AWMF-Registernummer: 030/087

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome

Entwicklungsstufe: S2k

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

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Berlin

Prof. Dr. med. Alexander Marx, Göttingen

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

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

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

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

Version

AWMF-Versionsnr.: 7.0
Vollständig überarbeitet: 12. November 2024
Gültig bis: 11. November 2029
Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Wiendl H., Meisel A., Marx A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

heinz.wiendl@uniklinik-freiburg.de
andreas.meisel@charite.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Gesellschaft für Neuropädiatrie	Gesellschaft für Neuropädiatrie
DMG Deutsche Myasthenie Gesellschaft e. V.	Deutsche Myasthenie Gesellschaft e. V.	Schweizerische Neurologische Gesellschaft Société Suisse de Neurologie Società Svizzera di Neurologia Swiss Neurological Society	Schweizerische Neurologische Gesellschaft
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäß-chirurgie	ögn ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE	Österreichische Gesellschaft für Neurologie
DGT Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie	Deutsche Gesellschaft für Thorax-chirurgie	gfh deutsche gesellschaft für humangenetik e.V. german society of human genetics	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
BUNDESVERBAND DEUTSCHER PATHOLOGEN e.V.	Berufs-verband Deutscher Pathologin-nen und Pathologen e. V.	Deutsche Pathologische Gesellschaft Rudolf Virchow 1897	Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Myasthenie Gesellschaft e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
- Gesellschaft für Neuropädiatrie
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten ab Kapitel 2 mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

- Das Therapieziel ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten/der Patientin. Dabei lässt sich die Krankheitskontrolle in vier Stufen einteilen:
  (1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome, Freiheit von Krankheitsaktivität;
  (2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission);
  (3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/– Fluktuationen, +/– Krisen;
  (4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktärer" Myasthenia gravis (MG)): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.
- Für die Therapie gewinnt die Beurteilung des Erkrankungsverlaufs zunehmend an Bedeutung. Diese Beurteilung orientiert sich dabei neben der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifikation an der (aktuellen) Erkrankungsschwere, die eine milde/moderate versus eine (hoch-)aktive Erkrankung unterscheidet. Letztere umfasst auch den Begriff der „therapierefraktären generalisierten MG (gMG)". Die Bestimmung der Krankheitsaktivität erfolgt anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen.
- Die Therapie der MG orientiert sich neben der Krankheitsaktivität zunehmend am Antikörper (Ak)-Status mit Unterteilung in die Acetylcholinrezeptor (AChR)-, muskelspezifische Kinase (MuSK)- bzw. Lipoprotein-related protein (LRP)4-positive sowie seronegative MG. Während die AChR-Ak und die Lipoprotein-related protein (LRP)4-Ak der komplementbindenden Immunglobulin (Ig) G1-Subklasse angehören und damit die komplementabhängige Zerstörung der neuromuskulären Endplatte bedingen, gehören die MuSK-Ak zur nicht komplementbindenden IgG4-Subklasse, sodass Komplementinhibitoren bei dieser Form höchstwahrscheinlich nicht wirksam sind.
- Mit dem humanisierten monoklonalen IgG-Ak Eculizumab wurde im Jahr 2017 der erste C5-Komplementinhibitor in die Therapie der MG eingeführt. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie REGAIN erbrachten Evidenz der Klasse 1, die zur Therapiezulassung bei der therapierefraktären gMG mit Nachweis von AChR-Ak führte [1]. Ravulizumab und Zilucoplan sind weitere C5-Komplementinhibitoren, die auf Basis der positiven Ergebnisse der Phase-III-Studien CHAMPION und RAISE[2,3] im September 2022 bzw. Dezember 2023 für die Indikation der AChR-Ak-positiven gMG bei Erwachsenen als Add-on zur Standardtherapie zugelassen wurden [4].

Mit den neonatalen Fc-Rezeptoren (FcRn) wurde ein weiteres neues Therapie-Target für die Behandlung der MG etabliert. Das Ak-Fragment Efgartigimod hat in der Phase-III-Studie ADAPT seine Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung der gMG gezeigt, wobei der primäre Endpunkt einer klinisch bedeutsamen Verbesserung für die Aktivitäten des täglichen Lebens (MG-ADL) bei der AChR-Ak-positiven MG erreicht wurde [3]. Nach positivem Votum der European Medicines Agency (EMA) hat die EU im August 2022 Efgartigimod alfa die Zulassung zunächst für die intravenöse Gabe und dann im Dezember 2023 auch für die subkutane Gabe erteilt [5]. Eingesetzt wird es als Add-on zur Standardtherapie bei der Behandlung erwachsener Patientinnen/Patienten mit gMG, die AChR-Ak-positiv sind. Mit Rozanolixizumab wurde in Deutschland auf Basis der Ergebnisse der Phase-III-MycarinG-Studie [6] ein weiterer Modulator des FcRn als Add-on zur Standardtherapie bei der Behandlung erwachsener Patientinnen/Patienten mit gMG, die AChR-Ak- oder MuSK-Ak positiv sind, zugelassen. Die Behandlung erfolgt subkutan.

- Die verschiedenen Vertreter der C5- und FcRn-Inhibitoren unterscheiden sich vor allem in der Art und Häufigkeit der Administration [3,7]. Sie gehören zu Therapieentwicklungen, angesichts derer sich die Behandlung der MG in den nächsten Jahren deutlich verändern wird.
- Die Phase-III-Studie MGTX erbrachte Evidenz der Klasse 1 für die langfristige Verbesserung des klinischen Verlaufs und die steroidsparende Wirkung der Thymektomie bei Patientinnen/Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren bis zu fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose [8,9].
- Eine wichtige, wenn auch seltene Differenzialdiagnose autoimmuner myasthener Syndrome nicht nur im Kindes-, sondern auch im Erwachsenenalter sind die kongenitalen myasthenen Syndrome (CMS). Die Besonderheiten der CMS, deren Diagnostik sowie die therapeutischen Optionen werden in Abgrenzung zu den autoimmunen myasthenen Syndromen dargestellt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose der MG basiert auf dem anamnestisch und im Untersuchungsbefund erhobenen Bild einer objektivierbaren belastungsabhängigen Muskelschwäche. Die Diagnose wird gesichert durch positive Befunde in der Auto-Ak-Diagnostik und/oder Elektrophysiologie und/oder pharmakologischen Testung.
- Das Therapieziel ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten/der Patientin.
- Die Krankheitskontrolle lässt sich dazu in vier Stufen einteilen:
  (1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome, Freiheit von Krankheitsaktivität (komplette Remission);
  (2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission);

(3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/– Fluktuationen, +/– Krisen;

(4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktärer" MG): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.

- Die Einschätzung des Erkrankungsverlaufs sollte neben der MGFA-Klassifikation auf Basis der Erkrankungsschwere und Erkrankungsaktivität in mild/moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen.
- Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, der Dauer und der Rückbildungstendenz unter Berücksichtigung der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Auch Fluktuationen der klinischen Präsentation im Sinne eines Markers für feststellbare oder residuelle Erkrankungszeichen sollten einbezogen werden.
- Zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere und des Ansprechens auf MG-spezifische Medikamente sollen in regelmäßigen Abständen klinische ärztliche Untersuchungen einschließlich der Erhebung klinischer Scores unter Berücksichtigung der Selbsteinschätzung des Patienten/der Patientin erfolgen. Dazu sollten der quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG), der Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL), der MG-Quality of Life 15 (MG-QoL15r) und der aktuelle MGFA-Status eingesetzt werden.
- Eine (hoch-)aktive generalisierte MG (inklusive „therapierefraktärer MG") kann definiert werden als

  (1) moderater/hoher MGFA-Status (≥ MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIG, PE, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

  oder

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

  oder

  (3) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (≥ MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.
- Die Therapie soll unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Antikörperstatus (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.

