer Myasthenia gravis, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter einer laufenden immunsuppressiven Langzeittherapie mit dem Ziel einer Vermeidung oder Verkürzung

einer Intensivbehandlung sowie einer Verbesserung im Myasthenie Muskel-Score, einschließlich der Atem- und Schluckfunktion."

- Es liegen keine kontrollierten randomisierten Studien zur Behandlung der okulären Myasthenie vor (Benatar, Kaminski et al. 2007; Benatar and Kaminski 2012), jedoch kann eine immunmodulierende Therapie durchgeführt werden. Hierunter ist eine Progression zur generalisierten Form weniger wahrscheinlich (Sommer, Sigg et al. 1997; Kupersmith 2009; Allen, Scala et al. 2010).
- MG-Patienten mit MuSK-AK zeigen gegenüber der klassischen Myasthenie häufiger eine Betonung okulopharyngealer Muskelgruppen, dies oft fokal mit Muskelatrophie (Deymeer, Gungor-Tuncer et al. 2007), oder mit Schwäche der Nackenextensoren, Atemmuskulatur oder proximalen Extremitätenmuskeln und ohne okulopharyngeale Symptome; sie sprechen schlechter als Patienten mit AChR-AK auf die symptomatische Therapie mit ACh-Esterase-Inhibitoren an (Guptill and Sanders 2010) und benötigen häufig eine intensive immunsuppressive Therapie, wobei bei schweren Verläufen insbesondere Rituximab wirksam zu sein scheint (Illa, Diaz-Manera et al. 2008; Diaz-Manera, Martinez-Hernandez et al. 2012).
- Eine Thymektomie wird beim Nachweis von MuSK-AK nicht empfohlen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Zur symptomatischen Therapie der MG sollen die Cholinesterase-Inhibitoren Pyridostigmin und Neostigmin verwendet werden. Sie wirken an der neuromuskulären Synapse und bessern die Symptome der Myasthenie. Ambenoniumchlorid ist ein nur für die orale Therapie vorliegender Cholinesterase-Inhibitor der im off-label-use bei Patienten mit Bromid-Unverträglichkeit, Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber den Bromid-haltigen Präparaten angewendet werden kann.
- Basistherapie: Glukokortikosteroide und Azathioprin sind Mittel der 1. Wahl zur Immunsuppression. Andere Immunsuppressiva können bei Kontraindikationen gegen, Unverträglichkeit von oder unzureichendem Ansprechen unter der adäquat dosierten Standardtherapie als Mittel der 2. Wahl erwogen werden. Hierfür stehen in alphabetischer Reihenfolge Ciclosporin A (1 positive kontrollierte Studie, (Tindall, Phillips et al. 1993)), Methotrexat (1 positive kontrollierte Studie, (Heckmann, Rawoot et al. 2011)), Mycophenolat-Mofetil (2 negative kontrollierte Studien mit allerdings kurzer Beobachtungszeit (Muscle Study 2008; Sanders, Hart et al. 2008; Hehir, Burns et al. 2010)) und Tacrolimus (1 negative kontrollierte Studie mit allerdings kurzer Beobachtungszeit (Yoshikawa, Kiuchi et al. 2011)) zur Verfügung. MMF hat im Rahmen des Off-Label-Verfahrens des GBA ein positives Votum erhalten. Es besteht eine Erstattungsfähigkeit von MMF bei Patienten, „bei denen sich Azathioprin als unverträglich erwiesen hat (Unverträglichkeit) oder bei denen sich Azathioprin bei einer ausreichend dosierten

Therapie als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushingschwelle nicht erreichbar war (Therapieresistenz)“. Eine Immunsuppression muss meist über viele Jahre, oft lebenslang, beibehalten werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen ebenso wie Männer eine Kontrazeption betreiben.

- Eskalationstherapie: Bei Therapieresistenz kann eine Behandlung mit Rituximab erfolgreich sein. Eine intravenöse Cyclophosphamid-Pulsherapie bleibt ebenso eine Reservetherapie bei Therapieresistenz und schwerem Krankheitsverlauf. Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auch hierunter sind in Einzelfällen auch experimentelle Verfahren (neue monoklonale Antikörper, Immun-/Myeloablation ggf. gefolgt von Stammzelltransplantation) zu erwägen.
- Autoantikörper sollen bei myasthener Krise rasch und effizient mithilfe der Plasmapherese (PE) oder semiselektiv mittels der Immunadsorption (IA) entfernt werden. Die drohende und manifeste myasthene Krise erfordern die rasche Aufnahme und kompetente Behandlung auf einer Intensivstation. Lebensalter und Ausmaß der respiratorischen (Partial-)Insuffizienz sind die wichtigsten Prädiktoren für das Mortalitätsrisiko (Odds Ratio > 9). IA versus alleinige PE kann die Liegedauer verkürzen und führt zu besserem Outcome (Gold, Krenzer et al. 2008).
- Hochdosierte Immunglobuline (IVIG) können in dieser Situation ebenfalls angewendet werden, da sie gleichwertig wirksam sind und die Beatmungszeit bei myasthener Krise verkürzen. Nach einem aktuellen Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom März 2014 besteht eine Erstattungsfähigkeit von IVIG (Standarddosis: 0,4 g/kg Körpergewicht über fünf aufeinander folgenden Tagen, alternativ 1 g/kg Körpergewicht über zwei Tage) bei „Patienten mit einer Myasthenia gravis, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter einer laufenden immunsuppressiven Langzeittherapie mit dem Ziel einer Vermeidung oder Verkürzung einer Intensivbehandlung sowie einer Verbesserung im Myasthenie Muskel-Score, einschließlich der Atem- und Schluckfunktion.“ Eine Erhaltungstherapie mit IVIG kann aufgrund fehlender Evidenz nicht generell empfohlen werden, kann jedoch im Rahmen individueller Heilversuche in Einzelfällen sinnvoll sein (beispielsweise Unverträglichkeit gegenüber den gängigen Immunsuppressiva oder begleitende primäre oder sekundäre Immundefizienz oder erhöhte Gefahr durch bakteriell-entzündliche Erkrankungen/Infekte).
- Bei Patienten im Alter zwischen 15 und 50 Jahren sollte die Thymektomie früh, d.h. innerhalb von 1–2 Jahren nach Sicherung der Diagnose, durchgeführt werden, da sie dann am deutlichsten von ihr profitieren. Manche Experten wählen die Altersgrenzen weniger eng. Die endoskopische Thymektomie wird immer mehr nachgefragt und kann in erfahrenen Zentren gute Ergebnisse zur Sicherheit des Eingriffs vorweisen. Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie liegen wie bei der klassischen transsternalen Thymektomie nicht vor. Transsternale und minimalinvasive Operationstechnik führen zu klinisch vergleichbaren Resultaten (Meyer, Herbert et al. 2009).
- Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–10 Jahren sollte die Thymektomie erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (Cholinesterase-Inhibitoren, Steroide) in Betracht

gezogen werden. Eine sorgfältige Diagnostik zum Ausschluss eines Thymoms ist in dieser Altersgruppe dennoch erforderlich.

- Patienten mit einer Myasthenie ohne nachweisbare Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren oder mit Autoantikörpern gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) profitieren nach der aktuellen Datenlage nicht von einer Thymektomie.
- Treten Thymome auf, soll in jedem Lebensalter unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie (okulär oder generalisiert) eine Operationsindikation gestellt werden, falls der Patient operationsfähig ist. Ältere und multimorbide Patienten können palliativ strahlentherapiert werden. Die Nachbehandlung unvollständig resezierter Thymome sollte im Rahmen eines interdisziplinären Therapiekonzepts erfolgen (Strahlentherapie, Chemotherapie). Primär inoperable Thymome und Rezidive können bei positivem Octreoscan neoadjuvant mit Somatostatin® plus Prednisolon behandelt werden (Kurup and Loehrer 2004; Loehrer, Wang et al. 2004). In jedem Falle sollte die histologische Aufarbeitung immer durch eine Referenzpathologie ergänzt werden, die die WHO- (Marx and Muller-Hermelink 1999), die Masaoka- (Okumura, Ohta et al. 2002) Klassifikation, sowie den Resektionsstatus (R0, R1, R2) enthalten sollte.
- Patienten müssen die Möglichkeit einer Verschlechterung ihrer Myasthenie durch bestimmte neuromuskulär blockierende Medikamente kennen.
- Jeder Patient/in sollte ständig einen entsprechenden Myasthenie Notfallausweis mit sich führen.
- Amifampridin (3,4-Diaminopyridin) ist seit 05.01.2010 als Fertigarzneimittel zur symptomatischen Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS) zugelassen. Alternativ kann die Apotheken Rezeptur gemäß „Deutschen Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium (22.3.)“ nach Rezeptverordnung durch einen Apotheker hergestellt und abgegeben werden. Die Rezeptur Verordnung ist genauso wirksam, kann in passenden Dosierungen abgefüllt werden und ist signifikant preiswerter als das Fertigarzneimittel.

Definition und Klassifikation

Definition des Gesundheitsproblems

Die Myasthenia gravis (MG) und die anderen myasthenen Syndrome beruhen auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung (▸ Tab. 1). Die häufigste Form der **autoimmunen MG** wird durch pathogene Autoantikörper (Auto-AK) gegen den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (AChR) an der neuromuskulären Synapse hervorgerufen. Bei einer Variante, der für AChR-AK „seronegativen“ Myasthenia gravis, finden sich bei einem Teil pathogene Auto-AK gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK; **Anti-MuSK-AK-assoziierte MG = MAMG**). Weitere Subgruppen haben Autoantikörper gegen LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4; (Higuchi, Hamuro et al. 2011; Pevzner, Schoser et al. 2012)) oder Agrin (Gasperi, Melms et al. 2014).

Der Autoantikörperstatus dient der Klassifikation, hat aber keinen grundsätzlichen Einfluss auf die Therapieprinzipien. Sinnvollerweise sollte der Begriff einer seronegativen MG nur für Patienten verwendet werden, die keinen der genannten Antikörper aufweisen.

Tabelle 1: Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung

Ätiologie		Erkrankung/Bemerkung
autoimmun	postsynaptisch	Myasthenia gravis „pseudoparalytica“ (Erb-Goldflamm); ca. 80–90 % positive Anti-AChR-AK, bis 5% Anti-MuSK-AK, Anti-LRP4-AK, Anti-Agrin-AK
	postsynaptisch	„seronegative“ Myasthenia gravis (AChR und andere Antigene?)
	präsynaptisch	myasthenes Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS); 80–90% positive Anti-VGCC-AK
kongenital (Auswahl)	präsynaptisch	Störung der ACh-Transmittersynthese, Vesikelverpackung oder Freisetzung
	synaptisch	Mutationen bzw. Defizit der Acetylcholin-Esterase an der Endplatte
	postsynaptisch	Mutationen verschiedener Untereinheiten des AChR, RAPSN und anderer Proteine der Endplatte
	gemischte Formen	Myasthenie mit Myopathie und andere
toxisch	präsynaptisch	Botulismus, Therapie mit Botulinum-Toxin
synaptisch	Vergiftungen, z.B. mit irreversiblen Cholinesterase-Inhibitoren	synaptisch

Anti-AChR-AK = Auto-AK gegen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR)
Anti-Musk-AK = Auto-AK gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK)
Anti-LRP4-AK = Auto-AK gegen LDL-receptor related protein 4
Anti-Agrin-AK = Auto-AK gegen Agrin
Anti-VGCC-AK = Auto-AK gegen Kalziumkanäle vom P/Q-Typ (voltage-gated calcium channels, VGCC)
RAPSN = Receptor-Associated Protein of the Synapse

Die Therapie des paraneoplastischen und nicht paraneoplastischen Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS) wird im letzten Teil dieser Leitlinie besprochen. Zur Diagnostik bei LEMS sei auch auf die Leitlinie „Paraneoplastische Syndrome“ verwiesen.

Klassifikation und Epidemiologie

Die Inzidenz der MG bewegt sich zwischen 0,25 und 2,0 pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz ist dank der erfolgreichen Therapie und normalen Lebenserwartung heute höher geworden

(weltweit 78:100000 (Spannweite: 15–179; (Carr, Cardwell et al. 2010)). Rund 10% sind Kinder im Alter unter 16 Jahren. Es scheint ein erhöhtes familiäres Risiko für Myasthenia gravis zu bestehen: Das Erkrankungsrisiko für Geschwister von an neuromuskulären Erkrankungen leidenden Personen liegt bei 4,5% (Hemminki, Li et al. 2006).

Eine pragmatische Unterteilung unterscheidet die (rein) **okuläre Myasthenie**, die **generalisierte Myasthenie leichter/mittlerer/schwerer Ausprägung** und die **„paraneoplastische" Myasthenie** beim Vorhandensein eines Thymoms.

Die **okuläre Myasthenie** betrifft lediglich die äußeren Augenmuskeln einschließlich des M. levator palpebrae und äußert sich mit einer Ptose und Doppelbildern. Die Doppelbilder können transient sein, im Tagesverlauf fluktuieren und folgen keinem neurogenen Muster. Konjugierte Blickparesen sprechen gegen eine Myasthenie. Im Ermüdungstest (prolongierter Blick nach oben über eine Minute) lassen sich latente Störungen aufdecken und bestehende Symptome verstärken (Toyka 2006). Okuläre Symptome sind oft Initialsymptome einer später generalisierten MG.

Nur bei 10–20% der Patienten bleibt die Schwäche stets auf die Augenmuskeln beschränkt, wobei als Zeitraum bis zur Generalisierung etwa bis maximal 24 Monaten angenommen wird (Robertson, Deans et al. 1998). Bei der Mehrzahl entwickelt sich in diesem Zeitraum eine **generalisierte Myasthenie**. Die generalisierte MG ist hier als jegliche Mitbeteiligung von Gesichts-, Schlund-, Hals/Nacken- und Skelettmuskulatur definiert, unabhängig von Verteilung und relativer Ausprägung. Dabei sind Patienten mit einer deutlichen Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur stärker gefährdet, eine kritische Verschlechterung im Sinn einer myasthenen Krise zu erleiden. Der Verlauf der Myasthenie während einer Schwangerschaft ist nicht vorhersehbar, meist aber vor allem im 2. und 3. Trimenon etwas milder (Batocchi, Majolini et al. 1999; Hoff, Daltveit et al. 2007). Im Rahmen des Geburtsvorgangs können eine Ermüdung der Muskulatur und damit eine Indikation zur Sectio entstehen. Patientinnen mit Myasthenie sollten an einer Klinik mit der Möglichkeit zur intensivmedizinischen Nachbetreuung der Kinder entbinden (s.u. neonatale Myasthenie).

Die amerikanische Myasthenia-gravis-Gesellschaft MGFA hat eine Modifikation der ursprünglich von Osserman 1958 entworfenen Klassifikation der Myasthenia gravis vorgeschlagen, um Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika in Kohorten zu kategorisieren. Diese Klassifikation dient nicht der Messung des klinischen Behandlungserfolgs und des aktuellen Status, sondern folgt dem maximalen klinischen Schweregrad (▶ Tab. 2).

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (modifizierte MGFA-Klassifikation 2000)

Klasse	Charakteristika
I	rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung*
Die Klassen II–IV lassen sich in 2 Subgruppen unterteilen	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
** Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb*	

Auf dem Boden klinischer, epidemiologischer, (immun-)genetischer Befunde und der Thymuspathologie wurde bereits Anfang der 1980er Jahre (Compston, Vincent et al. 1980) die Heterogenität der autoimmunen Myasthenia gravis dargestellt (▶ Tab. 3). Die generalisierte MG mit frühem Beginn (< 45 Jahre „early-onset“ MG, **EOMG**), wird von derjenigen mit spätem Beginn (> 45 Jahre „late-onset“ MG, **LOMG**) unterschieden. Bei etwa 15% aller MG-Patienten bleibt die MG rein okulär (**OMG**; (Robertson, Deans et al. 1998; Tackenberg, Hemmer et al. 2001). Bei der EOMG findet sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine lymphofollikuläre Hyperplasie (LFH) des Thymus, bei der **LOMG** findet sich eine altersentsprechende Involution des Thymus. 10–15% aller Patienten haben ein Thymom („Thymom-assoziierte“ MG, TAMG), das je nach Malignität und histologischem Befund als A, AB, B1-B3 klassifiziert wird.

Tabelle 3: Klinisch-pathogenetische Klassifikation der MG (modifiziert und erweitert nach (Compston, Vincent et al. 1980)

	Early-onset MG (EOMG)	Late-onset MG (LOMG)	Thymom-assoziierte MG (TAMG)	Anti-MuSK-AK-assoziierte MG (MAMG)	Okuläre MG (OMG)
geschätzte Häufigkeit	20 %	45%	10–15%	6%	15%
Verlauf und Manifestation	generalisiert, Krankheitsmaximum in den ersten 3 Jahren	wie EOMG	generalisiert, seltener -komplette Remission zu erzielen	generalisiert, faziopharyngealer Schwerpunkt	okulär
Alter bei Beginn	≤ 45 Jahre	> 45 Jahre	jedes Lebensalter, zumeist 40–60 Jahre	jedes Lebensalter, eher jüngere Patienten	jedes Lebensalter
Männer : Frauen	1:3	5:1	1:1	1:3	1:2
HLA-Assoziation (Kaukasier)	B8 A1 DR3 (stark) DR16 DR9 (weniger stark)	B7 DR2 (weniger stark) Anti-Titin-AK$^-$ mit DR7 Anti-Titin-AK$^+$ mit DR3	DR7 (weniger stark) A25 (weniger stark)	DR14 (stark)	n. a.
(Auto-)Antikörper	Anti-AChR-AK	Anti-AChR-AK Anti-Titin-AK Anti-RyR-AK	Anti-AChR-AK Anti-Titin-AK Anti-RyR-AK Anti-TRPC3-AK Anti-IL12-AK Anti-IFNα-AK Anti-IFNγ-AK	Anti-MuSK-AK	Anti-AChR-AK (50–70%)
typische Thymuspathologie	lymphofollikuläre -Hyperplasie (LFH)	Atrophie, Involution	Thymom Typ A 5% Typ AB, B1–3 92%	normal, allenfalls sehr wenige und kleine Keimzentren	keine systematischen Daten
Ansprechen auf Thymektomie	gut, sofern in den ersten Monaten nach Diagnosestellung	keine systematischen Daten	oftmals unzureichend	nein	keine systematischen Daten
Ansprechen auf Immuntherapie	+++	+++	+(+)	+(+)	+++

n. a. = nicht angegeben

Myasthene Krise

Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation der MG mit respiratorischer Insuffizienz und Aspiration. Häufigste Ursachen sind Infektionen und Medikamenteneinnahmefehler sowie die unzureichende Immunsuppression oder gar deren zu frühe Beendigung. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit instabilen bulbären und respiratorischen Symptomen (Vitalkapazität < 1000 ml bei Frauen bzw. < 1500 ml bei Männern) und multimorbide Patienten im höheren Lebensalter. Ohne intensivmedizinische Therapie inklusive Plasmaaustausch (siehe auch ▸ Tab. 9) hatte die myasthene Krise eine hohe Mortalität, die allerdings auch unter guten intensivmedizinischen Verhältnissen immer noch bis zu 5% beträgt (in Deutschland 2–3%) (Thomas, Mayer et al. 1997; Lacomis 2005; Jani-Acsadi and Lisak 2007). Lebensalter, Multimorbidität und Ausmaß der respiratorischen (Partial-)Insuffizienz sind die wichtigsten Prädiktoren (OR > 9) für das Überleben einer myasthenen Krise (Alshekhlee, Miles et al. 2009).