- Zur symptomatischen Therapie der MG sollen die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I), in erster Linie Pyridostigmin, verwendet werden.
- Orale Glukokortikosteroide (GKS) sollen zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven generalisierten MG/juvenilen MG (jMG) und der okulären MG (oMG) als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.
- Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG von milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder Azathioprin (+/– Thymektomie) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden.
- Alternativ zu Azathioprin können bei der gMG in der zweiten Wahl Mycophenolat-Mofetil (MMF), Ciclosporin A (CSA), Tacrolimus oder Methotrexat (MTX) erwogen werden (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen). Alternativ zu Azathioprin können bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus erwogen werden.
- Für die oMG sollen neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie orale GKS +/– Azathioprin verwendet werden. Alternativ zu Azathioprin kann der Einsatz von MMF, CSA, Tacrolimus oder Methotrexat erwogen werden.
- Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären" MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen: Bei AChR-Ak-positivem Status sollen Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod, Rozanolixizumab) +/– Thymektomie verwendet werden. Bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status kann eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/– Thymektomie als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation erwogen werden. Als Medikamente der zweiten Wahl sollten IVIG und Plasmapherese (Abkürzungen PLEX und PE gebräuchlich, im Folgenden wird PE verwendet)/Immunadsorption (IA) dienen. Bei der generalisierten jMG sollen IVIG/PE als Therapien der ersten Wahl sowie Rituximab und Eculizumab als Therapien der zweiten Wahl genutzt werden. Efgartigimod und Ravulizumab können als Therapien der zweiten Wahl bei AChR-Ak-positiver jMG erwogen werden.
- Im Fall einer drohenden und manifesten myasthenen Krise sollen die rasche Aufnahme und Behandlung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation mit Erfahrung im Bereich neuromuskuläre Erkrankungen erfolgen. IVIG oder PE/IA sollen in dieser Situation angewendet werden.
- Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/– Azathioprin als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Patientinnen/Patienten mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rozanolixizumab oder Rituximab. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl sollen analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden, wobei auch FcRn-Modulatoren (Efgartigimod) erwogen werden können.

- Jeder MG-Patient/jede MG-Patientin soll auf das Vorhandensein eines Thymoms hin mittels thorakaler Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung untersucht werden. Sofern der Verdacht auf ein Thymom besteht, sollte der Thymus inkl. Thymom möglichst vollständig operativ entfernt werden. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund sind weitere Therapien wie Radio- und/oder Chemotherapie notwendig. Auch bei Kindern und Jugendlichen soll ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.
- Für die nicht Thymom-assoziierte Myasthenia gravis gilt in Bezug auf die Thymektomie Folgendes:
  (1) Bei Patientinnen/Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren sollte die Thymektomie (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.
  (2) Die Thymektomie kann auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren erwogen werden.
  (3) MuSK-Ak-positive MG-Patientinnen/MG-Patienten sollen nicht thymektomiert werden.
  (4) Die Thymektomie kann auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG in Erwägung gezogen und individuell entschieden werden.
  (5) Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren kann die Thymektomie erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren sollte wie unter (1) weiter verfahren werden.
- Die juvenile gMG und oMG sollen medikamentös behandelt werden wie die MG bei Erwachsenen – entsprechend Ak-Subtyp und Krankheitsaktivität. Bei präpubertären Kindern sind spontane Remissionen zu berücksichtigen. Eculizumab soll bei der therapierefraktären AChR-Ak-positiven juvenilen gMG verwendet werden. Auch die Therapie mit Rituximab bei juveniler gMG sollte als Off-label-Möglichkeit individuell diskutiert werden. In der Krise können PE/IA in Erwägung gezogen werden, die Gabe von IVIG kann erwogen werden.
- Impfungen, einschließlich COVID-19-Impfungen, sollen bei MG einschließlich jMG wie üblich nach Empfehlungen der zuständigen nationalen Behörden durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für die Lebendimpfungen und die Indikation zur Impfung bei der jMG. Vor einer Therapie mit Komplementinhibitoren muss eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, Y, W135 und B durchgeführt werden. Unter Immuntherapie sollten keine Lebendimpfungen durchgeführt werden. Falls zeitlich möglich, sollten die erforderlichen Impfungen spätestens vier Wochen vor Beginn einer Immuntherapie abgeschlossen sein. Bei Rituximab-Therapie sollen Impfungen einen Monat vor einer geplanten Gabe erfolgen oder mindestens einen Monat nach Rituximab-Therapie bzw. vor der nächsten Gabe.
- Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft sollte eine spezifische Beratung in einem auf Myasthenie spezialisierten Zentrum erfolgen.

- Beim Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) soll die symptomatische Therapie mit Amifampridin oder 3,4-Diaminopyridin (DAP) sowie Pyridostigmin erfolgen. Beim paraneoplastischen LEMS (pLEMS) soll die Tumorbehandlung wie sonst üblich durchgeführt werden. GKS sollen zur Behandlung des LEMS als Basis-Immuntherapeutikum in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden. Zur steroidsparenden Therapie soll Azathioprin eingesetzt werden. Alternativ zu Azathioprin kann der Einsatz von MMF, CSA, Tacrolimus oder Rituximab erwogen werden. Auf Methotrexat sollte insbesondere bei pLEMS verzichtet werden. Zur Behandlung einer krisenhaften Verschlechterung sollen IVIG oder ggf. auch Plasmapherese eingesetzt werden.
- Bei der Ak-negativen Myasthenie sollte in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Immuntherapie die Differenzialdiagnose eines CMS erwogen werden. Bei V. a. CMS soll die molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung und Therapieplanung durchgeführt werden.
- Die multimodale (pharmakologische und nicht pharmakologische) Therapie (inklusive der Thymektomie) der myasthenen Syndrome sollte in oder in enger Abstimmung mit Myasthenie-Zentren erfolgen.

Inhalt

1 Geltungsbereich und Zweck ... 12
1.1 Zielsetzung und Fragestellung ... 12
1.2 Versorgungsbereich ... 12
1.3 Patientenzielgruppe ... 12
1.4 Adressaten/Adressatinnen ... 12
1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie ... 12

2 Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms ... 13
2.1 Definition und Epidemiologie ... 13
2.2 Ätiologie und Pathogenese ... 13
2.3 Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung ... 25
2.4 Therapie ... 29
2.5 Impfungen bei Myasthenia gravis ... 67
2.6 Myasthenie in besonderen Situationen ... 69
2.7 Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können ... 72
2.8 Kongenitale myasthene Syndrome ... 74
2.9 Diagnostik und Therapie des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS) ... 80
2.10 Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen ... 83

3 Wichtige Forschungsfragen ... 85

4 Informationen zu dieser Leitlinie ... 87
4.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe ... 87
4.2 Methodische Grundlagen ... 89
4.3 Literaturrecherche und kritische Bewertung ... 90
4.4 Strukturierte Konsensfindung ... 90
4.5 Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke ... 91

5 Redaktionelle Unabhängigkeit ... 91
5.1 Finanzierung der Leitlinie ... 91
5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten ... 92

6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren ... 93

7 Verwendete Abkürzungen ... 94

Literatur ... 97

Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten ... 113

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

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

Zielorientierung der Leitlinie

Ziele der S2k-Leitlinie sind die

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

1.2 Versorgungsbereich

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

1.3 Patientenzielgruppe

Patientinnen/Patienten mit myasthenen Syndromen (MG, LEMS, CMS)

1.4 Adressaten/Adressatinnen

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

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

2.1 Definition und Epidemiologie

Die MG und die anderen myasthenen Syndrome beruhen auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung. Mit Ausnahme der CMS sind hierfür Autoimmunprozesse verantwortlich, in deren Rahmen es durch Bildung von Auto-Antikörpern (Auto-Ak) gegen prä- oder postsynaptische Strukturen der neuromuskulären Endplatte zum Leitsymptom der belastungsabhängigen Muskelschwäche kommt. Die Inzidenz der „klassischen" MG bewegt sich zwischen 0,25 und 3,0 pro 100.000 Einwohner/Einwohnerinnen, die Prävalenz wird auf 10–36 pro 100.000 Einwohner/Einwohnerinnen geschätzt [10–14]. Es zeigt sich eine Inzidenzzunahme mit steigendem Alter und einem Gipfel vom 60. bis 80. Lebensjahr. Die Inzidenz und Prävalenz der early-onset MG (EOMG) ist bei Frauen ca. drei- bis viermal häufiger als bei Männern, die late-onset MG (LOMG) ist etwas häufiger bei Männern. In den vergangenen Jahrzehnten ist eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz und -inzidenz zu beobachten [10,14], welche unter anderem durch verbesserte Diagnosetechniken sowie eine alternde Bevölkerung erklärt werden kann. Es besteht offenbar ein leicht erhöhtes familiäres Risiko für MG: Das Erkrankungsrisiko für Geschwister von an neuromuskulären Erkrankungen leidenden Personen liegt bei 4,5 % [15]. Rund 10 % der Menschen mit Myasthenie sind Kinder im Alter unter 17 Jahren (juvenile MG, jMG), die Inzidenz ist hier ca. 2 und die Prävalenz ca. 4–14 pro eine Million Einwohner/Einwohnerinnen [16,17]. Bei jMG werden Pat. mit präpubertärem Beginn (Symptombeginn vor dem zwölften Lebensjahr) von solchen mit pubertärem Beginn unterschieden.

2.2 Ätiologie und Pathogenese

2.2.1 Autoimmunpathogenese

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

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

AChR-Ak sind vor allem vom IgG1-Subtyp und damit in der Lage, die Komplementkaskade zu aktivieren [18,19]. Durch die konsekutive Bildung des Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC) kommt es zu einer Abnahme von AChR an der postsynaptischen Membran (siehe **Abb. 2.1**).

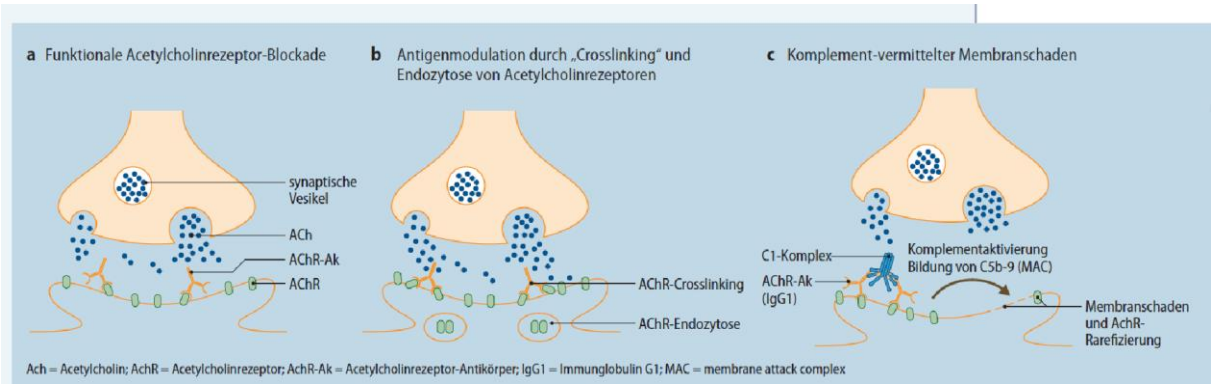

Abb. 2.1: Effektormechanismen der AChR-Ak-positiven MG (modifiziert nach Conti-Fine et al. 2006 [18])

Auto-Ak gegen muskelspezifische Kinase (MuSK) (vom nicht komplementbindenden IgG4-Subtyp) verhindern die Interaktion von Lipoprotein-related protein (LRP)4 mit MuSK, wodurch die reguläre Agrin-induzierte, funktionell essenzielle „Clusterbildung" von AChR-Formationen an der neuromuskulären Synapse gestört wird [20].

Ak gegen LRP4 und den LRP4-Liganden Agrin wurden ursprünglich bei wenigen seronegativen Pat. ohne nachweisbare Ak gegen AChR und MuSK beschrieben und dürften bei diesen funktionell relevant sein [21–23]. Inzwischen werden AChR/LRP4, MuSK/LRP4 und AChR/Agrin als „doppelt-positive" Ak-Konstellationen bei MG-Pat. aber häufiger beobachtet [24,25], während AChR-Ak und MuSK-Ak kaum zusammen vorkommen [26]. Ak gegen LRP4 gehören zu den komplementaktivierenden IG-Klassen IgG1 und IgG3 und sind funktionell relevant, während die pathophysiologische Rolle von Agrin-Ak weniger klar ist [24].

Bei seronegativen MG-Pat. ist bislang unklar, gegen welches Epitop an der neuromuskulären Endplatte die Auto-Ak gerichtet sind. Eine neuere Studie zeigte bei seronegativen MG-Pat. Komplement- und IgG1-Ablagerungen an der neuromuskulären Endplatte [27]. Es ist zu erwarten, dass im Laufe der nächsten Jahre neue myastheniespezifische Auto-Ak identifiziert werden.

2.2.2 Thymus und Myasthenie

70 % der EOMG-Pat. mit AChR-Ak-Nachweis zeigen eine Thymusentzündung (Thymitis, lymphofollikuläre Hyperplasie), wobei Keimzentren Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses sind, der zur intrathymischen AChR-Ak-Produktion führt. Der Thymus gilt bei diesen Pat. als Ausgangsort der gestörten Toleranzinduktion gegenüber dem AChR [28]. Bei AChR-Ak-positiven MG-Pat. über 60 Jahren findet sich in der Regel keine Thymitis, sondern eine altersadäquate Involution („Atrophie"), sodass hier die pathogenetische Relevanz des Thymus unklar ist [29,30]. Durchschnittlich die Hälfte dieser Pat. besitzt Anti-Titin-Ak [25,31], die damit bei positivem Nachweis als hinweisend auf eine LOMG gelten können. Die Korrelation zwischen Manifestationsalter und Thymuspathologie ist zwar hochsignifikant, aber es gibt Ausnahmen, insbesondere auch mit histopathologischem Nachweis einer Thymushyperplasie bei der LOMG [32]. Bei ca. 15 % der Pat. tritt die MG (unabhängig von der klinischen Ausprägung) als paraneoplastisches Syndrom bei einem Thymom auf. Fast immer finden sich AChR-Ak, die in mehr als 50 % der Fälle von Titin-Ak (MGT-30) begleitet werden [31]. Nur in

Einzelfällen finden sich bei Thymom-Pat. Ak gegen MuSK [33] oder LRP4 [34]. Die gängige WHO-Klassifikation der Thymome und ihre Assoziation mit der MG sind in **Tab. 2.1** zusammengestellt.