Neonatale Myasthenie

Autoantikörper der IgG-Klasse passieren die Plazentaschranke, gelangen in den kindlichen Blutkreislauf und können unabhängig vom klinischen Zustand und Antikörperstatus der Myasthenie der Mutter (Antikörper gegen AchR, MuSK oder unbekannte AK) (O'Carroll, Bertorini et al. 2009; Murray, Kedar et al. 2010) eine transiente neonatale Myasthenie hervorrufen (Häufigkeit etwa 1:12 Neugeborene myasthener Mütter). Auch beim Stillen werden Autoantikörper in den ersten Tagen post partum mit dem Kolostrum (anschließend sind keine signifikanten Antikörperspiegel mehr messbar) über die Muttermilch übertragen. Die neonatale MG entwickelt sich erst in den ersten Tagen post partum. Jedoch bestehen aus Expertensicht keine Einwände gegen das Stillen, auch unter Einnahme von Pyridostigmin und Prednisolon in üblicher Dosierung. Bei adäquater Akuttherapie (Pyridostigmin oral, per Nasensonde oder parenteral, sehr selten Austauschtransfusion) ist die Prognose sehr gut. Die Symptome klingen meist innerhalb weniger Wochen ab. AChR-AK sind (bei Antikörper-positiver MG der Mutter) nach mehr als 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Mit einer späteren Myasthenie beim Kind muss nicht gerechnet werden. Extrem selten ist ein neonatales Syndrom, gekennzeichnet durch intrauterine Hypomobilität des Fetus, multiple Gelenkversteifungen, Totgeburt oder Abort, das als autoimmun vermittelte Variante der Arthrogryposis multiplex congenita durch Autoantikörper gegen fetale AchR (Gamma-Untereinheit) hervorgerufen wird.

Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

Die neuromuskuläre Synapse weist bei Erkrankungen wie der Myasthenia gravis und dem Lambert-Eaton-Syndrom einen reduzierten Sicherheitsfaktor der Neurotransmission auf. Dies bedeutet eine geringere Toleranz gegenüber allen Medikamenten, die direkt oder indirekt die

Funktion der dort befindlichen Ionenkanäle oder der Acetylcholin-Esterase beeinflussen. Viele Substanzklassen können mit der Neurotransmission interferieren, dabei eine Myasthenia gravis verschlechtern oder eine latente Störung demaskieren. Konsequenterweise sollte beim Beginn einer Behandlung mit neuen Medikamenten auf Veränderungen der Myasthenie-Symptome geachtet werden. Die wichtigsten Substanzen und Stoffgruppen sind in ▸ Tab. 4 genannt. Praktische Bedeutung hat die stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber muskelrelaxierenden Substanzen vom Curare-Typ (Dosisanpassung notwendig), Benzodiazepinen und Strukturverwandten sowie einigen Antibiotika (Aminoglykoside, Tetrazykline, Gyrasehemmer, Makrolide und Ketolide).

Im Zweifelsfall muss eine Abwägung zwischen einer vitalen Therapieindikation und einer potenziellen Verschlechterung der Myasthenie erfolgen. Im Allgemeinen wird aber aus Sorge um eine medikamentenbedingten Verschlechterung der Fehler gemacht, bei myasthener Verschlechterung und gleichzeitigem Infekt zu lange mit der Antibiotikagabe zu warten.

D-Penicillamin und Chloroquin werden als Basistherapeutika in der Rheumatologie verwendet und können selbst eine autoimmune AChR-AK-positive MG auslösen, die nach Absetzen reversibel ist (sicher weit unter 1% aller Myasthenie-Patienten). D-Penicillamin und Chloroquin sollen bei Myasthenie-Patienten nicht eingesetzt werden.

Pathophysiologie

Autoimmunpathogenese

Ursache der autoimmunen Myasthenia gravis ist ein Verlust von funktionsfähigen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) an der motorischen Endplatte durch verschiedene Autoantikörper (AK). In ca. 85% liegen AK gegen den AChR vor. Zum Teil handelt es sich dabei um "low-affinity"-AK, die mit dem herkömmlichen Testverfahren (RIA) nicht detektiert werden können (Leite, Jacob et al. 2008). AK gegen die "main immunogenic region" (MIR) am Rezeptor korrelieren mit dem Ausmaß der Klinik (Masuda, Motomura et al. 2012). Neben einer funktionellen Blockade des Rezeptors oder dessen Internalisation kann es über eine Aktivierung der Komplementkaskade zu einer Zerstörung der Endplattenarchitektur kommen (Masuda, Motomura et al. 2012). Gemeinsam mit den sekundär auftretenden myopathischen und mitochondrialen Veränderungen lässt dies das schlechtere Ansprechen auf die symptomatische Therapie verständlich erscheinen (Martignago, Fanin et al. 2009).

Tabelle 4: Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

Stoffgruppen	Substanzen
Analgetika	Flupirtin, Morphinpräparate
Antiarrhythmika	Chinidin, Ajmalin, Mexitil, Procainamid
Antibiotika	Aminoglykoside (v.a. Streptomycin, Neomycin, weniger Tobramycin), Makrolide (z. B. Erythromycin), Ketolide (Telithromycin/Ketek), Lincomycine, Polymyxine, Gyrase-Hemmer (Levofloxacin, Ciprofloxacin, Prulifloxacin), Sulfonamide; Tetrazykline, Penicilline nur in besonders hoher Dosierung
Antidepressiva	Substanzen vom Amitriptylin-Typ
Antikonvulsiva	Benzodiazepine, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Ethosuximid, Gabapentin
Antimalariamittel	Chinin, Chloroquin und Analoge
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin, Etanercept
Betablocker	Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Timolol – auch bei topischer Anwendung als Augentropfen
Botulinum-Toxin	
Kalziumantagonisten	Verapamil, Diltiazem, Nifedipin und Verwandte
Diuretika	Azetazolamid, Benzothiadiazine, Schleifendiuretika
Glukokortikoide*	transiente Verschlechterung bei Behandlungsbeginn mit hohen Dosen
Interferone	Interferon-alpha (Einzelfälle)
Lithium	
Lokalanästhetika	Procain (Ester-Typ), die heute verwendeten Substanzen vom Amid-Typ sind unproblematisch
Magnesium	hohe Dosen als Laxanzien
Muskelrelaxanzien	Curare-Derivate, wegen erhöhter Empfindlichkeit initial 10–50 % der normalen Dosierung wählen Succhinylcholin sollte grundsätzlich nicht eingesetzt werden, da es nicht mit Pyridostigmin antagonisiert werden kann
Psychopharmaka	Chlorpromazin, Promazin und Verwandte, alle Benzodiazepine und Strukturverwandte wie Zolpidem, Zopiclon
Statine	mehrere Befundberichte über verschiedene Cholesterinsenker
Diese Liste ist nicht vollständig. Bei jeder Einführung eines neuen Medikaments muss über eine mögliche Verschlechterung der MG aufgeklärt und nach typischen Symptomen und deren Intensität nachgefragt werden. Allerdings sollte auch klar gewichtet werden, wenn lebensbedrohliche Erkrankungen spezifische Medikation erfordern.	

* Bei einschleichender Dosierung oder bei primär mittleren Dosen ist eine klinisch relevante Verschlechterung selten.

Autoantikörper gegen MuSK (vom nicht komplementbindenden IgG4 Typ) verhindern die Interaktion von LRP4 mit MuSK wodurch die reguläre Agrin-induzierten Formation der neuromuskulären Synapse gestört wird (Huijbers, Zhang et al. 2013). Antikörper gegen LRP4 und Agrin wuden in wenigen seronegativen Patienten beschrieben und dürften in diesen funktionell relevant sein (Higuchi, Hamuro et al. 2011; Pevzner, Schoser et al. 2012; Zhang, Shen et al. 2014). Das gemeinsame Vorkommen von AchR-AK und MuSK-AK wird, von seltenen Einzelfällen abgesehen, praktisch nicht beobachtet (Diaz-Manera, Rojas-Garcia et al. 2007).

Die MG manifestiert sich entweder als Autoimmunerkrankung wobei bestimmte immungenetische Merkmale prädisponierend wirken (s. Tab 3) oder als paraneoplastisches Syndrom, allerdings nur bei Thymustumoren, nicht aber bei anderen malignen Tumoren oder hämatoonkologischen Erkrankungen (Cavalcante, Bernasconi et al. 2012; Marx, Pfister et al. 2013). Einzelne Fälle einer AchR-Ak positiven MG wurden im Rahmen einer chronischen Graft versus Host Disease nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation beobachtet (Smith, Aarli et al. 1983). Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen wurde eine Funktionsstörung regulatorischer T-Zellen beschrieben (Balandina, Lecart et al. 2005; Luther, Poeschel et al. 2005).

Thymus und Myasthenie

Der Thymus weist bei der überwiegenden Mehrzahl der MG-Patienten mit positiven AChR-AK pathologische Veränderungen auf und scheint eine zentrale Rolle bei der Initiierung der Autoimmunpathogenese zu spielen. Bis zu 70% der juvenilen Patienten zeigen im Thymus eine Thymitis (lymphofollikuläre Hyperplasie) mit Keimzentren als Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses. Unterschiedliche Ursachen dürften für die Störung der Toleranzinduktion gegenüber dem AChR im Thymus verantwortlich sein, wobei sowohl der genetische Hintergrund, induzierende Infektionen oder stochastische Elemente angeschuldigt werden (Cavalcante, Bernasconi et al. 2012; Marx, Pfister et al. 2013). Bei 10–15% tritt die MG (unabhängig von der klinischen Ausprägung) als paraneoplastisches Syndrom bei einem Thymom auf. Unter den thymomassoziierten paraneoplastischen Syndromen ist die MG mit 60 % am häufigsten. Die gängige WHO-Klassifikation der Thymome und die Assoziation mit der MG sind in ▸ Tab. 5 zusammengestellt. Nahezu alle Patienten mit einem MG-assoziierten Thymom haben positive AChR-AK. Titin-AK (MGT-30) sind bei Patienten unter 60 Jahren häufig mit einem Thymom assoziiert (Voltz, Albrich et al. 1997). Thymome wurden bei Patienten mit MuSK-AK bisher nur in Einzelfällen gefunden (Lauriola, Ranelletti et al. 2005; Leite, Strobel et al. 2005).

Tabelle 5: Vergleichende Klassifikation von Thymustumoren nach (Muller-Hermelink and Marx 2000)

Klinisch-pathologische Klassifikation	Neue WHO-Klassifikation	Häufigkeit bei Myasthenie*	Histopathologische Klassifikation
benignes Thymom**	A	7%	medulläres Thymom, Spindelzellthymom
	AB	17%	Thymom vom Mischtyp
maligne Thymome, Kategorie I			organotypische Thymustumoren oder -karzinome:
	B1	10%	vorherrschend kortikales Thymom
	B2	37%	kortikales Thymom
	B3	27%	gut differenziertes Thymuskarzinom

** gerundete Zahlen (Chen et al. 2002; n = 200) ** Der Begriff benignes Thymom bezeichnet hier das klinisch-benigne Verhalten der Thymome von Typ A und AB, unabhängig vom Invasionsgrad. Ursprünglich wurden alle gekapselten Thymome unabhängig von ihrer Histologie als benigne bezeichnet.*

Diagnostik

Die Diagnose einer Myasthenia gravis (MG) bereitet bei typischen anamnestischen Hinweisen und klinischen Symptomen in der Regel keine besonderen Schwierigkeiten. Bei jungen Frauen und Fehlen von eindeutigen okulomotorischen Symptomen geht der Diagnose nicht selten eine psychopathologische Fehldiagnose voraus. Bei ungewöhnlicher Präsentation ist stets eine umfassende Diagnostik zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Typische diagnostische Probleme bereiten MG-Patienten mit autoimmunen Mehrfacherkrankungen wie Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis, SLE; bei okulärer MG sind es insbesondere komplexe strabologische Vorerkrankungen.

Anamnese

Gezieltes Fragen nach Doppelbildern, Kau-, Schluckbeschwerden, Gewichtsabnahme; abnorme Ermüdung proximaler Muskelgruppen einschließlich der Nackenmuskulatur unter Belastung vor allem in der zweiten Tageshälfte; transiente Verschlechterung der Symptome bei Infekten, Einnahme bestimmter Medikamente oder bei Frauen zu Zeiten der Menstruation.

Klinische Untersuchung

Auffällig normaler Allgemeinbefund! Kompletter neurologischer Status vorzugsweise mit Quantifizierung der Muskelfunktionen (Myasthenie-Score). Typischerweise finden sich rein motorische Störungen: Ptose (uni- oder bilateral), Doppelbilder mit Zunahme unter Belastung

(Belastungstests), positiver Simpson- und Recovery-Test, Nachweis des Cogan´schen Lidzuckungszeichens. Untersuchung auf Zeichen eines Begleitschielens (Cover-Test u.a. auf Heterophorie/Heterotropie); bulbäre Symptome (Rhinolalie, Dysarthrie, verschliffene Artikulation beim Zahlenreihensprechen); vorzeitige Ermüdbarkeit der Haltemuskulatur bei guter Motivation (besonders kritisch ist eine vorzeitige Ermüdung der Nackenmuskulatur, die häufig einhergeht mit pharyngealer Symptomatik, deshalb müssen diese Patienten intensiv überwacht werden); eingeschränkte Vitalkapazität; Flüssigkeitsaustritt aus der Nase beim Schlucken. Ein umfassender quantitativer Myasthenie-Score (Besinger, Toyka et al. 1983), QMG, erweitert von (Jaretzki, Barohn et al. 2000) erleichtert die klinische Dokumentation und Verlaufsbeurteilung.

Elektrophysiologie

Supramaximale, repetitive Nervenstimulation des N. accessorius oder N. facialis mit 3 Hz vor und/oder nach Arbeit (Schumm and Stohr 1984): Ein Dekrement (> 10% Flächendekrement oder Amplitudendekrement von über 12–15% zwischen dem 1. und 5. Stimulus) ist pathologisch und findet sich bei maximal etwa 20% mit okulärer und etwa bei 80% mit generalisierter Myasthenie. Ein fehlendes Inkrement bei repetitiver Nervenstimulation mit 30 Hz bzw. bei posttetanischer Einzelstimulation verweist auf die postsynaptische Lokalisation der neuromuskuären Übertragungsstörung. Die Einzelfaser-Elektromyografie mit typisch erhöhtem Jitter und Blockierungen wird trotz ihrer diagnostischen Empfindlichkeit selten angewandt. Bei längeren Krankheitsverläufen finden sich durchaus auch myopathische Veränderungen im Elektromyogramm.

Pharmakologische Tests

Der **Edrophonium-Test** (früher Tensilon®-Test) und der **Neostigmin-Test** sind nur sinnvoll bei objektivierbaren und somit auch vor und nach Testapplikation erfassbaren Symptomen. Beide können bei schwierig einzuschätzender klinischer Symptomatik mit der repetitiven Nervenstimulation kombiniert werden. Als einfachere Variante gilt der orale **Test mit Pyridostigmin** (s.u.). Eine Fotodokumentation vor/nach Gabe der Medikation ist sinnvoll.

Edrophonium-Test

Nach intravenöser Applikation von Edrophonium (fraktionierte Gabe von 2 + 3 + 5 mg bei Erwachsenen, fraktionierte Gaben von 2–3 x 0,02 mg/kg KG bei Kindern) tritt im Falle eines positiven Ansprechens innerhalb von 30–60 Sekunden eine klinische Besserung der objektivierbaren Kernsymptome auf und sollte vorher/nachher fotodokumentiert werden. An den Augenlidern kann als Ausdruck des Acetylcholin-Überangebots oft ein vorübergehendes Faszikulieren auftreten. Das Antidot Atropin (0,5–1,0 mg) sollte injektionsfertig bereit liegen und bei ausgeprägten muskarinen Nebenwirkungen (Bradykardie, hypotone Kreislaufreaktion, Bronchospasmus) sofort verabreicht werden (Anmerkung: Man kann es auch abschirmend vorab applizieren und ggf. einen Placeboeffekt testen!)

Der Edrophonium Test ist bei Patienten in der Ambulanz zur Prüfung, ob Cholinesterase-Inhibitoren unter- oder überdosiert sind, wegen der Gefahr der Asystolie kontraindiziert. Ferner ist der Edrophonium Test kontraindiziert bei bekannten bradykarden Herzrhythmusstörungen und Asthma bronchiale. Nutzen und Risiko müssen grundsätzlich sorgsam gegeneinander abgewogen werden.

Bezugsquelle von Edrophonium-Chlorid: über Apotheken oder Arzneimittelimport.

Neostigmin-Test

Beim Neostigmin-Test ist der Eintritt der Wirkung erst nach einigen Minuten zu erwarten und hält über etwa eine Stunde an. Der Test empfiehlt sich, wenn die Beurteilung der Symptome erschwert ist, insbesondere bei psychogener Überlagerung oder dissoziativen Symptombildern.

Alternativen zum Edrophonium-Test

Besonders bei älteren Patienten und in der ambulanten Situation hat sich der **orale Pyridostigmin-Test** mit 30–60 mg Pyridostigmin bewährt. Falls nach 45–60 Minuten (z.B. nach einer Kaffeepause des Patienten) eine eindeutige Besserung sichtbar wird, ist er als positiver pharmakologischer Test zu werten und empirisch ähnlich sensitiv wie der Edrophonium-Test. Der Patient verbleibt aus Sicherheitsgründen während der Wartezeit in der Ambulanz oder Sprechstunde unter ärztlicher Überwachung. Der Effekt sollte vorher/nachher fotodokumentiert werden.

Der **„Ice-on-Eyes"-Test** kommt als relativ einfach durchzuführende und nicht pharmakologische Untersuchungstechnik zusätzlich in Frage (Reddy and Backhouse 2007; Chatzistefanou, Kouris et al. 2009; Kearsey, Fernando et al. 2010). Insbesondere wenn Cholinesterase-Hemmer vermieden werden sollen, ist der Test hilfreich, allerdings nicht spezifisch für die neuromuskuläre Übertragungsstörung.

Der **„Cogan-Lid-Twitch"-Test** (Singman, Matta et al. 2011) zeigte bei einem Kollektiv von 117 Patienten mit rein okulären Symptomen einer neuroopthalmologischen Ambulanz eine Sensitivität von 75%.