Tab 2.1: Häufigkeit der MG bei den verschiedenen histologischen Thymomtypen nach der WHO-Klassifikation (Travis et al. 2015)* [35]

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

Erläuterung: Seit 2015 werden Thymome als maligne eingestuft. Die historische Klassifikation nach Müller-Hermelink ist hier noch aufgeführt, weil Thymome nicht selten 10–20 Jahre nach der Resektion rezidivieren und in entsprechend alten Befunden die historische Nomenklatur verwendet wird; *WHO-Klassifikation, **Mittelwert nach der WHO-Klassifikation [35], ***nach Müller-Hermelink [36]; MG: Myasthenia gravis

2.2.3 Diagnose

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

Checkliste Symptomatik

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

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

Checkliste Diagnostik

a) Anamnese:

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

b) Körperliche Untersuchung:

- okuläre Symptomatik: Simpson-Test (inkl. Recovery-Zeichen und Cogan'schem Lidzuckungszeichen), Untersuchung des Lidschlusses (signe de cils?), Doppelbilder bei Seitwärtsblick, Untersuchung auf Zeichen eines Begleitschielens (Cover-Test), Ice-Pack-Test
- Halteversuche (Arm-, Bein-, Kopfhalteversuch)

- bulbäre Symptome: Rhinolalie, Dysarthrie, verschliffene Artikulation beim Zahlenreihensprechen, Schluckdiagnostik bei Hinweisen auf Schluckstörungen
- Messung der Vitalkapazität mit Handspirometer

- Quantifizierung der myasthenen Symptomatik mit dem quantitativen MG-Score (QMG-Score) gemäß internationalen Richtlinien (Besinger-Score ist veraltet)
- Klassifikation der Myasthenie nach MGFA

c) Labor:

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

d) Elektrophysiologie:

Dekrement-Test:

- repetitive niederfrequente Stimulation (2–3 Hz) eines motorischen Nervens vor und nach tonischer Kontraktion des entsprechenden Kennmuskels
- Amplitudenabnahme von ≥ 10 % = positiver Dekrement-Test
- Sensitivität bei der okulären MG (oMG) liegt bei etwa 30 % und bei generalisierten Verläufen bei etwa 80 % [37]
- Sensitivität des Tests stark abhängig davon, ob untersuchter Muskel von MG betroffen ist, deutliche Steigerung der Sensitivität durch Untersuchung von vier unterschiedlichen Muskeln (Steigerung Sensitivität auf 92 %), Sensitivität während myasthener Krise im M. orbicularis oculi (!) am höchsten [38]
- cave: Gefahr methodisch bedingter Fehlinterpretationen, zuverlässige Beurteilung nur bei „ruhigem“ Kurvenverlauf möglich

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

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

    Die Referenzwerte für den mittleren und oberen Jitter hängen vom untersuchten Muskel, der Stimulation (willkürliche Aktivierung vs. elektrische Stimulation) oder der genutzten Nadel (Einzelfaser- vs. konzentrische Nadel-Elektrode) ab [286, 287].
- Sensitivität wird mit bis zu 97 % angegeben, wobei auch hier entscheidend ist, ob ein klinisch betroffener Muskel untersucht wird [37].

e) Pharmakologische Testung:

Edrophonium-Test:

- insbesondere bei negativer Paraklinik (Auto-Ak, Elektrophysiologie) und klinischem V. a. eine seronegative MG
- bei V. a. oMG
- gemeinsam mit Pat. vorherige Definition des Outcome-Parameters (z. B. Verbesserung Ptosis, Diplopie, Halteversuche)
- Bezugsquelle von Edrophonium-Chlorid: über Apotheken oder Arzneimittelimport
- Durchführung nur unter bestehenden Monitoring-Möglichkeiten (EKG, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) und in Reanimationsbereitschaft
- vorheriger Ausschluss von Kontraindikationen (bradykarde Herzrhythmusstörungen, Asthma bronchiale)
- Procedere:
  - ➔ 1 ml (= 10 mg) Edrophonium-Chlorid, verdünnt mit 9 ml NaCl
  - ➔ Bereithaltung von injektionsfertigem Atropin (0,5–1 mg)
  - ➔ fraktionierte Gabe: Testdosis von 2 ml, danach 3-ml- und 5-ml-Bolus im Abstand von einer Minute
  - ➔ Untersuchung auf eine objektivierbare Besserung der Symptome
- alternativ im ambulanten Rahmen: oraler Pyridostigmin-Test mit probatorischer Dosis von 30 bis 60 mg (bei Kindern gewichtsadaptierte Dosis) sinnvoll (nicht standardisiert) (**Kap. 2.4.1**); Beurteilung Therapieeffekt nach ca. 45–60 Minuten

FEES-Edrophonium-Test:

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

f) Bildgebung:

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

2.2.4 Klassifikation

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

Tab. 2.2: Klinische Klassifikation entsprechend MGFA (2000)

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

MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America

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

- Klassifikation nach Symptombeginn:
  - Myasthenie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter = jMG (< 18. Lebensjahr)
  - Myasthenie mit Beginn im frühen Erwachsenenalter = EOMG (δ 50. Lebensjahr)
  - Altersmyasthenie = LOMG (≥ 50. Lebensjahr) [39]
- Klassifikation gemäß Ak-Status bei wahrscheinlich unterschiedlichem therapeutischem Ansprechen [40]:
  - AChR-Ak-positive MG (ca. 80 %)
  - MuSK-Ak-positive MG (ca. 3 %)
  - LRP4-Ak-positive MG (ca. 1 %)
  - seronegative MG (ca. 15 %)
- Klassifikation gemäß Thymuspathologie:
  - Thymom-assoziierte (paraneoplastische) MG (ca. 15 %)
  - MG mit Nachweis einer Thymushyperplasie (ca. 70 % bei EOMG)

Prognose

Die MG gilt als meist gut behandelbare Erkrankung. Die Mortalität ist seit Anfang des 20. Jahrhunderts durch die Verfügbarkeit von AChE-I, Immuntherapien, IVIG und PE/IA sowie intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten dramatisch gesunken [41] und ist im Vergleich zur Normalbevölkerung nur leicht erhöht. Das Mortalitätsrisiko ist am höchsten in den ersten fünf Erkrankungsjahren, während derer die Erkrankung ihre maximale Ausprägung zeigt und das Risiko einer myasthenen Krise am höchsten ist [42]. Die Krankenhaussterblichkeit bei Pat. mit myasthener Krise liegt bei ca. 12 % [43]. Mittel- bis langfristig zeigen ca. 75 % der Pat. einen günstigen Verlauf mit kompletter Remission oder minimaler Krankheitsmanifestation [44,45]. Dennoch kann die MG immer wieder reaktiviert werden. Potenzielle Auslöser/Krankheitsverstärker sind (bakterielle) Infektionen, Operationen, Schwangerschaften und bestimmte Medikamente (Besonderheiten siehe in den entsprechenden Kapiteln). Ca. 10 % der MG-Verläufe bleiben mit den aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen nicht ausreichend kontrolliert oder gut behandelbar, auch „therapierefraktär“ genannt [46]. Risikofaktoren für eine (hoch-)aktive und schwere MG sind weibliches Geschlecht, EOMG, Thymom-assoziierte MG (TAMG) und positiver MuSK-Ak-Status [47].

2.2.5 Differenzialdiagnose

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

Tab. 2.3: Differenzialdiagnosen zur MG

Erkrankung	Differenzierende Befunde
LEMS	Kurzzeitige Verbesserung („warming up") der Paresen unter Belastung? Hypo-/Areflexie? Autonome Störungen: Xerostomie, Impotenz, orthostatische Dysregulation, verminderte Schweißsekretion, Obstipation? AChR-Ak-negativ, VGCC-Ak-positiv (P/Q-Typ, bei 85 %); Sox-1-Ak bei pLEMS, niedriges 1. CMAP, Dekrement in der 3-Hz-Serienreizung, Inkrement (mehr als 100 %) bei Doppelreiz und in der 20–50-Hz-Serienreizung – typischerweise auch niedrige CMAP; Tumorsuche (vor allem nach kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC))
CMS	sehr seltene Erkrankungen; meist autosomal-rezessiver Erbgang; < 10 % der Myasthenie-Erkrankungen im Kindesalter, auch Manifestation im Erwachsenenalter möglich (v. a. RAPSN- und DOK7-Mutation); in der Regel kein Nachweis spezifischer Auto-Ak; molekulargenetische Diagnostik
medikamenteninduzierte myasthene Syndrome	Medikamentenanamnese (siehe auch **Tab. 2.10**) D-Penicillamin, Chloroquin: Myasthenie mit positiven AChR-Ak
Botulismus und Überdosierung von therapeutischem Botulinumtoxin	manchmal mehrere Erkrankte im Umfeld; Heimkonserven, Hausgeräuchertes; typischerweise vegetative Symptomatik (Pupillenstarre, Obstipation); Doppelbilder, Ptose
Myositis-Syndrome	erhöhte Muskelenzyme, Myalgien, Schwellung; (Haut-)Muskelbiopsie, EMG, Muskel-MRT, erhöhte Kreatinkinase
mitochondriale Myopathie	(C)PEO: Wichtigste Unterscheidungsmerkmale zur oMG sind die zumeist fehlende Diplopie trotz objektivierbarer Augenmuskelparesen und keine Fluktuationen; Retinopathie bei Kearns-Sayre-Syndrom; Muskelbiopsie („ragged-red" Fasern); molekulargenetische Diagnostik
okulopharyngeale Muskeldystrophie	Diplopie, Dysphagie; progredienter Verlauf; Muskelbiopsie („rimmed-red" Vakuolen); erhöhte Kreatinkinase, molekulargenetische Diagnostik möglich (verlängerter GCG-Trinukleotid-Repeat im PABPN1-Gen)
Motoneuronerkrankung, Bulbärparalyse	klinische und elektrophysiologische Hinweise für eine Vorderhornschädigung (Atrophie, Faszikulationen, Reflexsteigerung)
akute Polyradikulitis mit Sonderformen	Liquorbefund mit zytoalbuminärer Dissoziation (nicht initial!)
GBS	rasch aufsteigende Paresen und Dysästhesien
Miller-Fisher-Syndrom	akute Ataxie, Okulomotorik eingeschränkt, faziale Parese, Reflexverlust
Hirnnervenneuritis	motorische und sensible Hirnnervenbeteiligung; Pupillenstörungen
okuläre Myositis*	Bewegungsschmerz, Augenschwellung, Orbita-CT; Orbita-Sonographie
endokrine Orbitopathie*	Schilddrüsenparameter, Orbita-CT (verdickte Augenmuskeln)
okuläre Symptome bei MS**	internukleäre Ophthalmoplegie; Erkrankungsschübe; pathologischer Liquor, evozierte Potenziale, MRT

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

*Beide Erkrankungen können gemeinsam auftreten.

**gegen rein okuläre MG manchmal schwer abgrenzbar

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

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

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

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

2.2.6 Myasthene Krise

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

2.2.7 Drohende myasthene Krise und Exazerbation: krisenhafte Verschlechterung

Die Exazerbation einer Myasthenie ist weniger klar definiert als die Krise, geht dieser jedoch womöglich voraus. Zur Definition wurde vorgeschlagen, dass alle drei folgenden Kriterien erfüllt sein sollten, um von einer Exazerbation im Sinne der drohenden myasthenen Krise (synonym: Präkrise, krisenhafte Verschlechterung) sprechen zu können [48]:

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

Red Flags für eine drohende Krise

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

2.3 Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung

Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie -schwere der MG

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

Empfehlung 2.3-1	Geprüft [2024]
Das Therapieziel der MG **soll** die bestmögliche Krankheitskontrolle unter bestmöglicher Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität der Pat. sein. Die Einstufung des Erreichens der Erkrankungskontrolle **sollte** prinzipiell nach vier Stufen erfolgen: 1) volle Erkrankungskontrolle ohne Krankheitsaktivität, keine residuellen Symptome 2) volle Erkrankungskontrolle ohne nachweisbare Krankheitsaktivität, aber minimale residuelle Symptome mit Stabilität (inkomplette Remission) 3) unvollständige Erkrankungskontrolle mit Krankheitsaktivität: Instabilität, Verschlechterung, Fluktuation mit residuellen Symptomen und kontinuierlichen neuen bzw. sich neu entwickelnden Symptomen, +/– Fluktuationen, +/– Krisen 4) keine Erkrankungskontrolle mit hoher Erkrankungsaktivität (inklusive „therapierefraktäre“ MG): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz. Die Einschätzung der Erkrankung **sollte** neben der MGFA-Klassifikation auf Basis der Erkrankungsschwere und Erkrankungsaktivität in mild/moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität **sollte** anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik/Dauer/Rückbildungstendenz in Zusammenschau der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Auch Fluktuationen der klinischen Präsentation im Sinne eines Markers für feststellbare oder residuelle Erkrankungszeichen **sollten** einbezogen werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

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

Empfehlung 2.3-2	Geprüft [2024]
Zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere und des Ansprechens auf MG-spezifische Medikamente **sollen** in regelmäßigen Abständen klinische ärztliche Untersuchungen einschließlich der Erhebung klinischer Scores unter Berücksichtigung der Selbsteinschätzung des/der Pat. (z. B. quantitativer Myasthenia Gravis Score (QMG); Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL); MG-Quality of Life 15 (MG-QoL15r)) erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Tab. 2.5: Übersicht der Skalen und Scores

Messinstrument	Domäne	Punktewert	Durchführung/Interpretation
MGFA Clinical Classification [49]	Klassifikation zur Einordnung von klinischen Merkmalen und Schweregrad der MG	I–V, höherer Wert entspricht höherem Schweregrad a: Betonung der Extremitätenmuskulatur b: Betonung der oropharyngealen/respiratorischen Muskulatur	Klassifikation erfolgt durch Untersucher/Untersucherin Initial entwickelt zur Einordnung gemäß historisch maximalem Schweregrad (d. h., ein/eine Pat. mit zurückliegender myasthener Krise bleibt immer MGFA V) in neueren Studien jedoch auch als Score/Outcome-Parameter genutzt
QMG [50]	quantitativer Score zur objektiven Einschätzung der Krankheitsschwere durch Untersuchung von Sentinel-Muskelgruppen	13 Items, Punktewert 0–3, Gesamtpunktzahl 0–39, höhere Werte entsprechen einer schwereren Symptomatik	Erhebung erfolgt durch Untersucher/Untersucherin Handspirometer und Vigorimeter erforderlich Änderung von ≥ 3 Punkten als klinisch bedeutsam angesehen [51]
MG-ADL [52]	Fragebogen zur Einschätzung der Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens	8 Items, Punktewert 0–3, Gesamtpunktzahl 0–24, höhere Werte entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der ADL	Patient-reported outcome Änderung von ≥ 2 Punkten als klinisch bedeutsam angesehen [53] cave: In Originalpublikation erfolgte Beantwortung durch Pat., Befragung jedoch durch Untersucher/Untersucherin
MG-QoL15r [54]	Fragebogen zur Einschätzung der Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Lebensqualität (QoL)	15 Items, Punktewert 0–2, Gesamtpunktzahl 0–30, höhere Werte entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung der QoL	Patient-reported outcome bislang kein cut-off für klinisch bedeutsame Änderung definiert
MGC [55]	zusammengesetzter Score, entwickelt aus „Key Items“ von QMG, MG-ADL und MMT (in Originalversion kaum genutzt)	10 Items, unterschiedliche Punktewichtung der einzelnen Items, Gesamtpunktzahl 0–5	Erhebung/Befragung erfolgt durch Untersucher/Untersucherin Änderung von ≥ 3 Punkten als klinisch bedeutsam angesehen [56]

MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Life Score; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MGC: Myasthenia Gravis Composite Score; MG-QoL15r: revised Myasthenia Gravis Quality of Life Score; MMT: Manual Muscle Test; QMG: quantitativer Myasthenia Gravis Score

Die Aktivität der MG kann definiert werden über

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

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

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

1) (1) moderater/hoher MGFA-Status (≥ MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIG, PE, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

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

oder

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

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

Bei ca. 10 % der MG-Pat. bleibt eine befriedigende Therapieantwort aus [46,57]. Hierfür hat sich der in der Praxis schwierige und uneinheitlich benutzte Begriff der sogenannten therapierefraktären Myasthenie ausgebildet, der insbesondere durch den Zulassungstext für die Indikation einer Eculizumab-Therapie („therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG") häufiger benutzt wird [58]. Aspekte der Therapierefraktärität umfassen eine (klinisch) schwere Myasthenie, das Nichtansprechen auf eine hinreichend dosierte und hinreichend lange Immuntherapie, Therapieabbruch aufgrund von Medikamentennebenwirkungen, die Durchführung von eskalierten Therapiemaßnahmen wie eine IVIG-Gabe und/oder die Notwendigkeit eines Intensivaufenthalts (myasthene Krise) [47,59].

2.4 Therapie

Grundsätzlich **soll** Pat. mit diagnostizierter MG neben einer symptomatischen Therapie (**Kap. 2.4.1**) eine „verlaufsmodifizierende" (Immun-)Therapie (**Abb. 2.2**) angeboten werden, sofern die Therapiebegleitung durch i) adäquate Infrastruktur, ii) adäquates Krankheitsassessment, iii) kontinuierliches Monitorieren der Erkrankung, aber auch der Therapie und iv) Kenntnis, Erkennen sowie Behandlung von Therapienebenwirkungen gegeben ist. Hilfreiche Informationen inkl. Patientenaufklärungen für die neuen verlaufsmodifizierenden Therapeutika finden sich unter den Qualitätshandbüchern der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG), die in Kooperation mit dem Ärztlichen Beirat der DMG und dem Kompetenznetz Multiple Sklerose entstanden sind. [60]

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

1) Die erste Variante ist ein sogenannter Eskalationsansatz. Hier wird mit niedrigpotenteren Medikamenten mit lange bekanntem und relativ sicherem Risikoprofil begonnen und bei Nachweis von weiterer Erkrankungsaktivität eine Eskalation zu potenteren Medikationen durchgeführt. Dies ist aktuell in der Myasthenie-Therapie die gebräuchlichere Vorgehensweise und wird für die milde/moderate MG empfohlen.

2) Die alternative Vorgehensweise ist die Initiierung einer Medikation höherer Wirkeffizienz, die für die (hoch-)aktiven Verläufe empfohlen wird, ggf. schon frühzeitig nach Diagnosestellung.

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

Bei Kindern und Jugendlichen mit jMG müssen die Besonderheiten des Alters und der Verläufe (**Kap. 2.4.6**) in den therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden. Das betrifft höhere Remissionsraten (15–39 %) und häufig isolierte okuläre Formen bei präpubertären Kindern (26–38 %) [61–63]. Spezielle Empfehlungen zur Therapie der Myasthenie in Schwangerschaft und Stillzeit finden sich in **Kap. 2.6.**

Empfehlung 2.4-1	**Geprüft [2024]**
Die Therapie **soll** unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Ak-Status (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Verlaufsmodifizierende Therapie	**Okulär**	**Generalisiert**				
			AChR-Ak positiv[&]		**MuSK-Ak positiv**	
			1. Wahl	**2. Wahl**	**1. Wahl**	**2. Wahl**
	• Glukokortikoide[a] **und/oder** • Azathioprin • *Mycophenolat-Mofetil[c]* • *Ciclosporin A* • *Methotrexat*	**Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere**	• Glukokortikoide[a] **und/oder** • Azathioprin • Thymektomie[b]	• Glukokortikoide[a] **und/oder** • *Mycophenolat-Mofetil[c]* • *Ciclosporin A* • *Methotrexat* • *Tacrolimus*	• Glukokortikoide[a] **und/oder** • Azathioprin	• Glukokortikoide[a] **und/oder** • *Mycophenolat-Mofetil[c]* • *Ciclosporin A* • *Methotrexat* • *Tacrolimus*
	• Korrektur-OP	**Hohe Krankheitsaktivität/-schwere[#] (inkl. therapierefraktär)**	**+/-** Glukokortikoide **und/oder** eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
			• Komplement-Inhibitoren (Eculizumab[d], Ravulizumab[d], Zilucoplan[d]) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod[e], Rozanolixizumab[e]) • *CD20-Antikörper (z.B. Rituximab)* • Thymektomie[b]	• *IVIG[f]* • *Plasmapherese/ Immunadsorption* • *AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid[h]*	• FcRn-Modulator (Rozanolixizumab[e]) • *CD20-Antikörper (z.B. Rituximab)*	• *IVIG[f]* • *Plasmapherese/ Immunadsorption* • *AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid[h]*
		Krise/Krisenhafte Verschlechterung	• IVIG[f] • Plasmapherese/Immunadsorption • Steroidpulstherapie[g]			

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

Quelle: eigene Abbildung

[#] Eine (hoch-)aktive generalisierte MG (inklusive therapierefraktäre MG) kann definiert werden als

moderater/hoher MGFA-Status (≥ MGFA IIb) und/oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IvIg, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

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

oder

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

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

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

Kursiv: formal *Off-label*-Therapie

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

Zum Problem des Off-label-Einsatzes

Nur wenige Pharmaka, die in der Praxis seit vielen Jahren mit Erfolg eingesetzt werden, sind für die Therapie der MG zugelassen. Diese Einschränkungen der freien Therapiewahl dürfen nicht dazu führen, dass Pat. eine potenziell wirksame Therapie vorenthalten wird. Aufgrund der aktuellen Rechtsprechung müssen Pat. 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/von der Pat. abzeichnen zu lassen. Der Off-label-Einsatz kann damit begründet werden, dass die MG eine seltene, schwerwiegende chronische, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Erkrankung mit potenziell lebensbedrohlichen Exazerbationen ist, dass die hier im Folgenden genannten Therapieoptionen in wissenschaftlichen Studien in ihrer Wirksamkeit geprüft wurden, es dazu keine Therapiealternative gibt und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, mit den eingesetzten Präparaten einen Behandlungserfolg zu erzielen (Urteil des Bundessozialgerichtes (Az. B1KR7/05R)). Plausibel ist der Off-label-Gebrauch bei der MG unter zwei wesentlichen Bedingungen:

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

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

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

2.4.1 Symptomatische Therapie

AChE-I stellen die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme dar. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist durch elektrophysiologische Untersuchungen belegt. Der breite Einsatz in der Therapie der MG gründet sich auf die offensichtliche Wirksamkeit in der täglichen klinischen Erfahrung, auf Fallberichte/-serien und auf unkontrollierte Beobachtungsstudien [64–67]. Jedoch ist nur ein geringer Teil der Pat. (< 20 %) mit gMG mit einer rein symptomatischen Therapie langfristig klinisch stabil [68].