Labordiagnostik

Routinelabor mit Standardparametern zur Einschätzung komplizierender Begleiterkrankungen (Diabetes, Nephropathie, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Kreatinkinase!) und zur Überwachung der Immuntherapie (vgl. ▸ Tab. 8).

Autoantikörperdiagnostik

Anti-AChR-AK: positiv bei ca. 50% mit okulärer MG, bei bis zu 90% bei generalisierter MG (Toyka and Heininger 1986), bei nahezu 100% bei paraneoplastischer Myasthenie mit Thymom. Anti-AChR-Ak können auch bei einzelnen Patienten mit Thymom nachweisbar sein,

die zum Zeitpunkt der Operation klinisch noch keine Myasthenie haben, diese aber im Verlauf entwickeln können („post-Thymomektomie Myasthenie“). Andere Patienten mit Thymom mit klinischer Myasthenie zum Zeitpunkt der Operation entwickeln erst im Verlauf Anti-AChR-Ak (Janzen, Lachenmayer et al. 1977).

Anti-Titin-AK: sind das Korrelat der Auto-Ak gegen Skelettmuskulatur, die bei Patienten < 60 Jahren häufig assoziiert mit einem Thymom, bei Patienten > 60 Jahren häufig ohne Krankheitswert erhöht sind. Eine serielle Bestimmung dieser Auto-Ak ist nicht therapierelevant.

In einzelnen Fällen einer Myasthenia gravis wurde das Auftreten einer Neuromyelitis optica mit positiven Aquaporin4-AK berichtet (Jarius, Paul et al. 2012; Leite, Coutinho et al. 2012).

Weitere Autoantikörper und **Screening auf begleitende Autoimmunerkrankungen** (Komorbidität von ca. 10–14%; (Meriggioli and Sanders 2009): Thyreoiditis (häufig), rheumatoide Arthritis (häufig), Systemischer Lupus erythematodes, perniziöse Anämie, Pemphigus vulgaris, Spondylitis ankylosans, Colitis ulcerosa/Morbus Crohn, Glomerulonephritis u. a. (selten).

Bildgebung

Thorax- MRT zur Klärung der Frage eines Thymoms; bei Kindern kann bereits eine transthorakale Sonografie aufschlussreich sein.

Röntgenaufnahme des Thorax zur Klärung der Frage einer alten Tbc; diese kann eine Steroidtherapie komplizieren.

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen (zur Klärung differenzialdiagnostischer Fragen)

- bei fehlendem Nachweis von AChR-AK erweiterte Autoimmundiagnostik:
  - Bestimmung von Anti-MuSK-AK (muskelspezifische Tyrosinkinase MuSK; positiv bei etwa 40–70% mit generalisierter MG ohne AChR-Antikörper, MAMG)
  - Bestimmung von **Anti-LRP4-Ak** (Lipoprotein-related Protein 4, LRP4; positiv bei etwa 2-50% mit MG ohne AChR- und MuSK-Antikörper) derzeit nur in wissenschaftlichen Laboratorien.
  - Bestimmung von **Anti-Agrin-Ak** (positiv zumeist bei gleichzeitigem Vorliegen von anderen Antikörpern) derzeit nur in wissenschaftlichen Laboratorien.
  - Bestimmung von **Anti-VGCC-AK** (voltage-gated calcium channels; VGCC; positiv bei bis zu 90 % mit Lambert-Eaton Syndrom). Selten ist die Myasthenie mit einem Lambert-Eaton-Syndrom vereint mit AChR- und VGCC-Antikörpern (Toyka and Schneider-Gold 2003).
  - Bei **„seronegativer“ MG** sind indirekte Hinweise wie Autoantikörper anderer Spezifität diagnostisch hilfreich, reichen aber zur Sicherung einer MG nicht aus. In seltenen Fällen kann eine „diagnostische“ Plasmapherese erfolgen, um die pathogene Rolle von

vermuteten, aber nicht identifizierbaren Antikörpern gegen Endplattenstrukturen zu untermauern.

- Thorax-MRT zur Klärung des Invasionsstatus eines Thymoms (Kardio-MRT).
- Bei rein okulären oder okulopharyngealen Symptomen: Kraniozervikales MRT zur Frage einer Raumforderung/Läsion intrakraniell bzw. im Hirnstamm
- FDG-PET, PET-CT oder Octreotid-Scan in Einzelfällen bei unklarem Mediastinaltumor oder Frage nach Thymomrezidiv (El-Bawab, Al-Sugair et al. 2007; Guidoccio, Grosso et al. 2011), (Marienhagen, Schalke et al. 1999).
- Liquoruntersuchung: Ausschluss entzündlicher ZNS-Erkrankungen
- EMG zur Differenzialdiagnose
- Muskelbiopsie zur Klärung der Frage einer Myopathie bzw. einer Mitochondrienerkrankung
- Molekulargenetische Diagnostik bei seronegativer Myasthenie und Verdacht auf ein kongenitales myasthenes Syndrom mit Manifestation im Erwachsenenalter (z.B. RAPSN und DOK-7-Mutation) (Burke, Cossins et al. 2003; Muller, Herczegfalvi et al. 2007; Alseth, Maniaol et al. 2011).
- Pharmakologisch relevante SNP-Analyse auf Thiopurin-S-Methyl-Transferase (TPMT; katalysiert den Azathioprinabbau). Bei Heterozygotie ist eine Dosisreduktion erforderlich, bei Homozygotie besteht eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von Azathioprin, da potentiell myelotoxisch durch verzögerten Abbau und damit Kumulation der Azathioprin-Metaboliten. Bei sehr hoher TPMT Aktivität kann es umgekehrt zur Unwirksamkeit der Azathioprin Therapie durch zu schnellen Abbau von Azathioprin kommen.

Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Myasthenia gravis sind in ▸ Tab. 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Differenzialdiagnosen zur Myasthenia gravis

Erkrankung	Differenzierende Befunde
Lambert-Eaton-Syndrom	AChR-AK negativ, VGCC-AK positiv (bei 85 %); 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; Störungen des autonomen Nervensystems (Mundtrockenheit, Impotenz u.a); Tumorsuche (vor allem nach kleinzelligem Bronchialkarzinom)
kongenitale myasthene Syndrome	sehr seltene Erkrankungen; meist autosomal-rezessiver Erbgang; < 10 % der Myasthenie-Erkrankungen im Kindesalter, auch Manifestation im Erwachsenenalter möglich (v.a. RAPSN- und DOK7-Mutation); AChR-AK immer negativ; molekulargenetische Diagnostik
medikamenteninduzierte myasthene Syndrome	Medikamentenanamnese (siehe auch ▸ Tab. 4) D-Penicillamin, Chloroquin: Myasthenie mit positiven AChR-AK, reversibel nach Absetzen
Botulismus und Überdosierung von therapeutischem Botulinum-Toxin	manchmal mehrere Erkrankte im Umfeld; Heimkonserven, Hausgeräuchertes; typischerweise vegetative Symptomatik (Pupillenstarre, Obstipation); Doppelbilder, Ptose
Polymyositis, Dermatomyositis	erhöhte Muskelenzyme, Schmerz, Schwellung; (Haut-) Muskelbiopsie, EMG
Mitochondriale Myopathie	progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO); symmetrische Befunde ohne Fluktuationen; Retinopathie bei Kearns-Sayre-Syndrom; Muskelbiopsie („ragged-red“ Fasern)
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!)
Guillain-Barré-Syndrom	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-Sonografie
endokrine Orbitopathie*	Schilddrüsenparameter, Orbita-CT (verdickte Augenmuskeln)
okuläre Symptome bei Multipler Sklerose**	internukleäre Ophthalmoplegie; Erkrankungsschübe; pathologischer Liquor, evozierte Potenziale, MRT
Raumforderung retrobulbär, an der Schädelbasis oder intrazerebrale Raumforderung	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.*

Tabelle 7: Übersicht zur medikamentösen Therapie der Myasthenia gravis (Teil 1)

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Cholinesterase-Inhibitoren			
Pyridostigmin Bromid (zugelassen)	Einzeldosis oral: 30–60 mg max. 360 mg/d Äquivalenzdosis -zwischen oraler und i.v. Gabe beachten (▸ Tab. 8)	Stimulation muskarinischer AChR (glatte Muskulatur, Drüsensekretion): Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Harndrang, Speichel-/Tränenfluss, Schwitzen, Bronchialsekretion, Akkommodationsstörungen, Miose, Bradykardie (selten AV-Block), Hypotonie Stimulation nikotinischer AChR (Skelett-muskulatur): Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche (Depolarisationsblock) Abgrenzung zur „cholinergen“ Krise (Intoxikation) siehe Text	Asthma bronchiale, Prostatahypertrophie, dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Thyreotoxikose relative Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit
Ambenonium-Chlorid (off label)	5–10 mg max. 40 mg/d nur oral verfügbar	geringere gastrointestinale Nebenwirkungen als Pyridostigmin	analog Pyridostigmin
Immunsuppressiva			
Allgemein		Lymphopenie, Zytopenie, opportunistische Infektionen Spättumor-Risiko, insbesondere von Lymphomen	Fehlen einer gesicherten Indikation, floride Infektionen, Impfungen mit Lebendimpfstoffen, Schwangerschaft (negativer Schwangerschafts-Test), Stillzeit
Glukokortikoide: Prednison Prednisolon Methylprednisolon (zugelassen)	0,5–1,5 mg/kg KG in besonderen Fällen: Pulstherapie 500–1000 mg/d über 1–3 Tage cave: initale transiente Verschlechterung bulbärer Symptome – intensiv-medizinisches Monitoring und ggf. Therapie notwendig	Gewichtsanstieg, cushing-oider Habitus, Akne, Diabetes, Infektanfälligkeit, Thromboseneigung, Blutdruckanstieg, Hypokaliämie, Ödeme Bei Langzeit-Therapie: Osteoporose mit Frakturgefahr, aseptische Knochennekrose, Katarakt, Glaukom, psychische Störungen (Euphorie/depressive Verstimmung), Schlaflosigkeit, Steroidmyopathie, Begünstigung von Magen- und Duodenalulzera, Störungen der Sexualfunktion, Wachstumsstörungen bei Kindern	(relative Kontraindikation bei myasthener Krise) floride bakterielle Infektionen, systemische Mykosen, manifeste Magen- und Duodenalulzera, schwere Osteoporose, psychiatrische Erkrankungen, schwer einstellbarer Hypertonus, entgleister Diabetes 14 Tage Abstand zu einer aktiven Impfung, Osteoporose-Prophylaxe von Beginn an

Tabelle 7: Übersicht zur medikamentösen Therapie der Myasthenia gravis (Teil 2)

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Immunsuppressiva (Fortsetzung)			
Azathioprin (zugelassen)	2–3 mg/kg KG Erhaltungsdosis: 1,5–2 mg/kg KG	Infektanfälligkeit, Knochenmarksdepression (Leukopenie-, Thrombopenie-, selten Anämie), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Fieber, Überempfindlichkeitsreaktionen, Ideosynkrasie, Hepatotoxizität, selten Fieber, Gelenkschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Alveolitis, Pankreatitis, Hautexanthem	Schwangerschaft: AZA darf bei entsprechender Indikation verordnet werden. Eine stabil auf AZA eingestellte Patientin sollte nicht umgestellt werden. Stillzeit: Eine AZA-Therapie und volles Stillen schließen sich nicht aus. Im Einzelfall kann bei entsprechenden Verdachtsmomenten eine Blutbildkontrolle beim Kind indiziert sein (www.embryotox.de). keine Impfungen mit Lebend-impfstoffen! Impferfolg insgesamt unsicher gleichzeitige Gabe von Allopurinol führt zu Myelotoxizität und Agranulozytose (Hemmung der Xanthinoxidase) – Dosisreduktion auf 25% AZA oder Umstellung von Allopurinol auf Probenezid oder Benzbromaron schwere Knochenmark- und Leberschädigung, fortgeschrittene Niereninsuffizienz
Ciclosporin A (off-label)	2 (–5) mg/d/kg KG in 2 Einzeldosen	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), Enzephalopathie (posteriore E.), Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, sekundäre Neoplasien, Infekte	Niereninsuffizienz, Weiteres ergibt sich aus dem Profil der Nebenwirkungen negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig
Methotrexat (off-label)	7,5–15 mg einmal pro Woche max. 25 mg einmal pro Woche als Kurzzeittherapie, jeweils in Kombination mit Folsäure (5 mg) 24 h nach Anwendung	Hepatotoxizität, Knochenmarksdepression, gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Ulzera, Exanthem, Haarausfall, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörung, Zystitis, Lungen-fibrose, kutane Vaskulitis, Photosensibilität, psychiatrische Störungen, Osteoporose	vorbestehende Leberschädigung, Übergewicht, Alkoholkrankheit, Knochenmarksdepression, Niereninsuffizienz (2 mg/dl), floride gastrointestinale Ulzera Schwangerschaft, Stillzeit, sichere Kontrazeption bis 3 Monate nach dem Absetzen negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig

Tabelle 7: Übersicht zur medikamentösen Therapie der Myasthenia gravis (Teil 3)

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Immunsuppressiva (Fortsetzung)			
Mycophenolat-mofetil (off-label, nach Versagen oder Unverträglichkeit von Azathioprin erstattungsfähig)	0,5–3 g/d meist 2 × 1g/d	gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Ulzera, GI-Blutung), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen (einschl. Sepsis und opportunistische Infektionen, Candidose, Herpes simplex, Herpes zoster) Lymphomrisiko unter Langzeittherapie	Kontraindikationen ergeben sich aus dem Profil der Nebenwirkungen Kürzlich wurde auf angeborene Missbildungen hingewiesen, daher wird eine effektive Kontrazeption bis 6 Wochen nach Beendigung der Therapie empfohlen negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig Risiko der Entwicklung einer PML
Tacrolimus (off-label)	0,1–0,2 mg/kg KG in 2 Einzeldosen	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), Enzephalopathie (posteriore E.), Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, sekundäre Neoplasien, Infekte	Niereninsuffizienz, Weiteres ergibt sich aus dem Profil der Nebenwirkungen negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig
Rituximab (off-label)	1000 mg i.v. an Tag 1 und 15 alle 6–9 Monate	Infusion-Reaktionen innerhalb von 24 Stunden nach Applikation, Infektionen (oberen und untere Atemwege, Harnwegsinfektionen), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom), Stevens-Johnson Syndrom, Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML).	schwere Infektionen (Tbc, HIV, Hepatitis, Sepsis, opportunistische Infektionen), maligen Erkrankungen, stark geschwächte Immunabwehr, Schwangerschaft, Stillzeit
Cyclophosphamid (off-label)	Pulstherapie: 500–750 mg/m^2 i.v. alle 4–8 Wochen unter Urothelprotektion mit Uromitexan Eine orale Cyclophosphamid-Therapie wird aufgrund der Nebenwirkungen und großen kumulativ erreichten Dosen nicht mehr empfohlen	Knochenmarkdepression, gastrointestinale Symptome, Zystitis (ausreichend Flüssigkeit !), Haarausfall, Leber-, Nierenschädigung, Dermatitis, Stomatitis, Hyperurikämie erhöhte Inzidenz von Spättumoren	fortgeschrittene Niereninsuffizienz empirische kumulative Höchstdosis bei begründeter Indikation 50–70 g im Verlauf mehrerer Jahre

PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie

Therapie

Die zur Therapie der Myasthenia gravis eingesetzten Medikamente sind in ▸ Tab. 7 und ▸ Tab. 8 aufgelistet. Einen schematischen Überblick gibt ▸ Abb. 1. Unabhängig vom nachgewiesenen Antikörper wird die MG nach denselben Prinzipien behandelt, wobei es unter den MAMG-Patienten häufiger schwerere Verläufe mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation zu geben scheint (Guptill and Sanders 2010).

Im Fall einer geplanten oder eingetretenen Schwangerschaft unter immunsuppressiver und symptomatischer Therapie oder Notwendigkeit einer solchen Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit empfiehlt sich ein Vorgehen gemäß aktueller Empfehlungen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie unter www.embryotox.de.

Tabelle 8: Cholinesterase-Inhibitoren

Substanz	Äquivalenz-Dosierung	Einzeldosis		Wirkungszeitraum	
	p.o	**i.v.**	**i.m.**	**Beginn**	**Maximum der Wirkung**
Pyridostigmin-Bromid* (unretardiert)	60–90 mg	2–3 mg	2 mg	5 min i.v. 45–60 min p.o.	3–5 h
(Pyridostigmin retard)**	90–180 mg	–	–	60 min	6–10 h
Neostigmin	15-mg-Tbl. sind außer Handel	0,5 mg	1 mg	5 min i.v. 10–30 min i.m.	2–3 h
Ambenonium-Chlorid***	7,5–10 mg	–	–	60 min	6–8 h
Edrophonium-Chlorid	–	10 mg		30 s****	1–2 min****

* *Faustregel zur Umstellung initial: 1 mg i.v. entspricht 30 mg oral. Weitere Dosierung nach klinischer Beurteilung (Score). Die Literatur nennt Verhältnisse zwischen 1:10 und 1:50. Die orale Tageshöchstdosis sollte im Regelfall nicht mehr als 450 mg (5 x 90 mg als Einzeldosis) betragen; parenterale Maximaldosis kurzzeitig (!) bis 20 mg/24 h.*

** *Wirkungszeitraum bis zu 12 Stunden; wegen individueller Resorptionsverhältnisse sehr unterschiedlich und deshalb nur selten empfohlen*

*** *Einsatz überwiegend bei Bromid-Allergie*

**** *2–3 Kreislaufzeiten; Bezug über Apotheken-Großhandel*

Abbildung 1: Schema zur eskalierenden Immuntherapie (Stufentherapie) der Myasthenia gravis

Indikation		1. Wahl	2. Wahl
Verlaufsmodifizierende Therapie	**Eskalations-therapie**	[Rituximab [Cyclophosphamid [(Pulstherapie)	Experimentelle Therapien [Andere monoklonale Antikörper*** [Proteasominhibitoren [Immunoablation, Myeloablation, Stammzelltransplantation
	Basistherapie	[Glukokortikosteroide ± Azathioprin [Thymektomie*	Glukokortikosteroide ± [Ciclosporin A [Methotrexat [Mycophenolat-Mofetil [Tacrolimus**
Krise	[Plasmapherese [Immunadsorption [IVIG [Methylprednisolon (Pulstherapie)		

* Altersfenster beachten, Thymektomie obligatorisch bei Thymustumoren
** Alphabetische Reihenfolge, individuelle Entscheidung für eine der aufgeführten Substanzen
*** Aus pathophysiologischer Überlegung heraus mögliche monoklonale Antikörper sind Alemtuzumab,Daclizumab, Eculizumab

Systematische Bewertungen der Therapie bei Myasthenia gravis der Cochrane Library (http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm) liegen vor für den Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren (Mehndiratta, Pandey et al. 2011), von Immunglobulinen (Gajdos, Chevret et al. 2012), der Plasmapherese (Gajdos, Chevret et al. 2002), von Glukokortikosteroiden (Schneider-Gold, Gajdos et al. 2005), von Immunsuppressiva (Hart, Sathasivam et al. 2007) und die Thymektomie bei nicht-paraneoplastischer MG (Cea, Benatar et al. 2013) sowie für die Therapie des LEMS (Keogh, Sedehizadeh et al. 2011).

Eine „Task Force“ europäischer Myasthenie-Experten hat nach Sichtung der publizierten Therapiestudien eine Fortschreibung des ersten Konsensusreports aus dem Jahr 2006 zur Behandlung neuromuskulärer Autoimmunkrankheiten vorgelegt (Skeie, Apostolski et al. 2010). Darüber hinaus wurden vom Ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG) für den deutschsprachigen Raum vertiefende Empfehlungen für die Immuntherapie der MG verfasst, die erfahrenen Neurologen eine weitere Orientierung geben können (Henze, Janzen et al. 2010 a; Henze, Janzen et al. 2010 b). Zur Behandlung der okulären Myathenie liegt eine erste systematische Bewertung durch die Cochrane Library (Benatar and Kaminski 2012) sowie durch eine Expertengruppe der EFNS/ENS vor (Kerty, Elsais et al. 2014).

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. Das trifft auch auf Substanzen zu, die wissenschaftlich in klinischen Studien geprüft wurden. Die Einschränkungen der freien Therapiewahl durch die Zulassungsproblematik dürfen nicht dazu führen, Patienten eine potenziell wirksame Therapie vorzuenthalten. 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 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 (Akt.Zeichen: B1KR7/05R)). Plausibel ist der off label use bei der MG unter zwei wesentlichen Bedingungen:

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

Symptomatische Therapie

Cholinesterase-Inhibitoren (ChEI; - Pyridostigmin, Neostigmin, Ambenonium) stellen die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme dar. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist durch elektrophysiologische Untersuchungen belegt, ihr breiter Einsatz in der Therapie der MG gründet sich jedoch auf unkontrollierte Beobachtungsstudien, Fallberichte/-serien und die tägliche klinische Erfahrung (Skeie, Apostolski et al. 2010; Mehndiratta, Pandey et al. 2011). Ethische Gründe verbieten heute placebo-kontrollierte randomisierte Studien. So findet sich in der Cochrane-Analyse zum Einsatz von ChEI nur eine einzige randomisierte kontrollierte Studie aus dem Jahr 1996, in der die Wirksamkeit von Neostigmin bei 10 Patienten mit generalisierter MG gegen Placebo in einem methodisch nicht vollständig transparenten Cross-over-Design gezeigt wurde (Badrising et al. 1996 als Abstract publiziert; (Mehndiratta, Pandey et al. 2011)).

Patienten mit MusK-Ak positiver MG sprechen in unkontrollierten Fallserien oft schlechter auf ChEI an als Patienten mit AChR-AK-positiver MG. In diesen Fällen wurden meist höhere Dosen eingesetzt, was aufgrund der bei Patienten mit MusK-Ak positiver MG bestehenden ACh-Hypersensitivität mit der Gefahr vermehrter systemischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) einhergehen kann und zu besonderer ärztlicher Aufmerksamkeit

führen muss (Punga, Flink et al. 2006; Evoli, Bianchi et al. 2008). Bei manchen dieser Patienten ist Ambenonium-Chlorid eine sinnvolle Alternative.

Die enterale Resorption von ChEI ist gering und individuell sehr variabel. Zu den empirischen Äquivalenzdosen bei oraler und parenteraler Applikation sei auf ▸ Tab. 8 verwiesen.

Pyridostigmin-Bromid*

ist heute das Medikament der Wahl für die orale Langzeitbehandlung. Cholinerge Überdosierungserscheinungen sind bei Dosierungen unter 300 mg/d in der Regel nicht zu erwarten. Die in diesem Dosisbereich auftretenden UAW sollen nicht mit dem Terminus der „cholinergen" Krise belegt werden. Unter i.v. Gabe kann es rasch zu starker Bronchialsekretion, Bronchospasmus und dem Bild einer cholinergen Intoxikation (früher „cholinerge" Krise) kommen (verstärkte myasthene Muskelschwäche mit cholinergen Intoxikationszeichen: abdominelle Krämpfe, Harndrang, Hypersalivation, Schwitzen, AV-Block, Miosis). Die parenterale Behandlung (kurzzeitig können maximal 24 mg/d i.v. gegeben werden) erfordert immer eine Überwachung auf einer „Intermediate Care-„ oder Intensivstation. Die häufigsten systemischen UAW bei oraler Gabe sind gastrointestinale Beschwerden (in bis zu 30% Diarrhö, Krämpfe), Hypersalivation (6%), Schwitzen (4%), Bradykardien, Verschwommensehen und vereinzelt Albträume (Skeie, Apostolski et al. 2010; Mehndiratta, Pandey et al. 2011). Zur Äquivalenzdosierung bei oraler oder intravenöser Gabe siehe ▸ Tab. 8.

Ambenonium-Chlorid

ist ein wenig verbreitetes, preiswertes Medikament, das bei Bedarf über den Arzneimittel-Großhandel bezogen werden kann. Ambenonium hat weniger muskarinerge, aber häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen als Pyridostigmin. Bei seltener Bromid-Unverträglichkeit ist Ambenonium eine Alternative zu Pyridostigmin. Es steht nur als orale Medikation zur Verfügung.

Edrophonium-Chlorid

(früher als Tensilon® im Handel) ist nicht als Arzneimittel zugelassen und wird wegen seiner kurzen Wirkungszeit nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Der Edrophonium Test ist bei Patienten in der Ambulanz zur Prüfung, ob Cholinesterase-Inhibitoren unter- oder überdosiert sind, wegen der Gefahr der Asystolie kontraindiziert.

Neostigmin

war die erste Substanz, die klinisch eingesetzt wurde (Walker 1935) und auch parenteral bei Schluckstörungen gegeben werden konnte (M. Walker setzte 1935 als erste Substanz Physostigmin-ein und wechselte wegen der ZNS-Gängigkeit und den daraus resultierenden zentralnervösen Nebenwirkungen zu Pyridostigmin). Tabletten sind bei uns nicht mehr im Handel (aber in USA und Kanada noch verfügbar).

Andere

In einer kleinen placebokontrollierten, randomisierten Pilotstudie zeigte der β2-Agonist **Terbutalin** einen positiven Effekt auf die Muskelkraft bei 5 von 8 behandelten MG-Patienten

(Soliven, Rezania et al. 2009). Es bleibt abzuwarten, ob der Effekt in einer größeren Studie ebenfalls nachzuweisen ist.

Patienten aus der ehemaligen Sowjetunion werden noch oft mit **Distigmin-Bromid** (Ubretid®), einem anderen Cholinesterase-Inhibitor behandelt, der bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen einsetzt wird. Die Hinweise zur Behandlung der Myasthenie in der Literatur hierzu sind spärlich, es dürfte nur in sehr seltenen Fällen als Ausweichpräparat in Betracht kommen. Es scheint aufgrund einer schnelleren Akkumulation leichter zu einer cholinergen Krise zu führen.

Außer einer negativen placebokontrollierten Studie für den Einsatz von **3,4-Diaminopyridin (DAP)** bei Kindern und Jugendlichen (Anlar, Varli et al. 1996) existieren keine Daten zur Wirksamkeit von DAP bei autoimmuner MG. Der Einsatz wird bei der autoimmunen MG nicht empfohlen. Es gibt einzelne Berichte, dass Patienten mit einer MusK-AK positiven MG und einer genetisch-bedingten MG infolge DOC7 Mutation von 3,4-Diaminopyridin oder auch Ephedrin/Salbutamol profitieren könnten (Schara, Barisic et al. 2009; Lorenzoni, Scola et al. 2013).

Immuntherapie

Der Nutzen einer Immunsuppression bei einer generalisierten Myasthenie ist allgemein akzeptiert, allerdings formal nur für wenige der verwendeten Immunsuppressiva durch größere randomisierte, kontrollierte Studien mit Klasse-1-Evidenz belegt. In einzelnen randomisierten, kontrollierten Studien konnte ein positiver Effekt einzelner Immunsuppressiva sogar nicht nachgewiesen werden. Diese Studien wiesen jedoch häufig methodische Schwächen auf, die an der jeweiligen Stelle diskutiert werden und den in der Praxis erwiesen Nutzen dieser Substanzen nicht in Frage stellen sollten.

Patienten mit einer zunächst rein okulären Myasthenie entwickeln unter Immunsuppression seltener eine Progression zu einer generalisierten Myasthenie (Sommer, Sigg et al. 1997; Kupersmith 2009). Studiengestützte Erfahrungen und prognostische Parameter zur Beendigung einer Immunsuppression existieren nur spärlich (Hohlfeld, Toyka et al. 1985). Nach einer mehrjährigen stabilen Remission kann ein protrahierter Auslassversuch unternommen werden. Das abrupte Absetzen der Immunsuppression 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 (Witte, Cornblath et al. 1984; Hohlfeld, Toyka et al. 1985). In einzelnen Fällen muss eine Immunsuppression lebenslang beibehalten werden. Mit zunehmender Dauer einer Immunsuppression können opportunistische Infektionen, Lymphome und andere schwerwiegende therapieassoziierte Begleiterkrankungen auftreten, sodass in der Regel eine Therapie mit Azathioprin von mehr als 10 Jahren Dauer vermieden und bei kumulierenden Substanzen (z. B. Cyclophosphamid) die Höchstdosis nicht überschritten werden soll. Die Überwachung und 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. Die

Kontraindikationen bei Kinderwunsch und Schwangerschaft müssen dabei beachtet werden. Wenn aus zwingenden klinischen Gründen davon abweichende Einzelfallentscheidungen getroffen werden, wird empfohlen, dies schriftlich zu dokumentieren.

Basistherapie

Glukokortikosteroide und Azathioprin sind Mittel der 1. Wahl zur Immunsuppression. Andere Immunsuppressiva können bei Kontraindikationen gegen, Unverträglichkeit von oder unzureichendem Ansprechen unter der adäquat dosierten Standardtherapie als Mittel der 2. Wahl erwogen werden. Hierfür stehen in alphabetischer Reihenfolge Ciclosporin A (1 positive kontrollierte Studie, (Tindall, Phillips et al. 1993)), Methotrexat (1 positive kontrollierte Studie, (Heckmann, Rawoot et al. 2011)), Mycophenolat-Mofetil (2 negative kontrollierte Studien mit allerdings kurzer Beobachtungszeit (Muscle Study 2008; Sanders, Hart et al. 2008; Hehir, Burns et al. 2010)) und Tacrolimus (1 negative kontrollierte Studie mit allerdings kurzer Beobachtungszeit (Yoshikawa, Kiuchi et al. 2011)) zur Verfügung.

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide (GKS) wie 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 (im Mittel innerhalb von 4–8 Wochen) oder Monaten (Pascuzzi, Coslett et al. 1984; Schneider-Gold, Gajdos et al. 2005; Skeie, Apostolski et al. 2010) und sollten daher vorrangig zur Therapie verwendet werden. GKS werden aufgrund der UAW selten als Monotherapie, sondern meist in Kombination mit einem steroid-sparenden Immunsuppressivum, am häufigsten mit Azathioprin, kombiniert. In Einzelfällen kann es früh (in den ersten 3–7 Tagen) nach Beginn einer GKS-Therapie zu einer passageren Verschlechterung vorbestehender myasthener Beschwerden kommen, insbesondere bei Patienten mit einer Beteiligung der bulbären Muskulatur. Daher ist in dieser Zeit eine engmaschige klinische Kontrolle (ggf. unter stationären Bedingungen) erforderlich. In der Praxis werden 2 unterschiedliche Dosierungsstrategien verfolgt:

1. **Langsame Eindosierung:**

Eingangsdosis 10–20 mg/d Prednison-Äquivalent, Steigerung um 5 mg pro Woche, bis eine stabile Remission erreicht ist (Ziel 1 mg/kg KG) (Seybold and Drachman 1974). Nachteil: langsamer Wirkungseintritt. In Abwägung von Risiken und Nutzen wird man dies nur bei sehr leichten Verläufen empfehlen.
Beginn mit der Zieldosis 1–1,5 mg/kg KG (60–80 mg/d Prednison-Äquivalent morgens). Vorteil: rascherer Wirkungseintritt. Bei etwa 10% der Patienten kommt es zu transienten, selten gravierenden Verschlechterungen (Pascuzzi, Coslett et al. 1984; Bae, Go et al. 2006), die aber von einer genuinen Verschlechterung (Progression) der MG abzugrenzen sind. Für die Erhaltungstherapie soll die minimale effektive Dosis (im besten Fall das Absetzen der GKS) angestrebt werden, die nur individuell empirisch zu ermitteln ist. Dazu ist nach Stabilisierung der myasthenen Beschwerden ein langsames (!) Ausschleichen (beispielsweise Tagesdosisreduktion um 5 mg/d alle 4 Wochen) erforderlich.

2. Intravenöse hochdosierte GKS-Pulstherapie:

Anwendung bei schwerer Exazerbation: 500–2000 mg Methylprednisolon i.v., nachfolgend orale Erhaltungstherapie; Pulstherapie ggf. im Abstand von 5 Tagen wiederholen ((Arsura, Brunner et al. 1985): offene Studie, 12 von 15 Patienten besserten sich; (Lindberg, Andersen et al. 1998): kleine doppelblinde randomisierte Studie bei mittelschwerer generalisierter MG, Besserung bei 8 von 10 behandelten Patienten).
Diese Hochdosistherapie kann bei Patienten mit bulbären Symptomen zu einer rapiden, wenn auch vorübergehenden Verschlechterung der Schluckfunktion führen, vermutlich als direkter Membraneffekt der GKS (Dudel, Birnberger et al. 1979). Auch eine schwere, akute Steroidmyopathie wurde beschrieben. Deshalb wird die hochdosierte GKS-Pulstherapie von vielen Experten nur in der Krise, und nur gleichzeitig mit der Plasmapherese oder nach Gabe von IVIG eingesetzt.

Die Schwere und Zahl der Nebenwirkungen einer Therapie mit GKS nehmen mit der Dauer und der kumulativen Dosis regelhaft zu. Ein besonderes Risiko haben Patienten mit internistischer Komorbidität (z. B. Diabetes mellitus). Bei Schwangeren ist besondere Vorsicht geboten (s. u.). Bei einer Therapiedauer von voraussichtlich länger als 6 Monaten und einer Dosis von > 7,5 mg Prednison-Äquivalent sollte jeder Patient von Beginn an eine Prophylaxe mit Kalzium 1000–1500 mg/d und Vitamin D 400–800 IE/d erhalten. Es ist empfehlenswert vor Therapiebeginn die Vitamin D Spiegel zu bestimmen, um ggf. Mangelzustände auszugleichen. Bei postmenopausalen Frauen sind Bisphosphonate (Risedronat, Etidronat) zur Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose zugelassen. Vor Zahnbehandlungen müssen Bisphosphonate wegen des Risikos der aseptischen Knochennekrosen pausiert werden. Die Datenlage zur Verhinderung von Frakturen bei Männern unter glukokortikoidinduzierter Osteoporose ist noch nicht ausreichend. Zum aktuellen Stand der Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose sei auf einen Algorithmus des Dachverbands Osteologie verwiesen (http://www.dv-osteologie.org). Die beste Prophylaxe gegen diese UAW ist die Begrenzung der Behandlungsdauer und der Verzicht auf eine höher dosierte Langzeittherapie.

Azathioprin

Azathioprin ist in der Myastheniebehandlung neben den GKS das am häufigsten eingesetzte Immunsuppressivum (Mertens, Balzereit et al. 1969; Mantegazza, Antozzi et al. 1988; Bromberg, Wald et al. 1997; Hart, Sathasivam et al. 2007) und seit 2004 für die Behandlung der MG zugelassen. Die Tagesdosierung beträgt initial 2–3 mg/kg KG, in der Langzeitanwendung bei stabilem Verlauf (klinisch und Antikörpertiter bezogen) etwa 2,5 mg/kg KG mit der Möglichkeit, in langsamen Schritten auf etwa 1 mg/kg KG zu reduzieren. Wegen des langsamen Wirkungseintritts ist der Therapieerfolg bei Monotherapie nicht vor mehreren Monaten zu erwarten. Bei etwa 80% kommt es unter Azathioprin zu einem Anstieg des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) der Erythrozyten, was bei Respondern häufiger und stärker als bei Non-Respondern zu beobachten ist. Azathioprin erlaubt es, GKS in der Langzeittherapie einzusparen, was insbesondere bei älteren Patienten vorteilhaft ist (Slesak, Melms et al. 1998; Evoli, Batocchi et al. 2000; Hart, Sathasivam et al. 2007). Die Kombinationstherapie von

Azathioprin und Prednisolon ist effektiver. Es werden längere Remissionen und weniger Nebenwirkungen als unter Monotherapie beobachtet (Palace, Newsom-Davis et al. 1998). Dabei ist zu beachten, dass die Wirkung der Kombinationstherapie erst nach einer Behandlungsdauer von 12–18 Monaten deutlich wurde.

Bei 10–20% erreicht man mit Azathioprin auch in Kombination mit Glukokortikosteroiden keine befriedigende Stabilisierung, sodass andere Immunsuppressiva eingesetzt werden (Therapieresistenz, Therapieeskalation). Das abrupte Absetzen von Azathioprin kann auch bei stabilem klinischen Zustand zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis hin zur myasthenen Krise führen (Hohlfeld, Toyka et al. 1985; Michels, Hohlfeld et al. 1988).

Azathioprin wird über die Xanthinoxidase zu Harnsäure abgebaut oder durch die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) methyliert. Beachtet werden muss die Medikamenteninteraktion mit Allopurinol, das die Xanthinoxidase und damit auch den Abbau von Azathioprin hemmt. Azathioprin darf dann nur mit 25 % der Standarddosierung (d.h. 0,5–0,75 mg/kg KG) eingenommen werden, um myelotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte aber am besten ganz vermieden werden. Diese Dosis-Reduktion gilt auch für den neuen selektiven Xanthinoxidase-Hemmer Febuxostat. Zur Senkung der Harnsäure können alternativ zu Allopurinol die allerdings weniger wirksamen Urikosurika Benzbromaron und Probenecid verwendet werden, wenn Azathioprin notwendig erschient. 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 (Hohlfeld, Michels et al. 1988). Praktisch empfohlen wird eine einmalige orale „Testdosis“ vor Beginn einer längerfristigen Therapie, um derartige UAW frühzeitig zu erfassen.