Pyridostigmin-Bromid

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

- Genaue Dosisempfehlungen sind bei vielen interindividuellen Variabilitäten (Absorption, Schwere der Erkrankung, Nebenwirkungsprofil) nicht generalisierbar. Die meisten Pat. bleiben deutlich unter der empirischen Tageshöchstdosis von 450 mg bzw. der Höchstdosis laut Packungsbeilage von 720 mg/d.
- In der Regel wird die orale Gabe per Tablette erfolgen. Die als Saft zur Verfügung stehende Formulierung von Pyridostigmin kann bei Dysphagie oder z. B. auch perioperativ oral bzw. über Ernährungssonden hilfreich sein.
- Eine Variation der Dosierung durch den/die Pat. selbst in Anpassung an den tatsächlichen Bedarf kann, in Grenzen, für manche Pat. vorteilhaft sein.
- Die Notwendigkeit der Fortführung einer symptomatischen Therapie sollte regelmäßig überprüft werden, insbesondere aber bei Erreichen eines asymptomatischen Zustands.
- Die häufigsten systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei oraler Gabe sind in **Tab. 2.6** ersichtlich. Die muskarinischen Nebenwirkungen können mit Atropin (oral) minimiert werden.
- Das **retardierte Präparat** kann in der Verträglichkeit in individuellen Fällen vom nicht retardierten Präparat abweichen; es kann häufig eine kontinuierlichere Wirkung (v. a. nachts und am frühen Morgen) gewährleisten [69].
- Unter i.v.-Gabe können sämtliche Nebenwirkungen inkl. vermehrter Bronchialsekretion und Bronchospasmus rasch und verstärkt auftreten bis hin zum Bild einer cholinergen Intoxikation. Es bietet sich dann das Bild einer verstärkten myasthenen Muskelschwäche. Die intravenöse Formulierung von Pyridostigmin ist nicht mehr verfügbar, da die Produktion eingestellt wurde (Stand: 29.02.2024). Für die intravenöse Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren wird der Einsatz von Neostigmin (s. u.) empfohlen.
- Bei Verdacht auf eine cholinerge Intoxikation muss die AChE-I-Therapie pausiert werden und ggf. eine Therapie mit Atropin eingeleitet werden.
- Bei MuSK-MG ist das Ansprechen individuell heterogener, wobei auch häufiger direkte Verschlechterungen beobachtet werden.

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

Andere AChE-I

- *Ambenonium-Chlorid (Mytelase®):* kann bei Bedarf über die internationale Apotheke bezogen werden (ist auf dem europäischen Markt, z. B. in Frankreich, verfügbar). Ambenonium hat

weniger muskarinerge, aber häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen als Pyridostigmin. Bei seltener Bromid-Unverträglichkeit oder erheblichen muskarinergen Nebenwirkungen unter Pyridostigmin, wie einer anhaltenden Diarrhoe, ist Ambenonium eine Alternative zu Pyridostigmin. Es steht nur als orale Medikation zur Verfügung. 10 mg Ambenonium-Chlorid entsprechen oral ca. 60 mg Pyridostigmin.

- *Edrophonium-Chlorid* (Camsilon® oder Antirex®, über internationale Apotheke verfügbar; früher als Tensilon® bekannt): ist nicht als Arzneimittel zugelassen und wird wegen seiner kurzen Wirkungszeit nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Bei Lieferengpässen bzw. Nichtverfügbarkeit wird auf **Edrophonium-Bromid** ausgewichen. Der Edrophonium-Test darf nur unter Beachtung der Kontraindikationen und unter Gewährleistung der notwendigen Sicherheitsvorkehrungen (Vorhaltung des Antidots Atropin) durchgeführt werden.
- *Neostigmin*: ist für die parenterale Anwendung verfügbar, primär durch die Anwendung in der Anästhesie zur Antagonisierung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien. Bisher war die intravenöse Gabe von Pyridostigmin vor allem perioperativ oder peripartal, aber auch in der Behandlung der myasthenen Krise bzw. schweren Exazerbation Mittel der Wahl. Da Pyridostigmin i.v. vom Markt genommen wurde, kommt Neostigmin als derzeit einzig verfügbare Alternative für die intravenöse Anwendung infrage (Off-label-Gebrauch). Neostigmin kann sowohl als einmalige wie auch als Dauerinfusion in entsprechender Dosierung verabreicht werden. Für die parenterale Therapie ist in der Fachinformation keine Tageshöchstdosis definiert. In der Regel sollten Tagesdosierungen von 8–12 mg nicht überschritten werden. Meist erfolgt die Gabe von 0,5 mg als Bolus mit einer nachfolgenden Perfusorlaufrate von 0,15–0,3 mg/h, bis max. 0,5 mg/h. Als Faustregel kann für die Umstellung von einer oralen Pyridostigmin-Gabe auf eine i.v.-Neostigmin-Gabe ein Faktor von ca. 80 : 1 angegeben werden. Zum Beispiel würde eine Pyridostigmin-Tagesdosis von 320 mg einer stündlichen Laufrate von 0,167 mg/h Neostigmin entsprechen. Im Vergleich zu Pyridostigmin i.v. wurde unter Neostigmin i.v. über vermehrte cholinerge Nebenwirkungen berichtet. Daher sollte die Anwendung ebenso wie bei Pyridostigmin i.v. nur unter Monitoring bzw. intensivmedizinischer Überwachung erfolgen.
- *Distigmin-Bromid* (Ubretid®): ist zwar für die Myasthenie-Behandlung zugelassen, jedoch wird es dazu nur selten eingesetzt. Nachteilig ist die lange Wirkzeit, was zu einer schlechten Steuerbarkeit der Medikamentenwirkung führt. Das Wirkmaximum wird erst nach 12–24 Stunden erreicht. Insbesondere aufgrund der Kumulationsgefahr sollte Distigmin-Bromid nicht für die Myasthenie-Behandlung eingesetzt werden [70].

Empfehlung 2.4-2	Geprüft [2024]
Zur symptomatischen Therapie der MG **sollen** die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin **soll** als symptomatische Therapie bei allen MG-Formen in nicht retardierter und/oder retardierter Form in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und der individuellen therapeutischen Breite in Dosen von bis zu 720 mg eingesetzt werden. Dosen oberhalb von 720 mg p. o. werden nur in Ausnahmefällen vertragen. Bei Kindern und Jugendlichen **soll** auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-3	Geprüft [2024]
Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin **kann** bei Pat. mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin **erwogen werden.**	
Konsensstärke: starker Konsens	

Andere symptomatische Therapien

B2-adrenerge Agonisten

Beta2-adrenerge Agonisten verbessern über einen noch unbekannten Mechanismus die neuromuskuläre Übertragung. Sie werden erfolgreich bei AChR-defizienten kongenitalen Myasthenien eingesetzt, auch aufgrund der Erkenntnis, dass sie den möglichen negativen Langzeiteffekten von Pyridostigmin auf die neuromuskuläre Endplatte (AChR-Clustering) entgegenwirken könnten [71]. In einer kleinen randomisierten Crossover-Studie mit vier Pat. mit MG und jeweils zwölf Ephedrin-Behandlungsepisoden und zwölf Kontrollepisoden konnte ein kleiner Behandlungseffekt beobachtet werden [72]. Es bleibt abzuwarten, ob der Effekt in einer größeren Studie ebenfalls nachzuweisen ist und ob die potenziellen Nebenwirkungen den möglichen Effekt rechtfertigen.

3,4-Diaminopyridin

Primärer Einsatz bei LEMS (**Kap. 2.9**). Außer einer negativen placebokontrollierten Studie für den Einsatz von 3,4-DAP bei Kindern und Jugendlichen [73] existieren keine systematischen Daten zur Wirksamkeit von DAP bei autoimmuner MG. Es bleibt daher Pat. vorbehalten, die auf andere symptomatische Therapien nicht hinreichend ansprechen, deren Zustand sich hierunter aber verbessert. Dies trifft u. a. auf MuSK-Ak-positive MG zu [74].