Bei unzureichender oder fehlender TPMT-Aktivität kommt es rasch nach Beginn von Azathioprin zu einer unerwartet starken Myelosuppression. Vor Therapiebeginn mit Azathioprin kann eine Bestimmung der TPMT-Aktivität oder des TPMT-Genotyps durchgeführt werden. Dies ist allerdings nicht die gängige Praxis. Patienten mit fehlender TPMT-Aktivität (Häufigkeit 1:300) oder Homozygotie für bekannte TPMT-Mutationen/SNPs dürfen nicht mit Azathioprin behandelt werden. Dieser Phänotyp ist mit ca. 0,5% sehr selten (Gisbert, Gomollon et al. 2007). Ob das Vorliegen dieser Mutation mit dem Auftreten der idiosynkratischen Sofortreaktion identisch ist, ist noch nicht geklärt. Niedrig normale TPMT-Werte sind nicht hilfreich, in diesem Fall muss klinisch langsam titriert werden. Hilfreich ist eine abendliche Testdosis von 50 mg Azathioprin, mit deren Hilfe generell die initiale Verträglichkeit abgeschätzt werden kann. Bei sehr hoher TPMT Aktivität kann es zur Unwirksamkeit der Azathioprin Therapie durch zu schnellen Abbau von Azathioprin kommen.

Ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen unter Azathioprin scheint bei einer Behandlungsdauer von weniger als 10 Jahren nicht vorzuliegen (Witte, Cornblath et al. 1986; Confavreux, Saddier et al. 1996). Bei Myasthenie-Patienten wurden unter Azathioprin-Therapie selten Lymphome, myelodysplastische Syndrome und schwerste opportunistische Infektionen beobachtet (Michels, Hohlfeld et al. 1988; Herrlinger, Weller et al. 2000). Aus dem nephrologischen Indikationsgebiet stammen Daten, die eine deutlich erhöhte Inzidenz von

kutanen Hyperkeratosen und Hautkrebs unter Azathioprin belegen, was dort auf die erhöhte UVA-Photosensibilität zurückgeführt wird (O'Donovan, Perrett et al. 2005). Regelmäßige dermatologische Vorsorgeuntersuchungen werden daher bei Dauertherapie auch bei MG-Patienten empfohlen. Bei Auftreten von generalisierten Warzen oder multiplen Basaliomen, muss die Behandlung umgestellt oder reduziert werden. Selten kann es bei intensiver Sonneneinstrahlung zu akuten phototoxischen Reaktionen kommen. Deshalb sollten die Patienten darauf hingewiesen werden intensive Sonneeinstrahlung zu meiden und wenn erforderlich Sunblocker (Lichtschutzfaktor 50) zu verwenden.

Ciclosporin A

Ciclosporin A (CSA) war in einer placebokontrollierten Studie der Klasse-1-Evidenz wirksam (Tindall, Phillips et al. 1993). Gegenüber 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 2 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 kann und sollte durch Spiegelbestimmungen im Blut (Talspiegel vor der morgendlichen Einnahme) überwacht werden. Im Vergleich zu Azathioprin ist der klinische Wirkungseintritt rascher und meist innerhalb von 4–6 Wochen erkennbar. CSA hat ein breites Spektrum an UAW, die meist dosisabhängig sind und durch den Einsatz neuer mikroverkapselter CSA-Formulierungen abgenommen haben. Neben opportunistischen Infektionen, Myelosuppression, Hirsutismus, Gingivahyperplasie und gastrointestinalen Symptomen müssen die Nephrotoxizität mit Hyperkaliämie (Kreatinin-Clearance vor Therapiebeginn muss immer bestimmt werden) und arterielle Hypertonie besonders beachtet werden. Spezielle neurologische UAW sind Tremor, Kopfschmerzen, erhöhte Krampfbereitschaft und die seltene reversible posteriore Leukenzephalopathie (typischer MRT-Befund). Die vom Patienten selbst als störend wahrgenommenen UAW sind ein wesentlicher Grund für mangelnde Therapieverlässlichkeit und häufigem Wunsch nach Umsetzen. Ebenfalls 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.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) wurde bereits in den 60-er Jahren bei der Myasthenie eingesetzt. Bis vor kurzem lagen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Eine Vergleichsstudie mit MTX (17,5 mg/Woche) bei 24 Patienten mit generalisierter MG erbrachte über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren den gleichen steroid-sparenden Effekt wie Azathioprin (2,5 mg/kg KG/d) (Heckmann, Rawoot et al. 2011). MTX kann als Medikament der Reserve entsprechend dem Einsatz bei der rheumatoiden Arthritis im Dosisbereich von 7,5–25 mg oral/i.v./i.m. einmal pro Woche verabreicht werden. Manche Experten bevorzugen MTX als Reservemedikament gegenüber Ciclosporin A bei älteren Patienten (Hilton-Jones 2007).

Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein Antimetabolit und hemmt mit einer klinischen Wirklatenz von 2–4 Monaten über die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) die De-novo-Purinsynthese, die in Lymphozyten im Gegensatz zu anderen Zellen speziell von diesem Enzym abhängt. Nach einem aktuellen Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) besteht eine Erstattungsfähigkeit von MMF bei Patienten, „bei denen sich Azathioprin als unverträglich erwiesen hat (Unverträglichkeit) oder bei denen sich Azathioprin bei einer ausreichend dosierten Therapie als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat oder eine Absenkung der begleitenden Kortikoid-Dosis unter die Cushingschwelle nicht erreichbar war (Therapieresistenz)“ (https://www.g-ba.de/).

MMF hat gegenüber Azathioprin 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 Diarrhö, hämolytische Anämie und Ödemneigung.

Unter 50 mit MMF behandelten Schwangeren, die im „European Network of Teratology Information Service“ systematisch dokumentiert wurden, wurde eine Missbildungsrate von 21% und eine Spontan-Abort-Häufigkeit von 35% registriert (Hoeltzenbein, Weber-Schoendorfer et al. 2012). MMF sollte daher bei geplanter Schwangerschaft rechtzeitig (mindestens 4 Monate) vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt werden. Bei ungeplanten Schwangerschaften muss MMF sofort abgesetzt und eine sonografische Feinuntersuchung mit geburtshilflicher Beratung veranlasst werden. Mit erhöhter Aufmerksamkeit wurden bei stark immunsupprimierten Patienten und einem systemischen Lupus erythematodes einzelne Fälle einer PML beobachtet. Auch der Fall eines primären ZNS-Lymphoms wurde bei einem MG-Patienten wenige Jahre nach Beginn von MMF wurde berichtet (Vernino, Salomao et al. 2005).

Therapierefraktäre MG-Patienten zeigten in mehreren Kohortenstudien (u. a. Ciafaloni, Massey et al. 2001; Hanisch, Wendt et al. 2009; Hehir, Burns et al. 2010) eine klinische Besserung mit steroidsparendem Effekt. Die Dosierung beträgt 1500–2000 mg/d und kann nach Spiegelbestimmung angepasst werden. In zwei der Phase-III-Studien konnte weder ein Vorteil von MMF gegenüber einer Monotherapie mit Prednison als Initialtherapie (Muscle Study 2008) noch ein steroidsparender Effekt über einen Zeitraum von 9 Monaten (Sanders, Hart et al. 2008) gesehen werden. Allerdings dauerte keine Studie länger als 36 Wochen (siehe Wirklatenz von MMF!), die Endpunkte waren sehr streng gewählt und der Therapieeffekt des GKS war unerwartet gut, sodass die Studie für eine (Nicht-)Überlegenheitsstudie unterpowert war. Die Gruppe des Erstautors beider Studien hat anschließend in einer unkontrollierten Kohortenstudie zeigen können, dass sich ein günstiger Effekt von MMF sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Prednison erst nach sechsmonatiger Behandlung detektieren lässt (Hehir, Burns et al. 2010). Unklar ist weiterhin, ob sich die Beobachtungen der offenen Therapiestudien bei einer längeren Behandlungszeit mit einer größeren Fallzahl bestätigen lassen.

Tacrolimus

Tacrolimus ist wie Ciclosporin ein Calcineurin-Inhibitor und hemmt selektiv die Transkription proinflammatorischer Zytokine und IL-2 in T-Lymphozyten. Die Wirkung von Tacrolimus ist im Vergleich zu Ciclosporin dosisbezogen um den Faktor 10–100 stärker. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem von Ciclosporin und ebenso wie dort stark abhängig von der Dosis (vgl. ▸ Tab. 7). Tacrolimus wurde in Japan entwickelt und ist dort zur Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen (Nagane, Utsugisawa et al. 2005; Tada, Shimohata et al. 2006). Mehrere offene Studien und kleinere Fallserien berichteten Behandlungserfolge mit Tacrolimus (3–5 mg/d) bei therapierefraktärer MG (Evoli, Di Schino et al. 2002; Konishi, Yoshiyama et al. 2005; Nagaishi, Yukitake et al. 2008; Minami, Fujiki et al. 2011). 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) Ciclosporin und Prednisolon absetzen und eine gute Stabilisierung unter einer Monotherapie mit Tacrolimus erreichen, was mit einem Abfall des AChR-AK-Titers einherging (Ponseti, Azem et al. 2005; Ponseti, Gamez et al. 2008). Eine randomisierte und placebo-kontrollierte klinische Studie bei 80 Patienten mit MG mit minimalem klinischen Schweregrad unter bestehender oraler Prednisontherapie (10–20 mg/d) über einen Zeitraum von 28 Wochen untersuchte den steroid-sparenden Effekt von Tacrolimus (3 mg/d). Die orale Prednisondosis wurde ab der 4 Woche stetig reduziert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tacrolimus und Plazebo bezüglich der mittleren oralen Prednisondosis in den letzten 12 Wochen des Beobachtungszeitraumes. Aufgrund der ausgewählten Studienpopulation und des kurzen Beobachtungszeitraumes lässt diese Studie jedoch nur sehr eingeschränkt Rückschlüsse über die längerfristige Wirksamkeit von Tacrolimus bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf GKS zu (Yoshikawa, Kiuchi et al. 2011). Tacrolimus ist nephro- und neurotoxisch. Es kommt häufig zum Anstieg des Kaliumspiegels (cave: Kaliumsubstitution bei MG) und über Induktion bzw. Blockade des CYP3A4-Metabolismus zu Interaktionen mit anderen Medikamenten und/oder Nahrungsmitteln (wie z.B. Grapefruitsaft).

Eskalationstherapie

Monoklonale Antikörper

Es existieren zahlreiche Einzelfallberichte und kleinere Fallserien über die erfolgreiche Anwendung von **Rituximab**, einem monoklonalen CD20-Antikörper zur Depletion zirkulierender B-Lymphozyten bei Patienten mit schwerer therapierefraktärer MG in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Remissionserhaltung (Zaja, Russo et al. 2000; Wylam, Anderson et al. 2003; Gajra, Vajpayee et al. 2004; Hain, Jordan et al. 2006; Baek, Bashey et al. 2007; Illa, Diaz-Manera et al. 2008; Nelson, Pascuzzi et al. 2009; Blum, Gillis et al. 2011; Maddison, McConville et al. 2011). Die Rituximab-Therapie kann bei positivem Effekt im Abstand von 6 Monaten wiederholt werden. Etabliert hat sich das "Rheuma-Schema" mit einer Konditionierung (2 x 1000 mg Rituximab im Abstand von 14 Tagen) gefolgt von der Erhaltungsphase im Abstand von 6 Monaten. Dies bewirkt i.d.R eine Depletion von B-Lymphozyten aus der Zirkulation für 6 bis 9 Monate (Lebrun, Bourg et al. 2009; Collongues, Casez et al. 2012; Diaz-Manera, Martinez-Hernandez et al. 2012). Diese Therapieoption sollte

zum jetzigen Zeitpunkt nur an Zentren mit besonderer Erfahrung in der Anwendung therapeutischer Antikörper durchgeführt werden. Angesichts der jüngeren Berichte zu schweren UAW (v. a. PML mit einem Risiko 3:100.000 bei Rheuma-Therapie mit Rituximab; (Carson, Evens et al. 2009)) kommt Rituximab als Behandlungsoption nur für Fälle mit schwerer generalisierter Myasthenie infrage, bei denen die klassischen Therapieoptionen versagt haben. Wie bei anderen Immuntherapien korrelieren die Autoantikörpertiter nicht sehr eng mit einem Ansprechen auf die Therapie mit Rituximab (Chan, Lee et al. 2007). Erfahrungen mit anderen immunselektiv wirksamen Antikörpern (Anti-CD52/Alemtuzumab, Anti-IL2R/Daclizumab, Anti-C5/Eculizumab; (Dalakas 2013)) und auch Proteasominhibitoren (Bortezomib; (Gomez, Willcox et al. 2012)) sind noch spärlich und sollten als experimentelle Therapien nur nach Versagen aller anderen immuntherapeutischen Optionen durch erfahrene Zentren in Erwägung gezogen werden.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz und ein Zytostatikum, das bei einer sehr schwer verlaufenden Myasthenie nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden kann. Darüber hinaus kann Cyclophosphamid auf dem Boden kleinerer unkontrollierter Fallserien (Lin, Martin et al. 2006; Drachman, Adams et al. 2008) auch bei Patienten mit andauernder Indikation für eine intermittierende Immunadsorption oder Plasmapherese im Rahmen individueller Heilversuche in Erwägung gezogen werden. Für die sehr schwere und gegenüber den anderen Zytostatika therapierefraktäre, lebensbedrohende MG kann (soll) Cyclophosphamid als ultima ratio eingesetzt werden, da positive Erfahrungen und Studien mit verschiedenen Therapieschemata vorliegen:

Cyclophosphamid-Pulstherapie: 500 mg/m^2 KOF alle 4 Wochen bis zur Stabilisierung; Begleitmedikation: Uromitexan, Cholinesterase-Inhibitoren, Steroide (De Feo, Schottlender et al. 2002): prospektive randomisierte, doppelblinde Studie); analog zu anderen schwer verlaufenden Autoimmunerkrankungen auch 750 mg/m^2 KOF alle 3–4 Wochen.
Immuno-/Myeloablative Therapie: 50 mg/kg KG an 4 Tagen, ggf. mit nachfolgender Gabe von G-CSF ((Drachman, Jones et al. 2003; Gladstone, Brannagan et al. 2004; Lin, Martin et al. 2006); kleine Fallstudien, Klasse-3-Evidenz) oder eine auto- oder allogene **Stammzelltransplantation** (Strober, Cowan et al. 2009). Nur bei Therapieresistenz im Rahmen einer kombinierten Mehrfachtherapie.

Dokumentiert werden sollten die kumulative Dosis und 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). Bei gegebener Indikation können in Einzelfällen analog der Therapie der ANCA-positiven Vaskulitiden hohe kumulative Dosisbereiche um 50–70 g erreicht werden. Da diese bei oraler Applikation sehr viel schneller erreicht werden als bei intravenöser Applikation, sollte Cylophosphamid nur noch als intravenöse Pulstherapie und nicht mehr als orale Dauertherapie Verwendung finden. Die Spätkomplikationen der Therapie mit Cyclophosphamid sind teilweise gravierend: Malignome, Lungenfibrose, Myokardschäden,

Dermatofibrome. Die Indikation muss daher streng gestellt werden und sollte ausschließlich durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen.

Interventionstherapie

Die folgenden therapeutischen Maßnahmen sind indiziert zur Abwendung einer krisenartigen Verschlechterung, bei der manifesten myasthenen Krise (▶ Tab. 9) und in besonderen

Tabelle 9: Intensivmedizinische Maßnahmen zur Behandlung der myasthenen Krise (mod. nach (Toyka and Müllges 1994)).

I. Respiratorische Insuffizienz (noch ohne Intubationspflichtigkeit)	II. Respiratorische Global-Insuffizienz (intubationspflichtige Patienten)
[Lagerung mit erhöhtem Oberkörper, Rachen freihalten, eventuell Guedel-Tubus, Sekrete und Speichel absaugen [Sauerstoffmaske, Sauerstoffsättigung überwachen [i.v. Cholinesterase-Inhibitoren: initial Bolus von 1–3 mg Pyridostigmin oder 0,5 mg Neostigmin, weiter mit 0,5–1,0 mg Pyridostigmin/h oder 0,15–0,3 mg Neostigmin/h über Perfusor [Dosisadaptation nach klinischer Beurteilung, **cave**: starke Bronchialsekretion - (vgl. ▸ Tab. 8). Kritische Beurteilung bei maximaler Dosierung um 24 mg/24 h und mehr [Atropin 0,25–0,5 mg s.c., 3–6 Gaben pro Tag bei starken cholinergen Nebenwirkungen [Notfall-Labor: Elektrolyte (Hypokaliämie ggf. auf hochnormale Werte anheben) [Blutbild, Gerinnung, Nierenretentionswerte, Schilddrüsenparameter [durchgreifende Antibiose nach Infektionsdiagnostik (Blut, Urin, Trachealsekret, Rachenabstrich), vorzugsweise Kombinationen mit Cephalosporinen der dritten Generation, Aminoglykoside soweit möglich vermeiden [Vitalkapazität regelmäßig überwachen, Thromboseprophylaxe [wenn vorhanden, Plasmapherese oder Immunadsorption vorbereiten, Kontraindikation: Sepsis mit DIC, dann alternativ Immunglobuline 0,4 g/kg KG über 5 Tage	[Intubation, vorzugsweise transnasal, -Tracheotomie bei längerer Beatmungspflichtigkeit [assistierte Beatmung nach dem CPAP-Modus und PEEP-Einstellung von etwa 3 cm WS [bevorzugt Sedativa mit kurzer Halbwertszeit verabreichen [regelmäßige Überwachung der therapeutischen Maßnahmen [Medikamentenpause bei überdosierten Patienten (cholinerge Krise durch zu hohe i.v. Gabe) [Plasmapherese oder Immunadsorption vorbereiten, alternativ Immunglobuline (IVIG) (siehe Text) [hochdosierte immunsuppressive Therapie beginnen (Pulstherapie mit GKS oder Kombination aus Ciclosporin A und Azathioprin, eventuell auch Rituximab 2x1000 mg i.v. und/oder Cyclophosphamid 750 mg/m2 i.v)

Situationen wie einer instabilen Myasthenie während der Schwangerschaft sowie in einzelnen Fällen bei therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen.

Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) sollten mit 0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden (Imbach, Barandun et al. 1981), alternativ 1 g/kg KG an 2 Tagen (Bain, Motomura et al. 1996; Gajdos, Tranchant et al. 2005; Zinman, Ng et al. 2007). IVIG sind ortsunabhängig, rasch verfügbar und ohne technischen Aufwand zu applizieren. IVIG verkürzten in der myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit und erwiesen sich dabei ähnlich effektiv wie die Plasmapherese (Gajdos, Chevret et al. 1997; Gajdos, Chevret et al. 2012). Nach einem aktuellen Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom

März 2014 besteht eine Erstattungsfähigkeit von IVIG (Standarddosis: 0,4 g/kg Körpergewicht über fünf aufeinander folgenden Tagen, alternativ 1 g/kg Körpergewicht über zwei Tage) bei „Patienten mit einer Myasthenia gravis, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter einer laufenden immunsuppressiven Langzeittherapie 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 können IVIG zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thymektomie) oder vor Beginn einer hoch dosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie nützen. Die klinische Ansprechrate in mehreren offenen Studien beträgt zusammengenommen 80%. IVIG können neben Steroiden bei einer mittelschweren bis schweren MG im Kindes- und Jugendalter kurzfristig anstelle der Plasmapheresebehandlung zum Einsatz kommen, da sie schneller als Immunsuppressiva wirken, oder bei einer Exazerbation während der Schwangerschaft, wenn Glukokortikosteroide nicht ausreichen und eine Plasmapherese zu riskant erscheint. Zum klinischen Stellenwert der IVIG als Erhaltungstherapie – entweder allein oder als Add-on-Therapie bei bereits bestehender immunsuppressiver Medikation – liegen keine Daten aus RCTs 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) über längere Zeit eingesetzt werden (Henze, Janzen et al. 2010 b; Stangel and Gold 2011; Eienbroker, Seitz et al. 2014). Einzelne Patienten mit therapierefraktären Behinderungen scheinen im Intervall von IVIG zu profitieren (Howard 1998; Achiron, Barak et al. 2000). 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. Ein Therapieversuch mit IVIG ist auch dann erwägenswert, wenn gleichzeitig eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) auftritt und die Standardtherapie nur zur unbefriedigenden Kontrolle der myasthenen Symptomatik und der ITP geführt hat.

Plasmapherese

Die Plasmapherese entfernt unselektiv die nicht korpuskulären Blutbestandteile über Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren mit Gefäßzugang über großvolumige periphere oder zentrale Venenkatheter. Das Verfahren ist personalintensiv und wird von nephrologischen (Plasmaseparation) oder hämatologischen Abteilungen (Plasmazentrifugation), meist direkt auf intensivmedizinischen Abteilungen betrieben. Die Plasmapherese wird mit Erfolg seit 1976 bei der Myasthenia gravis eingesetzt (Pinching and Peters 1976; Dau, Lindstrom et al. 1977; Samtleben, Besinger et al. 1980). Die Indikation besteht in der myasthenen Krise. Zudem kann die Plasmapherese bei anderen therapierefraktären Situationen zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thymektomie) oder vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie verwandt werden. Es werden

typischerweise 6–8 Behandlungen (anfangs auch täglich, meist an jedem zweiten Tag das ein- bis eineinhalbfache Plasmavolumen) durchgeführt, bis eine klinische Stabilisierung erreicht ist. Ohne begleitende Immunsuppression ist die klinische Wirkung nur wegen der verstärkten Antikörper-Neuproduktion auf wenige Wochen begrenzt (Newsom-Davis, Vincent et al. 1978; Heininger, Hendricks et al. 1985). Nach jeder Behandlung ist eine Substitution mit Humanalbumin nötig. Bei sekundärem Antikörpermangel-Syndrom (IgG < 150 mg/dl) wird eine Substitution mit polyvalentem IgG empfohlen. Früher wurde auch das heute wegen zahlreicher UAW obsolete Frischplasma (FFP) eingesetzt. 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. Studienergebnisse zur Beeinflussung des Langzeitverlaufs einer Myasthenie durch Plasmapherese gegenüber der Immunsuppression fehlen (Gajdos, Chevret et al. 2002). In der Behandlung myasthener Exazerbationen sind Plasmapherese und IVIG trotz einer kontroversen Einschätzung eines Reviews von Arbeiten zwischen 1995 und 2009 (Cortese, Chaudhry et al. 2011) wahrscheinlich gleichwertig und sollten beide als Behandlung eingesetzt werden (Gajdos, Chevret et al. 2008; Skeie, Apostolski et al. 2010). Eine nicht als Äquivalenzstudie geplante randomisierte kontrollierte Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden therapeutischen Ansätzen herausarbeiten (Gajdos, Chevret et al. 1997). Daneben gibt es eine kontrollierte Cross-over-Studie, deren Rekrutierungsziel klar verfehlt wurde (Ronager, Ravnborg et al. 2001) und eine retrospektive Kohortenstudie (Qureshi, Choudhry et al. 1999). Beide Studien erbrachten ebenfalls keine Hinweise für die Überlegenheit eines Ansatzes. Die Autoren konnten zwar zeigen, dass die Beatmungsdauer in der Plasmaaustauschgruppe jeweils kürzer ist, jedoch wurde in keiner Studie für die hinsichtlich der Beatmungsdauer bei myasthener Krise entscheidenden Prädiktoren (Alter, Komorbidität, initiales pCO_2) stratifiziert/balanciert randomisiert. Eine neuere Vergleichsstudie mit 84 Patienten mit moderater bis schwerer MG (QMGS > 10.5) und klinischer Exazerbation zeigte eine vergleichbar Effektivität von IVIG und Plasmapherese bezüglich des primären Endpunktes der Reduktion des QMGS (69% bei IVIG und 65% bei Plasmapherese) und deren Dauer sowie sekundärer klinischer und elektrophysiologischer Endpunkte über einen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen (Barth, Nabavi Nouri et al. 2011).

Immunadsorption

Die Immunadsorption wird heute vielfach anstelle der klassischen Plasmapherese durchgeführt und bei der Myasthenie als gleich wirksam betrachtet (Yeh and Chiu 2000; Zeitler, Ulrich-Merzenich et al. 2006). Eine vergleichbare Effektivität in der Therapie der myasthenen Krise konnte kürzlich in einer randomisierten, kontollierten Studie gezeigt werden (Kohler, Bucka et al. 2011). Die logistischen und technischen Voraussetzungen entsprechen denen der Plasmapherese. Bei diesem Verfahren werden entweder semiselektiv IgG mit einer Tryptophan-Polyvinyl-Gelmatrix (Heininger, Hendricks et al. 1985) bzw. kostenintensiven Protein-A-Säulen (Skeie, Apostolski et al. 2010) entfernt oder selektiv IgG der Subklassen IgG 1, 2, und 4 mittels Bindung an Protein-A-Sepharose eliminiert (Grob, Simpson et al. 1995).

Vorteile der Immunadsorption sind die fehlende Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen, bei Protein-A-Säulen auch die fehlende Störung der Gerinnungsverhältnisse und die Möglichkeit zu weitaus höheren Austauschvolumina ohne kritische Volumenschwankungen. Die Verwendung kleinerer Säulen hat zu einer erheblichen Kostensenkung dieses eleganten, aber teuren Therapiebverfahren geführt. Eine Thromboseprophylaxe darf nicht ausgesetzt werden (Gold, Krenzer et al. 2008).

Thymektomie

Randomisierte, kontrollierte Studien zur Effizienz der Thymektomie an sich und im Vergleich zur heute üblichen Immunsuppression existieren nicht (Cea, Benatar et al. 2013). Die Thymektomie stellt für Patienten mit einer generalisierten Myasthenie ohne Thymom eine Therapieoption dar, die nach einer Metaanalyse eine Klasse-2-Evidenz erreicht (Gronseth and Barohn 2000). Die Thymektomie ist stets ein elektiver Eingriff und weist bei stabilen klinischen Verhältnissen, d. h. in der Regel nach einer wirksamen Vorbehandlung mit GKS oder anderen Maßnahmen, eine sehr geringe perioperative Mortalität auf (< 1%). Der Erfolg einer Thymektomie tritt meist verzögert ein und ist retrospektiv oft erst nach mehreren Jahren erkennbar. Hieraus leitet sich die weiterhin offene Frage der kausaltherapeutischen Bedeutung der Thymektomie ab.

Patienten im Alter von 15–50 Jahren (EOMG) mit generalisierter Myasthenie scheinen am deutlichsten von der Thymektomie zu profitieren, wenn diese innerhalb von 1–2 Jahren nach Diagnosestellung durchgeführt wird. Diese Altersgrenzen zur Thymektomie sind willkürlich und werden von manchen Experten weniger eng angesetzt (Hohlfeld, Goebels et al. 1993).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–14 Jahren mit einer AChR-AK-positiven MG sollte die Thymektomie erst nach unzureichendem Ansprechen auf Cholinesterase-Inhibitoren und GKS und bei generalisierter MG mit behindernder Symptomatik erwogen werden, da nachteilige Wirkungen einer sehr frühen Thymektomie auf das Immunsystem nicht auszuschließen sind. Experten sehen diesen Zeitraum allerdings unterschiedlich. Nach Operationsvorbereitung durch Plasmapherese, u. U. auch IVIG, kann die Operation mit niedrigem peroperativem Risiko in Betracht gezogen werden.

Zum Stellenwert einer Thymektomie bei Patienten mit einer rein okulären Myasthenie ohne Thymom existiert bisher keine ausreichende Datenbasis (Benatar and Kaminski 2012). Die Thymektomie wird in dieser Situation von einzelnen Experten als Option betrachtet, wenn die medikamentöse Therapie unzureichend wirkt (Schumm and Stohr 1984; Roberts, Venuta et al. 2001). Möglicherweise kann diese ähnlich der immunsuppressiven Therapie einer Generalisation der okulären Myasthenie entgegenwirken (Kerty, Elsais et al. 2014). Patienten ohne nachweisbare Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren und vermutlich auch Patienten mit MuSK-Antikörpern scheinen nicht von einer Thymektomie zu profitieren. In Einzelfällen kann diese ebenso wie die Therapie mit einem monoklonalen Antikörper im Rahmen eines individuellen Heilversuches erwogen werden.

Technik der Thymektomie:

Standardverfahren war bisher die transsternale Thymektomie (TS-Tx) mit Entfernung des gesamten Thymus und retrosternalen Fettgewebes. Angestrebt wird hierbei die „maximale“ Thymektomie (Jaretzki, Penn et al. 1988). Minimalinvasive Eingriffe (Novellino, Longoni et al. 1994; Sabbagh, Garza et al. 1995; Yim, Kay et al. 1995; Ruckert, Gellert et al. 1999; Gellert, Bottger et al. 2005; Bachmann, Burkhardt et al. 2008) werden zunehmend eingesetzt, sind jedoch nicht frei von Komplikationen. Die vorliegenden, teilweise großen Fallserien zur videoassistierten thorakoskopischen Thymektomie (VAT-Tx) können aufgrund z. T. erheblicher konfundierender Faktoren nur mit Einschränkungen miteinander verglichen werden, wenn auch die Auswirkungen auf therapeutische und klinische Surrogate bislang ähnlich zu sein scheinen (Meyer, Herbert et al. 2009). Es ist festzuhalten, dass eine endoskopische Thymektomie in erfahrenen Zentren als Option, nicht aber als neuer Standard betrachtet werden kann. Bei einem Thymom wird aus Gründen der radikalen Tumorentfernung unabhängig von der Tumorgröße ein transsternaler Zugang durchgeführt.

Thymom und Myasthenia gravis (paraneoplastische Myasthenia gravis):

Beim Nachweis eines Thymoms besteht unabhängig von der Ausprägung der MG eine Operationsindikation. In jedem Falle sollte die histologische Aufarbeitung durch eine Referenzpathologie ergänzt werden die die WHO- (Marx and Muller-Hermelink 1999), die Masaoka-(Okumura, Ohta et al. 2002) Klassifikation, sowie den Resektionsstatus (R0, R1, R2) enthalten sollte. Ältere und multimorbide Patienten können palliativ strahlentherapiert werden, wenn eine geringe Tumorausbreitung, eine langsame Progredienz des Thymoms und gut kompensierbare Myastheniesymptome vorliegen. Primär inoperable Thymome und Rezidive können bei positivem Octreoscan neoadjuvant mit Somatostatin® plus Prednisolon behandelt werden (Kurup and Loehrer 2004; Loehrer, Wang et al. 2004)

Die wichtigsten Prognosemarker sind das intraoperative Tumorstaging (Masaoka, Monden et al. 1981) (▸ Tab. 10) und die Tumordignität (Strobel, Bauer et al. 2004) (vgl. ▸ Tab. 5).

Tabelle 10: Klinisches Staging von Thymomen (Masaoka, Monden et al. 1981)

Stadium	Merkmale
I	komplett umkapselter Tumor ohne mikroskopische Kapselperforation
IIA	mikroskopische Invasion des Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura
IIB	makroskopische Invasion in die Pleura
III	makroskopische Invasion von Nachbarorganen: A: große Gefäße, B: Lunge
IVA	intrathorakale Ausbreitung mit Metastasen in Pleura und/oder Perikard
IVB	Fernmetastasen nach lymphogener oder hämatogener Aussaat

Thymome im Stadium I und II mit Klassifikation nach WHO-Typ A, AB und B1 haben ein

geringes Rezidivrisiko, sodass man nach chirurgisch vollständiger Resektion (RO) abwarten kann. Thymome WHO-Typ B2 und B3 im Stadium II sowie alle Stadien III und IV müssen auf dem Boden eines interdisziplinären Konzepts behandelt werden. Bisheriger Standard ist die Strahlentherapie bei lokal begrenztem Tumor. Bei Pleurametastasierung (Masaoka IVa) macht die Bestrahlung keinen Sinn wegen der diffusen Aussaat, solche Patienten sollten in entsprechend erfahrenen Zentren operiert werden.

Bei lokal-invasiven Thymomen hat die adjuvante Chemotherapie Bedeutung (Phase-II-Studien: ADOC: Doxorubicin, Vincristin, Cisplatin, Cyclophosphamid; Ansprechrate bis 90%, medianes Überleben 1,3 Jahre (Fornasiero, Daniele et al. 1991); PAC: Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid; Ansprechrate 50%, medianes Überleben 3,2 Jahre (Loehrer, Kim et al. 1994; Lemma, Lee et al. 2011); aktuelle Studiendaten bei (Giaccone 2005; Wright 2008; Schmitt and Loehrer 2010). Eine weitere Therapieoption stellt die HITOC Behandlung dar, eine lokale, intrapleurale Chemotherapie mit erwärmten Platin (Ried, Potzger et al. 2013 a; Ried, Potzger et al. 2013 b).

Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Neben der medikamentösen Therapie profitieren viele MG-Patienten von physiotherapeutischen und rehabilitativen (Cup, Pieterse et al. 2007) Maßnahmen. Liegt nach Ausschöpfen der medikamentösen Behandlung und den Kriterien der Kostenträger eine Gefährdung der Erwerbstätigkeit, eine massive Einschränkung in den Alltagsaktivitäten (ATL) oder drohende Pflegebedürftigkeit vor, kann eine medizinische Rehabilitation in einer Fachklinik beantragt werden. Die Rehabilitationsbedürftigkeit und die Rehabilitationsprognose müssen im Vorfeld benannt und klar beschreiben werden. Eine stationäre Rehabilitation kann nach krisenhafter Verschlechterung als Anschlußheilbehandlung oder nach Ausschöpfen der ambulanten Möglichkeiten beim Kostenträger beantragt werden.

Impfungen bei Myasthenia gravis

Impfungen stellen eine besondere Aktivierung des Immunsystems dar, bei denen grundsätzlich die Möglichkeit der Exazerbation einer Autoimmunerkrankung besteht.

In einer bisher nicht veröffentlichten nicht als Äquivalenzstudie geplanten placebokontrollierten randomisierten Studie bei 62 Patienten (ProPATIent-Studie) mit generalisierter AChR-AK-positiver MG konnte kürzlich erstmals gezeigt werden, dass sich nach einer Influenza-Schutzimpfung (H1N1, H3N2 und Influenza B) weder die Muskelkraft (modifizierter Myasthenie-Score) noch die Höhe der AChR-AK-Titer signifikant zwischen Verum- und Placebogruppe unterscheiden (Tackenberg, persönliche Kommunikation). Allerdings scheinen mit Immunsuppressiva behandelte Patienten nach einmaliger Impfung seltener einen Impftiter zu entwickeln. In 2 unkontrollierten Fallserien fanden sich keine durch Influenza-Impfung bedingten Exazerbationen einer vorbestehenden generalisierten MG (Zinman, Thoma et al. 2009; Auriel, Regev et al. 2011). Daten zu anderen Impfindikationen (z.

B. Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A und B, Poliomyelitis, Pneumokokken) sind nur kasuistisch vorhanden und nicht wegweisend. Es gibt keine Publikationen zu Impfrisiken bei LEMS.

In jedem Fall muss vor einer geplanten Impfung die Indikation streng, aber nicht zurückhaltend gestellt und im Kontext der Lebens- und Arbeitswelt des Patienten gesehen werden. Im Allgemeinen kann auf dem Boden von Expertenwissen die Empfehlung für Impfungen mit Totimpfstoffen ausgesprochen werden, Lebendimpfstoffe dürfen bei Immunsupprimierten nicht appliziert werden. Für die Influenza-Schutzimpfung kann eine Impfung durchgeführt werden, jedoch sollte der Impferfolg anhand eines dreifachen Impftiteranstiegs 2–4 Wochen nach der Impfung kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollte eine zweite Impfung erfolgen.

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

Das LEMS ist eine seltene präsynaptische neuromuskuläre Erkrankung, die durch Autoantikörper gegen den P/Q-Typ des spannungsgesteuerten Kalziumkanals („voltage-gated calcium channel; VGCC) peripherer Nerven hervorgerufen wird. Diese Antikörper sind pathognomonisch und lassen sich bei etwa 85% aller Patienten mit LEMS nachweisen (Motomura, Johnston et al. 1995). Klinisch besteht eine Trias aus (i) proximal-betonter belastungsabhängiger Schwäche (meist ohne Beteiligung der okulären und bulbären Muskulatur), (ii) Hyporeflexie und (iii) acholinergen autonomen Störungen. Die Schwäche und Hyporeflexie breiten sich typischerweise im Verlauf von kaudal (Beine) nach kranial (Arme) aus und können sich nach maximaler Willkürinnervation vorübergehend bessern (Fazilitation). Elektrophysiologisch zeigt sich in der 3/s-Serienstimulation ein Amplituden- und/oder Flächendekrement vor Arbeit wie bei der MG. Typischerweise hat das cMAP bei LEMS eine niedrige Amplitude und zeigt nach wiederholter hochfrequenter Reizung (30/s-Serienstimulation) oder nach Arbeit (maximale Willkürinnervation über 30 Sekunden) eine deutliche Amplituden- und/oder Flächenzunahme (Inkrement). Die beiden letzteren Befunde verweisen auf die präsynaptische Lokalisation der neuromuskulären Übertragungsstörung. Die 30/s-Serienstimulation ist schmerzhaft für den Patienten und bei Vorliegen der oben beschriebenen Phänomene (Dekrement mit niedriger Ausgangsamplitude/-fläche vor Arbeit und Inkrement typischerweise >100% nach Arbeit) entbehrlich.

Das LEMS kann **autoimmun** (aiLEMS; meist Patienten unter 50 Jahren) oder in 50–60% der Fälle als **paraneoplastische Erkrankung** (pLEMS; vor allem bei SCLC) auftreten (O'Neill, Murray et al. 1988). In bis zu einem Viertel der Fälle ist das aiLEMS mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (vor allem Schilddrüsenerkrankungen und rheumatoide Arthritis) (Wirtz, Bradshaw et al. 2004; Ried, Potzger et al. 2013 b). Der antigene Stimulus des pLEMS geht von VGCC aus, die vom Tumorgewebe exprimiert werden (Roberts, Perera et al. 1985); beim aiLEMS ist der Trigger für die Autoantikörperentstehung unbekannt.

Kürzlich wurde ein klinischer Score entwickelt, der eine Vorhersage einer paraneoplastischen Genese eines LEMS bei kleinzelligem Bronchialkarzinom ermöglicht (Titulaer, Maddison et al. 2011). Der “Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P) Score“ bewertet

folgende Kriterien zu Beginn oder innerhalb von 3 Monaten nach Erkrankungsbeginn jeweils mit 1 Punkt:

1. **D**ysarthria, dysphagia, neck muscle weakness - bulbäre Beteiligung
2. **E**rectile dysfunction - erektile Dysfunktion bei Männern
3. **L**oss of weight - Gewichtsverlust ≥ 5%
4. **T**obacco at onset – Rauchen zum Zeitpunkt der Erkrankung
5. **A**ge - Alter ≥ 50 Jahre
6. **P**erformance in Karnofsky score 0-60 - Karnofsky Index < 70

Bei einem Score von 3 und mehr Punkten lag in > 90% ein paraneoplastisches LEMS vor.

Anti-SOX1 Antikörper finden sich bei 65% der Patienten mit einem paraneoplastischen LEMs, während sie nur bei 5% der Patienten mit einem autoimmunen LEMS gefunden werden. Sie können daher zusätzlich bei der Einschätzung der Ätiogenese des LEMS hilfreich sein (Sabater, Titulaer et al. 2008; Titulaer, Klooster et al. 2009).

Die meisten SCLC in Patienten mit LEMS werden innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der neurologischen Symptome (meist in einem limitierten Stadium) entdeckt (Titulaer, Wirtz et al. 2008; Titulaer, Soffietti et al. 2011). Alle Patienten mit einem LEMS sollten daher unabhängig von ihrem individuellen Risiko für ein SCLC ein Thorax-CT und bei unauffälligem Befund ein ^{18}F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT erhalten (Titulaer, Wirtz et al. 2008; Titulaer, Soffietti et al. 2011). Aufgrund der geringen Sensitivität ist ein Röntgen-Thorax zur Tumorsuche nicht geeignet. Im Falle eines unauffälligen Befundes sollte das Screening je nach Risikokonstellation alle 3 bis 6 Monate für mindestens 2 Jahre durchgeführt werden. Durch ein solches Screening werden 91% aller SCLC innerhalb von 3 Monaten und 96% aller SCLC innerhalb von 1 Jahr entdeckt (Titulaer, Wirtz et al. 2008; Titulaer, Soffietti et al. 2011). Anschließend sind Screenings auf Basis einer individuellen Risikoeinschätzung alle 12 Monate für bis zu 3 weitere Jahre sinnvoll (Titulaer, Wirtz et al. 2008; Titulaer, Soffietti et al. 2011).

Eine aktuelle Übersicht des Krankheitsbildes findet sich bei Titulaer et al. (Titulaer, Lang et al. 2011)

Autoimmunes LEMS

Wie bei der autoimmunen MG, basiert die medikamentöse Therapie des aiLEMS auf einem symptomatischen und einem immuntherapeutischen Ansatz.

Für die **symptomatische Behandlung** des LEMS steht **3,4-Diaminopyridin** (3,4-DAP, Amifampridin) auf dem Boden von 4 kleineren placebokontrollierten RCTs mit insgesamt 44 Patienten zur Verfügung (McEvoy, Windebank et al. 1989; Sanders, Massey et al. 2000; Oh, Claussen et al. 2009; Wirtz, Verschuuren et al. 2009; Keogh, Sedehizadeh et al. 2011), das in seiner Weiterentwicklung zu Amifampridin seit 05.01.2010 im „Orphan-Drug“-Status in Europa für LEMS zugelassen ist.

Alternativ kann die Apotheken Rezeptur gemäß „Deutschen Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium (22.3.)“ nach Rezeptverordnung durch einen Apotheker hergestellt und

abgegeben werden. Die Rezeptur Verordnung ist genauso wirksam, kann in passenden Dosierungen abgefüllt werden und ist signifikant preiswerter als das Fertigarzneimittel.

Alle 4 Studien beweisen die Wirksamkeit von 3,4-DAP auf elektrophysiologische Surrogate, 2 der Studien auch auf klinische Endpunkte (Sanders, Massey et al. 2000; Oh, Claussen et al. 2009). 3,4-DAP sollte immer als symptomatisches Therapeutikum der ersten Wahl in einer Dosis von 4 × 10 mg/d (beginnend mit 15 mg Tagesdosis und steigerbar auf 5 × 20 mg/d) bei LEMS eingesetzt werden (▸ Tab. 11). Auf der Basis von Expertenwissen kann **Pyridostigmin** in Einzelfällen in Kombination gegeben werden; systematische Daten dazu liegen nicht vor.

Tabelle 11: Medikamentöse Therapie des LEMS

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
3,4-Diaminopyridin / Amifampridin	4 × 10 mg/d (langsames Eindosieren !) steigerbar auf bis zu 5 × 20 mg/d	Parästhesien, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Krämpfe, epileptische Anfälle, kardiale Arrhythmien Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten (Auszug): SSRI, Fluorchinolone, Malariamittel, Trizyklika, GKS, atypische Neuroleptika, Opioide, Theophyllin, sedierende Antihistaminika	bekannte Allergie, aktive Epilepsie, schlecht einstellbares Asthma bronchiale gleichzeitige Therapie mit Medikamenten mit sehr engem therapeutischem Fenster, Tendenz zur Verlängerung der QT-Zeit im EKG, Einnahme von Sultoprid, kongenitale QT-Syndrome cave bei Patienten mit renaler oder -hepatischer Insuffizienz
Pyridostigmin	vgl. ▸ Tab. 7		
Immuntherapie	vgl. ▸ Tab. 7		

Im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf 3,4-DAP, sollten **Immuntherapeutika** eingesetzt werden. Wie bei der MG besteht basierend auf Expertenwissen die Empfehlung, zunächst eine Kombinationstherapie aus **GKS** und **Azathioprin** zu beginnen (Streib and Rothner 1981; Newsom-Davis and Murray 1984; Skeie, Apostolski et al. 2010). Die konkreten Empfehlungen zu Dosierung, Ausschleichen UAWs und Therapieüberwachung sind analog zur MG. Formal besteht positive Evidenz für den Einsatz von IVIG bei LEMS: In einem placebokontrollierten Cross-over-Design konnte bei 10 Patienten ein Wirksamkeitseffekt auf elektrophysiologische und myometrische Surrogate nachgewiesen werden (Bain, Motomura et al. 1996). Auf niedrigeren Evidenzstufen existieren nur sehr wenige Daten zur Wirksamkeit von IVIG (Keogh, Sedehizadeh et al. 2011). **IVIG s**ollten 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 (Henze, Janzen et al. 2010 b; Keogh, Sedehizadeh et al. 2011). Wenige

Einzelfallberichte und Expertenwissen über erfolgreiche Behandlungen mit **Mycophenolat-Mofetil**, **Ciclosporin A**, **Rituximab** und **Cyclophosphamid** (außerhalb einer Tumorbehandlung) können deren Einsatz im Rahmen individueller Heilversuche in erfahrenen Zentren rechtfertigen. Einzelfallberichte über **Plasmapherese** bei LEMS zeigten gegenüber vergleichbar betroffenen MG-Patienten weniger überzeugende Ergebnisse (Newsom-Davis and Murray 1984).

Die **Thymektomie** stellt keine Therapieoption bei LEMS dar.

Paraneoplastisches LEMS

Die Therapie des p-LEMS fokussiert in erster Linie auf eine wirksame Behandlung des Tumors mittels (neo-)adjuvanter Chemotherapie, Operation und Bestrahlung. Eine begonnene und wirksame symptomatische Behandlung mit 3,4-Diaminopyridin (3,4-DAP, Amifampridin) und ggf. Pyridostigmin sollte weitergeführt werden. Steroide können auf dem Boden von Expertenwissen beim p-LEMS zum Einsatz kommen; der Einsatz von Immunsuppressiva orientiert sich an der klinischen Symptomatik nach Tumortherapie und der Langzeitprognose und ist während der Chemotherapie verzichtbar.

Versorgungskoordination bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton Syndrom

Die Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des LEMS können bei eindeutiger Präsentation und mildem Verlauf im ambulanten Bereich erfolgen. Bei differenzialdiagnostischer Schwierigkeit sowie insbesondere eindeutiger klinischer Betroffenheit (generalisierte Myasthenie), krisenhafter Verschlechterung oder Krise ist unbedingt eine stationäre Versorgung notwendig.

Die Notwendigkeit einer stationären Krankenhausbehandlung (G-AEP Kriterien) sind in der Regel bei schweren Verläufen und bei drohender Krise erfüllt.

Patienten sollten auf die Möglichkeit einen Schwerbehinderten-Ausweis zu beantragen hingewiesen werden. Der Grad der Behinderung (GdB) richtet sich nach dem Schweregrad der Myasthenie. Bei Patienten, die länger als 6 Monate eine intensive Immunsuppression erhalten liegt der GbB in Analogie zur Rheumatologie und Behandlung einer Polymyalgia rheumatica oder Arteriitis temporalis bei mindestens 50.

Bei Thymom Patienten 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 5 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

Redaktionskomitee

Prof. Dr. P. Fuhr, Neurologische Klinik, Abt. Klinische Neurophysiologie, Universitätsspital Basel
Prof. Dr. R. Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. R. Hohlfeld, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Prof. Dr. A. Melms, Neurologische Klinik, Universität Erlangen und Medical Park, Bad Rodach
Dr. N. Melzer, Klinik für Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
PD Dr. B. Tackenberg, Neurologische Klinik, Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. B. Schalke, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Regensburg
Prof. Dr. C. Schneider-Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. H. Wiendl, Klinik für Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Prof. Dr. F. Zimprich, Neurologische Klinik, Universität Wien

Federführend
Prof. Dr. H. Wiendl, Klinik für 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

Als Vertreter der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V.
Herr Hans Rohn als Vorsitzender, sowie Prof. Dr. B. Schalke, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Regensburg als Vorsitzender des Ärztlichen Beirates

Adressen von Selbsthilfe-Organisationen

Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V., Westerstraße 93, 28199 Bremen, Tel.: +49 (0)421 59 20 60; Fax: +49 (0)421 50 82 26; www.dmg-online.de
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Im Moos 4, 79112 Freiburg i. Br., Tel.: +49 (0)7665 94 47-0; Fax +49 (0)7665 94 47-20; www.dgm.org
Österreichische Gesellschaft für Muskelkranke, Neurologische Universitätsklinik, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien; Tel.: +43 (0)1-40 40 03 112; Fax: +43 (0)1-40 40 03 141; www.muskelkrank.at
Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke, Kanzleistraße 80, CH-8004 Zürich; Tel.: +41 (0)1-245 80 30; Fax: +41 (0)1-245 80 31; www.sgmk.ch

Literatur

[Achiron, A., Y. Barak, et al. (2000). "Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis." Muscle Nerve 23(4): 551–555.

[Allen, J. A., S. Scala, et al. (2010). "Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis." Muscle Nerve 41(3): 379–384.

[Alseth, E. H., A. H. Maniaol, et al. (2011). "Investigation for Rapsn and Dok-7 Mutations in a Cohort of Seronegative Myasthenia Gravis Patients." Muscle & Nerve 43(4): 574–577.

[Alshekhlee, A., J. D. Miles, et al. (2009). "Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals." Neurology 72(18): 1548–1554.

[Anlar, B., K. Varli, et al. (1996). "3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial." J Child Neurol 11(6): 458–461.

[Arsura, E., N. G. Brunner, et al. (1985). "High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis." Arch Neurol 42(12): 1149–1153.

[Auriel, E., K. Regev, et al. (2011). "Safety of influenza and H1N1 vaccinations in patients with myasthenia gravis, and patient compliance." Muscle Nerve 43(6): 893–894.

[Bachmann, K., D. Burkhardt, et al. (2008). "Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients." Surg Endosc 22(11): 2470–2477.

[Bae, J. S., S. M. Go, et al. (2006). "Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis." J Clin Neurosci 13(10): 1006–1010.

[Baek, W. S., A. Bashey, et al. (2007). "Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 78(7): 771.

[Bain, P. G., M. Motomura, et al. (1996). "Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome." Neurology 47(3): 678–683.

[Balandina, A., S. Lecart, et al. (2005). "Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis." Blood 105(2): 735–741.

[Barth, D., M. Nabavi Nouri, et al. (2011). "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis." Neurology 76(23): 2017–2023.

[Batocchi, A. P., L. Majolini, et al. (1999). "Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy." Neurology 52(3): 447–452.

[Benatar, M. and H. Kaminski (2012). "Medical and surgical treatment for ocular myasthenia." Cochrane Database Syst Rev 12: CD005081.

[Benatar, M., H. J. Kaminski, et al. (2007). "Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 68(24): 2144–2149.

[Besinger, U. A., K. V. Toyka, et al. (1983). "Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity." Neurology 33(10): 1316–1321.

[Blum, S., D. Gillis, et al. (2011). "Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(6): 659–663.
[Bromberg, M. B., J. J. Wald, et al. (1997). "Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis." J Neurol Sci 150(1): 59–62.
[Burke, G., J. Cossins, et al. (2003). "Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes." Neurology 61(6): 826–828.
[Carr, A. S., C. R. Cardwell, et al. (2010). "A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis." BMC Neurol 10:46.
[Carson, K. R., A. M. Evens, et al. (2009). "Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project." Blood 113(20): 4834–4840.
[Cavalcante, P., P. Bernasconi, et al. (2012). "Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis." Curr Opin Neurol 25(5): 621–629.
[Cea, G., M. Benatar, et al. (2013). "Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev 10: CD008111.
[Chan, A., D. H. Lee, et al. (2007). "Rescue therapy with anti-CD20 treatment in neuroimmunologic breakthrough disease." J Neurol 254(11): 1604–1606.
[Chatzistefanou, K. I., T. Kouris, et al. (2009). "The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia." Ophthalmology 116(11): 2236–2243.
[Ciafaloni, E., J. M. Massey, et al. (2001). "Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study." Neurology 56(1): 97–99.
[Collongues, N., O. Casez, et al. (2012). "Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study." Muscle Nerve 46(5): 687–691.
[Compston, D. A. S., A. Vincent, et al. (1980). "Clinical, Pathological, Hla-Antigen and Immunological Evidence for Disease Heterogeneity in Myasthenia-Gravis." Brain 103(Sep): 579–601.
[Confavreux, C., P. Saddier, et al. (1996). "Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study." Neurology 46(6): 1607–1612.
[Cortese, I., V. Chaudhry, et al. (2011). "Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 76(3): 294–300.
[Cup, E. H., A. J. Pieterse, et al. (2007). "Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review." Arch Phys Med Rehabil 88(11): 1452–1464.
[Dalakas, M. C. (2013). "Novel future therapeutic options in myasthenia gravis." Autoimmun Rev 12(9): 936–941.
[Dau, P. C., J. M. Lindstrom, et al. (1977). "Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis." N Engl J Med 297(21): 1134–1140.
[De Feo, L. G., J. Schottlender, et al. (2002). "Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis." Muscle Nerve 26(1): 31–36.
[Deymeer, F., O. Gungor-Tuncer, et al. (2007). "Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis." Neurology 68(8): 609–611.

[Diaz-Manera, J., E. Martinez-Hernandez, et al. (2012). "Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia." Neurology 78(3): 189–193.
[Diaz-Manera, J., R. Rojas-Garcia, et al. (2007). "Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome." Nat Clin Pract Neurol 3(7): 405–410.
[Drachman, D. B., R. N. Adams, et al. (2008). "Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis." Ann N Y Acad Sci 1132: 305–314.
[Drachman, D. B., R. J. Jones, et al. (2003). "Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide." Ann Neurol 53(1): 29–34.
[Dudel, J., K. L. Birnberger, et al. (1979). "Effects of myasthenic immunoglobulins and of prednisolone on spontaneous miniature end-plate potentials in mouse diaphragms." Exp Neurol 66(2): 365–380.
[Eienbroker, C., F. Seitz, et al. (2014). "IVIg maintenance treatment in myasthenia gravis - a RCT sample size simulation." Muscle & Nerve.
[El-Bawab, H., A. A. Al-Sugair, et al. (2007). "Role of flourine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic pathology." Eur J Cardiothorac Surg 31(4): 731–736.
[Evoli, A., A. P. Batocchi, et al. (2000). "Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people." J Am Geriatr Soc 48(11): 1442–1448.
[Evoli, A., M. R. Bianchi, et al. (2008). "Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies." Ann N Y Acad Sci 1132: 76–83.
[Evoli, A., C. Di Schino, et al. (2002). "Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus." Muscle Nerve 25(1): 111–114.
[Fornasiero, A., O. Daniele, et al. (1991). "Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience." Cancer 68(1): 30–33.
[Gajdos, P., S. Chevret, et al. (1997). "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group." Ann Neurol 41(6): 789–796.
[Gajdos, P., S. Chevret, et al. (2002). "Plasma exchange for myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD002275.
[Gajdos, P., S. Chevret, et al. (2008). "Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD002277.
[Gajdos, P., S. Chevret, et al. (2012). "Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev 12: CD002277.
[Gajdos, P., C. Tranchant, et al. (2005). "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial." Arch Neurol 62(11): 1689–1693.
[Gajra, A., N. Vajpayee, et al. (2004). "Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma." Am J Hematol 77(2): 196–197.
[Gasperi, C., A. Melms, et al. (2014). "Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis." Neurology 82(22): 1976–1983.

[Gellert, K., J. Bottger, et al. (2005). "Thoracoscopic thymectomy in the treatment concept for myasthenia gravis." Surg Technol Int 14: 99–104.
[Giaccone, G. (2005). "Treatment of malignant thymoma." Curr Opin Oncol 17(2): 140-146.
[Gisbert, J. P., F. Gomollon, et al. (2007). "Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients." Dig Dis Sci 52(5): 1262–1269.
[Gladstone, D. E., T. H. Brannagan, 3rd, et al. (2004). "High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(5): 789–791.
[Gold, R., M. Krenzer, et al. (2008). "Efficacy and safety of immunoadsorption vs plasmapheresis vs combination for treatment of myasthenic crisis: Comparative retrospective study on 72 patients." Neurology 70(11): A427–A427.
[Grob, D., D. Simpson, et al. (1995). "Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma." Neurology 45(2): 338–344.
[Gronseth, G. S. and R. J. Barohn (2000). "Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 55(1): 7–15.
[Guidoccio, F., M. Grosso, et al. (2011). "Current role of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy in diagnosis of thymic masses." Tumori 97(2): 191–195.
[Guptill, J. T. and D. B. Sanders (2010). "Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis." Curr Opin Neurol 23(5): 530–535.
[Hain, B., K. Jordan, et al. (2006). "Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab." Muscle Nerve 33(4): 575–580.
[Hanisch, F., M. Wendt, et al. (2009). "Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis--a long-term prospective open-label study." Eur J Med Res 14(8): 364–366.
[Hart, I. K., S. Sathasivam, et al. (2007). "Immunosuppressive agents for myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD005224.
[Heckmann, J. M., A. Rawoot, et al. (2011). "A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis." BMC Neurol 11: 97.
[Hehir, M. K., T. M. Burns, et al. (2010). "MYCOPHENOLATE MOFETIL IN AChR-ANTIBODY-POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS: OUTCOMES IN 102 PATIENTS." Muscle & Nerve 41(5): 593–598.
[Heininger, K., M. Hendricks, et al. (1985). "Myasthenia-Gravis - a New Semiselective Procedure to Remove Acetylcholine-Receptor-Autoantibodies from Plasma." Plasma Therapy & Transfusion Technology 6(4): 771–775.
[Hemminki, K., X. Li, et al. (2006). "Familial risks for diseases of myoneural junction and muscle in siblings based on hospitalizations and deaths in sweden." Twin Res Hum Genet 9(4): 573–579.
[Henze, T., R. Janzen, et al. (2010 a). "Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. Teil 1: Medikamentöse Immunsuppression " Akt Neurol 37: 505–517.

[Henze, T., R. W. C. Janzen, et al. (2010 b). "Immunotherapy for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Part 2: Intravenous Immunoglobulins and Apheresis Techniques." Aktuelle Neurologie 37(10): 518–523.

[Herrlinger, U., M. Weller, et al. (2000). "Association of primary central nervous system lymphoma with long-term azathioprine therapy for myasthenia gravis?" Ann Neurol 47(5): 682–683.

[Higuchi, O., J. Hamuro, et al. (2011). "Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis." Ann Neurol 69(2): 418–422.

[Hilton-Jones, D. (2007). "When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis." Pract Neurol 7(6): 405–411.

[Hoeltzenbein, M., C. Weber-Schoendorfer, et al. (2012). "Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine." Reprod Toxicol 34(3): 364–369.

[Hoff, J. M., A. K. Daltveit, et al. (2007). "Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care." Eur J Neurol 14(1): 38–43.

[Hohlfeld, R., N. Goebels, et al. (1993). "Cellular mechanisms in inflammatory myopathies." Baillieres Clin Neurol 2(3): 617–635.

[Hohlfeld, R., M. Michels, et al. (1988). "Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis." Neurology 38(2): 258–261.

[Hohlfeld, R., K. V. Toyka, et al. (1985). "Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine." Ann Neurol 17(3): 238–242.

[Howard, J. F., Jr. (1998). "Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis." Neurology 51(6 Suppl 5): S30–36.

[Huijbers, M. G., W. Zhang, et al. (2013). "MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4." Proc Natl Acad Sci U S A 110(51): 20783–20788.

[Illa, I., J. Diaz-Manera, et al. (2008). "Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients." J Neuroimmunol 201-202: 90–94.

[Imbach, P., S. Barandun, et al. (1981). "High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood." Lancet 1(8232): 1228–1231.

[Jani-Acsadi, A. and R. P. Lisak (2007). "Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment." J Neurol Sci 261(1-2): 127–133.

[Janzen, R. W., L. Lachenmayer, et al. (1977). "[Problems of postthymectomy-syndromes, e.g. myasthenia gravis (author's transl)]." Med Klin 72(45): 1931–1937.

[Jaretzki, A., 3rd, R. J. Barohn, et al. (2000). "Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America." Neurology 55(1): 16–23.

[Jaretzki, A., 3rd, A. S. Penn, et al. (1988). ""Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results." J Thorac Cardiovasc Surg 95(5): 747–757.

[Jarius, S., F. Paul, et al. (2012). "Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature." Mult Scler 18(8): 1135–1143.

[Kearsey, C., P. Fernando, et al. (2010). "The use of the ice pack test in myasthenia gravis." JRSM Short Reports 1(1): 14.
[Keogh, M., S. Sedehizadeh, et al. (2011). "Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome." Cochrane Database Syst Rev(2): CD003279.
[Kerty, E., A. Elsais, et al. (2014). "EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia." Eur J Neurol 21(5): 687–693.
[Kohler, W., C. Bucka, et al. (2011). "A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis." J Clin Apher 26(6): 347–355.
[Konishi, T., Y. Yoshiyama, et al. (2005). "Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus)." J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(3): 448–450.
[Kupersmith, M. J. (2009). "Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up." J Neurol 256(8): 1314–1320.
[Kurup, A. and P. J. Loehrer, Sr. (2004). "Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches." Clin Lung Cancer 6(1): 28–32.
[Lacomis, D. (2005). "Myasthenic crisis." Neurocrit Care 3(3): 189–194.
[Lauriola, L., F. Ranelletti, et al. (2005). "Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis." Neurology 64(3): 536–538.
[Lebrun, C., V. Bourg, et al. (2009). "Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab." Eur J Neurol 16(2): 246–250.
[Leite, M. I., E. Coutinho, et al. (2012). "Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients." Neurology 78(20): 1601–1607.
[Leite, M. I., S. Jacob, et al. (2008). "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis." Brain 131(Pt 7): 1940–1952.
[Leite, M. I., P. Strobel, et al. (2005). "Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG." Ann Neurol 57(3): 444–448.
[Lemma, G. L., J. W. Lee, et al. (2011). "Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma." J Clin Oncol 29(15): 2060–2065.
[Lin, P. T., B. A. Martin, et al. (2006). "High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies." Muscle Nerve 33(3): 433–435.
[Lindberg, C., O. Andersen, et al. (1998). "Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study." Acta Neurol Scand 97(6): 370–373.
[Loehrer, P. J., Sr., K. Kim, et al. (1994). "Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group." J Clin Oncol 12(6): 1164–1168.
[Loehrer, P. J., Sr., W. Wang, et al. (2004). "Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial." J Clin Oncol 22(2): 293–299.
[Lorenzoni, P. J., R. H. Scola, et al. (2013). "Salbutamol therapy in congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutation." J Neurol Sci 331(1-2): 155–157.

[Luther, C., S. Poeschel, et al. (2005). "Decreased frequency of intrathymic regulatory T cells in patients with myasthenia-associated thymoma." J Neuroimmunol 164(1-2): 124–128.
[Maddison, P., J. McConville, et al. (2011). "The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome." J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(6): 671–673.
[Mantegazza, R., C. Antozzi, et al. (1988). "Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis." J Neurol 235(8): 449–453.
[Marienhagen, J., B. Schalke, et al. (1999). "Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application." Pathol Res Pract 195(8): 575–581.
[Martignago, S., M. Fanin, et al. (2009). "Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against MuSK and AChR." Neuropathol Appl Neurobiol 35(1): 103–110.
[Marx, A. and H. K. Muller-Hermelink (1999). "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." Pathol Res Pract 195(8): 515–533.
[Marx, A., F. Pfister, et al. (2013). "The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes." Autoimmun Rev 12(9): 875–884.
[Masaoka, A., Y. Monden, et al. (1981). "Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages." Cancer 48(11): 2485–2492.
[Masuda, T., M. Motomura, et al. (2012). "Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 83(9): 935–940.
[McEvoy, K. M., A. J. Windebank, et al. (1989). "3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome." N Engl J Med 321(23): 1567–1571.
[Mehndiratta, M. M., S. Pandey, et al. (2011). "Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev(2): CD006986.
[Meriggioli, M. N. and D. B. Sanders (2009). "Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity." Lancet Neurol 8(5): 475–490.
[Mertens, H. G., F. Balzereit, et al. (1969). "The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents." Eur Neurol 2(6): 321–339.
[Meyer, D. M., M. A. Herbert, et al. (2009). "Comparative Clinical Outcomes of Thymectomy for Myasthenia Gravis Performed by Extended Transsternal and Minimally Invasive Approaches." Annals of Thoracic Surgery 87(2): 385–391.
[Michels, M., R. Hohlfeld, et al. (1988). "Myasthenia gravis: discontinuation of long-term azathioprine." Ann Neurol 24(6): 798.
[Minami, N., N. Fujiki, et al. (2011). "Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis." J Neurol Sci 300(1-2): 59–62.
[Motomura, M., I. Johnston, et al. (1995). "An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome." J Neurol Neurosurg Psychiatry 58(1): 85–87.
[Muller-Hermelink, H. K. and A. Marx (2000). "Towards a histogenetic classification of thymic epithelial tumours?" Histopathology 36(5): 466–469.
[Muller, J. S., A. Herczegfalvi, et al. (2007). "Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes." Brain 130(Pt 6): 1497–1506.

[Murray, E. L., S. Kedar, et al. (2010). "Transmission of maternal muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) to offspring: report of two cases." J Clin Neuromuscul Dis 12(2): 76–79.
[Muscle Study, G. (2008). "A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis." Neurology 71(6): 394–399.
[Nagaishi, A., M. Yukitake, et al. (2008). "Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus." Intern Med 47(8): 731–736.
[Nagane, Y., K. Utsugisawa, et al. (2005). "Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study." Eur Neurol 53(3): 146–150.
[Nelson, R. P., Jr., R. M. Pascuzzi, et al. (2009). "Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review." J Clin Neuromuscul Dis 10(4): 170–177.
[Newsom-Davis, J. and N. M. Murray (1984). "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome." Neurology 34(4): 480–485.
[Newsom-Davis, J., A. Vincent, et al. (1978). "[Plasmapheresis for myasthenia gravis]." N Engl J Med 298(8): 456–457.
[Novellino, L., M. Longoni, et al. (1994). ""Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis." Int Surg 79(4): 378–381.
[O'Carroll, P., T. E. Bertorini, et al. (2009). "Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new-onset anti-MuSK-mediated myasthenia gravis." J Clin Neuromuscul Dis 11(2): 69–71.
[O'Donovan, P., C. M. Perrett, et al. (2005). "Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage." Science 309(5742): 1871–1874.
[O'Neill, J. H., N. M. Murray, et al. (1988). "The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases." Brain 111 (Pt 3): 577–596.
[Oh, S. J., G. G. Claussen, et al. (2009). "3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS." Muscle Nerve 40(5): 795–800.
[Okumura, M., M. Ohta, et al. (2002). "The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients." Cancer 94(3): 624–632.
[Palace, J., J. Newsom-Davis, et al. (1998). "A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group." Neurology 50(6): 1778–1783.
[Pascuzzi, R. M., H. B. Coslett, et al. (1984). "Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients." Ann Neurol 15(3): 291–298.
[Pevzner, A., B. Schoser, et al. (2012). "Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis." J Neurol 259(3): 427–435.
[Pinching, A. J. and D. K. Peters (1976). "Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange." Lancet 2(8000): 1373–1376.
[Ponseti, J. M., J. Azem, et al. (2005). "Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis." Neurology 64(9): 1641–1643.

[Ponseti, J. M., J. Gamez, et al. (2008). "Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients." Ann N Y Acad Sci 1132: 254–263.
[Punga, A. R., R. Flink, et al. (2006). "Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody." Muscle Nerve 34(1): 111–115.
[Qureshi, A. I., M. A. Choudhry, et al. (1999). "Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis." Neurology 52(3): 629–632.
[Reddy, A. R. and O. C. Backhouse (2007). ""Ice-on-eyes", a simple test for myasthenia gravis presenting with ocular symptoms." Pract Neurol 7(2): 109–111.
[Ried, M., T. Potzger, et al. (2013 a). "Local and systemic exposure of cisplatin during hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion after pleurectomy and decortication for treatment of pleural malignancies." J Surg Oncol 107(7): 735–740.
[Ried, M., T. Potzger, et al. (2013 b). "Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience." Eur J Cardiothorac Surg 43(4): 801–807.
[Roberts, A., S. Perera, et al. (1985). "Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits 45Ca2+ flux in a human small cell carcinoma line." Nature 317(6039): 737–739.
[Roberts, P. F., F. Venuta, et al. (2001). "Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis." J Thorac Cardiovasc Surg 122(3): 562–568.
[Robertson, N. P., J. Deans, et al. (1998). "Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England." J Neurol Neurosurg Psychiatry 65(4): 492–496.
[Ronager, J., M. Ravnborg, et al. (2001). "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis." Artif Organs 25(12): 967–973.
[Ruckert, J. C., K. Gellert, et al. (1999). "Operative technique for thoracoscopic thymectomy." Surg Endosc 13(9): 943–946.
[Sabater, L., M. Titulaer, et al. (2008). "SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome." Neurology 70(12): 924–928.
[Sabbagh, M. N., J. S. Garza, et al. (1995). "Thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis." Muscle Nerve 18(12): 1475–1477.
[Samtleben, W., U. A. Besinger, et al. (1980). "Plasma-separation in myasthenia gravis: a new method of rapid plasma exchange." Klin Wochenschr 58(1): 47–49.
[Sanders, D. B., I. K. Hart, et al. (2008). "An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis." Neurology 71(6): 400–406.
[Sanders, D. B., J. M. Massey, et al. (2000). "A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome." Neurology 54(3): 603–607.
[Schara, U., N. Barisic, et al. (2009). "Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations." Neuromuscul Disord 19(12): 828–832.
[Schmitt, J. and P. J. Loehrer, Sr. (2010). "The role of chemotherapy in advanced thymoma." J Thorac Oncol 5(10 Suppl 4): S357–360.
[Schneider-Gold, C., P. Gajdos, et al. (2005). "Corticosteroids for myasthenia gravis." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002828.

[Schumm, F. and M. Stohr (1984). "Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis." Muscle Nerve 7(2): 147–151.
[Seybold, M. E. and D. B. Drachman (1974). "Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment." N Engl J Med 290(2): 81–84.
[Singman, E. L., N. S. Matta, et al. (2011). "Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis." J Neuroophthalmol 31(3): 239–240.
[Skeie, G. O., S. Apostolski, et al. (2010). "Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders." Eur J Neurol 17(7): 893–902.
[Slesak, G., A. Melms, et al. (1998). Late-onset myasthenia gravis – follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. Myasthenia Gravis and Related Diseases: Disorders of the Neuromuscular Junction. D. P. Richman. New York, Ann.N.Y. Acad. Sci.: 777–780.
[Smith, C. I., J. A. Aarli, et al. (1983). "Myasthenia gravis after bone-marrow transplantation. Evidence for a donor origin." N Engl J Med 309(25): 1565–1568.
[Soliven, B., K. Rezania, et al. (2009). "Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study." J Neurol Sci 277(1-2): 150–154.
[Sommer, N., B. Sigg, et al. (1997). "Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment." J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(2): 156–162.
[Stangel, M. and R. Gold (2011). "[Administration of intravenous immunoglobulins in neurology. An evidence-based consensus: update 2010]." Nervenarzt 82(4): 415–416, 418, 420 passim.
[Streib, E. W. and A. D. Rothner (1981). "Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone." Ann Neurol 10(5): 448–453.
[Strobel, P., A. Bauer, et al. (2004). "Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis." J Clin Oncol 22(8): 1501–1509.
[Strober, J., M. J. Cowan, et al. (2009). "Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis." Arch Neurol 66(5): 659–661.
[Tackenberg, B., B. Hemmer, et al. (2001). "Immunosuppressive treatment of ocular myasthenia gravis." BioDrugs 15(6): 369–378.
[Tada, M., T. Shimohata, et al. (2006). "Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis." J Neurol Sci 247(1): 17–20.
[Thomas, C. E., S. A. Mayer, et al. (1997). "Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation." Neurology 48(5): 1253–1260.
[Tindall, R. S., J. T. Phillips, et al. (1993). "A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis." Ann N Y Acad Sci 681: 539–551.
[Titulaer, M. J., R. Klooster, et al. (2009). "SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival." J Clin Oncol 27(26): 4260–4267.
[Titulaer, M. J., B. Lang, et al. (2011). "Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies." Lancet Neurol 10(12): 1098–1107.

[Titulaer, M. J., P. Maddison, et al. (2011). "Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS." J Clin Oncol 29(7): 902–908.
[Titulaer, M. J., R. Soffietti, et al. (2011). "Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force." Eur J Neurol 18(1): 19-e13.
[Titulaer, M. J., P. W. Wirtz, et al. (2008). "Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome." J Clin Oncol 26(26): 4276–4281.
[Toyka, K. V. (2006). "Ptosis in myasthenia gravis: extended fatigue and recovery bedside test." Neurology 67(8): 1524.
[Toyka, K. V. and K. Heininger (1986). "[Acetylcholine receptor antibodies in the diagnosis of myasthenia gravis. Study of 406 confirmed cases]." Dtsch Med Wochenschr 111(38): 1435–1439.
[Toyka, K. V. and W. Müllges (1994). Myasthenia gravis and Lambert-Eaton-myasthenic-syndrome. Neuro Critical Care. H. W. e. al. Berlin: 807–815.
[Toyka, K. V. and C. Schneider-Gold (2003). "Oculomotor signs in Lambert-Eaton myasthenic syndrome-coincidence with myasthenia gravis." Ann Neurol 54(1): 135-136; author reply 136–137.
[Vernino, S., D. R. Salomao, et al. (2005). "Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil." Neurology 65(4): 639–641.
[Voltz, R. D., W. C. Albrich, et al. (1997). "Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor." Neurology 49(5): 1454–1457.
[Walker, M. B. (1935). "Case showing the Effect of Prostigmin on Myasthenia Gravis." Proc R Soc Med 28(6): 759–761.
[Wirtz, P. W., J. Bradshaw, et al. (2004). "Associated autoimmune diseases in patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their families." J Neurol 251(10): 1255–1259.
[Wirtz, P. W., J. J. Verschuuren, et al. (2009). "Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study." Clin Pharmacol Ther 86(1): 44–48.
[Witte, A. S., D. R. Cornblath, et al. (1984). "Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis." Ann Neurol 15(6): 602–605.
[Witte, A. S., D. R. Cornblath, et al. (1986). "Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis." Neurology 36(11): 1533–1534.
[Wright, C. D. (2008). "Management of thymomas." Crit Rev Oncol Hematol 65(2): 109-120.
[Wylam, M. E., P. M. Anderson, et al. (2003). "Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report." J Pediatr 143(5): 674–677.
[Yeh, J. H. and H. C. Chiu (2000). "Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis." J Neurol 247(7): 510–513.
[Yim, A. P., R. L. Kay, et al. (1995). "Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis." Chest 108(5): 1440–1443.

[Yoshikawa, H., T. Kiuchi, et al. (2011). "Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(9): 970–977.

[Zaja, F., D. Russo, et al. (2000). "Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant." Neurology 55(7): 1062–1063.

[Zeitler, H., G. Ulrich-Merzenich, et al. (2006). "Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis." Artif Organs 30(8): 597–605.

[Zhang, B., C. Shen, et al. (2014). "Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients." PLoS One 9(3): e91816.

[Zinman, L., E. Ng, et al. (2007). "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial." Neurology 68(11): 837–841.

[Zinman, L., J. Thoma, et al. (2009). "Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study." Muscle Nerve 40(6): 947–951.

Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung
Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, 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

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler**,** Ingrid Müller,
albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org