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

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
AChE-I			
Pyridostigmin-Bromid (zugelassen)	unretadiert: p.o.: 5–90 mg, Wirkbeginn nach 45–60 min, Maximum der Wirkung 3–5 h max. 720 mg/d i.v.: 2–3 mg, 1 mg i.v. entspricht 30 mg oral. Wirkbeginn nach 5 min, max. 24 mg/d i.m.: 2 mg retardiert: 90–180 mg, Wirkbeginn nach 60 min, Maximum der Wirkung 6–10 h Anmerkung: Pyridostigmin steht für die i.v.- bzw. i.m.-Applikation nicht mehr zur Verfügung	Stimulation muskarinischer AChR (glatte Muskulatur, Drüsensekretion): Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Harndrang, Speichel-/Tränenfluss, Schwitzen, Bronchialsekretion, Akkommodationsstörungen, Miose, Bradykardie (selten AV-Block), Hypotonie Stimulation nikotinischer AChR (Skelettmuskulatur): Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche (Depolarisationsblock) Abgrenzung zur „cholinergen“ Krise (Intoxikation)	Asthma bronchiale, Prostatahypertrophie, dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Thyreotoxikose Stenosen oder Spasmen des Darmtrakts, der Gallen- oder Harnwege relative Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit (absolute KI, wenn i.v.)
Edrophonium-Chlorid (Camsilon®; nur diagnostische Zwecke) alternativ: Edrophonium-Bromid	i.v.: 10 mg, Wirkbeginn nach 30 sec, Maximum der Wirkung nach 1–2 min	analog zu Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin Durchführung des Edrophonium-Tests nur unter Beachtung der Kontraindikationen und notwendigen Sicherheitsvorkehrungen
Neostigmin-Bromid	p.o.: 15 mg (außer Handel) i.v.: 0,5 mg, Beginn 5 min i.v.: als Dauerinfusion: in der Regel 0,15–0,3 mg/h bis max. 0,5 mg/h bzw. nach Umrechnungsfaktor der Tagesdosis Pyridostigmin oral auf Tagesdosis Neostigmin i.v. mit Faktor ca. 80 : 1, verteilt auf 24 h mit entsprechender stündlicher Perfusorlaufrate i.m.: 1 mg, Beginn 10–30 min, Maximum der Wirkung 2–3 h	analog zu Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin

Distigmin-Bromid	maximale Tagesdosis 2 x 5 mg Maximum der Wirkung 12–24 h	analog zu Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin. Kumulationsgefahr! Schlechte Steuerbarkeit
Ambenonium-Chlorid (off-label, bei Bromid-Allergie)	p.o.: 5–10 mg, Wirkbeginn nach 60 min, Wirkmaximum nach 6–8 h max. 40 mg/d nur oral verfügbar	geringere gastrointestinale Nebenwirkungen als Pyridostigmin	analog zu Pyridostigmin

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

2.4.2 Immuntherapie

GKS und/oder eine Immunmedikation sollten bei allen Pat. mit Myasthenie verwendet werden, die trotz eines adäquaten Versuchs mit Pyridostigmin unzureichend behandelt sind [67]. Mehrere retrospektive Kohortenstudien legen nahe, dass Pat. mit einer zunächst rein okulären Myasthenie unter Immuntherapie seltener eine Progression zu einer gMG entwickeln [75–77]. Studiengestützte Erfahrungen und prognostische Parameter zur Beendigung einer Immuntherapie existieren nur spärlich [78]. Nach einer mehrjährigen stabilen Remission kann ein protrahierter Auslassversuch unternommen werden.

Das abrupte Absetzen der Immuntherapie in einem unzureichend stabilisierten Zustand ist riskant und sollte vermieden werden, da es zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis hin zu einer myasthenen Krise führen kann [78,79]. Die Durchführung einer Thymektomie senkt langfristig die benötigte Dosis von Immuntherapeutika und erhöht damit die Chance, dass langfristig auf Immuntherapeutika verzichtet werden kann [8,9].

Mit zunehmender Dauer einer Immuntherapie können opportunistische Infektionen, einschließlich einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, auftreten. Die Risiken für unterschiedliche Immuntherapeutika variieren und müssen entsprechend beachtet werden. Auch Malignome können auftreten, sodass in der Regel eine Therapie mit AZA von mehr als zehn Jahren Dauer vermieden und bei kumulierenden Substanzen (z. B. Cyclophosphamid) die Höchstdosis nicht überschritten werden sollte. Die Überwachung und die Anpassung dieser Therapie sollen in Abstimmung mit einer Spezialambulanz erfolgen. Ziel ist die volle oder weitgehende Remission, die oftmals nur unter kontinuierlicher Immuntherapie zu erhalten ist. Daher sind je nach Aktivität der MG entsprechende Therapieumstellungen notwendig. Die Kontraindikationen bei Kinderwunsch und Schwangerschaft müssen dabei beachtet werden (**2.6**). Wenn aus zwingenden klinischen Gründen davon abweichende Einzelfallentscheidungen getroffen werden, wird empfohlen, dies schriftlich zu dokumentieren. Es sollte zudem eine standardisierte Aufklärung über den Off-label-Einsatz – auch unter Berücksichtigung des Lebensalters – sowie über Risiken und Nutzen der jeweiligen Immuntherapie erfolgen und eine schriftliche Einwilligungserklärung des/der Pat. vor Behandlungsbeginn eingeholt werden. Es ist wichtig, eine Impfanamnese durchzuführen, bevor eine länger dauernde immuntherapeutische Medikation begonnen wird, und ausstehende Impfungen möglichst zu vervollständigen (**2.5**).

2.4.2.1 Therapie für die milde/moderate MG

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

Als Mittel der zweiten Wahl stehen in alphabetischer Reihenfolge Ciclosporin A (CSA) [80], Methotrexat (MTX) [81], MMF [67,82,83] und Tacrolimus [84] zur Verfügung. Die Datenlage zum Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen Immuntherapeutika ist sehr dünn. Zu beachten sind die oft langen Latenzen zwischen Therapiebeginn und klinischem Wirkeintritt (**Tab. 2.7**).

Glukokortikosteroide

Die GKS Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen. Sie zeigten in retrospektiven Studien eine hohe Ansprechrate von bis zu 70–80 %, oft innerhalb weniger Wochen oder Monate [64,85,86]. GKS werden aufgrund der UAW selten als Monotherapie bei gMG, sondern meist mit einem steroidsparenden Immuntherapeutikum, am häufigsten AZA, kombiniert. Sobald die Pat. eine stabile Remission erreicht haben, sollten die GKS langsam reduziert und ausgeschlichen werden, insbesondere wenn eine Effektivität des ggf. parallel begonnenen Immuntherapeutikums anzunehmen ist (**Tab. 2.7**).

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

Empfehlung 2.4-4	Geprüft [2024]
Orale GKS **sollen** zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven gMG/jMG und der oMG als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Tab. 2.7: Immuntherapien der MG

Substanzen	Indikation	Wirklatenz	Dosis	Spezifische Nebenwirkungen	Besonderheiten	Kontrollen	Kontraindikationen
GKS: Prednison Prednisolon Methyl-prednisolon	erste Wahl Initialtherapie Pulstherapie bei Exazerbation	2–4 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar: nach 6 Monaten	0,5–1,5 mg/kg KG Prednison-Äquivalent Eindosierung: 10–20 mg/d, Steigerung um 5–10 mg pro Woche, bis stabile Remission erreicht ist 500–1.000 mg/d über 1–3 Tage	Gewichtszunahme, cushingoider Habitus, Akne, Diabetes, Infektanfälligkeit, Thromboseneigung, Blutdruckanstieg, Hypokaliämie, Ödeme Osteoporose mit Frakturgefahr, aseptische Knochennekrose, Katarakt, Glaukom, psychische Störungen (Euphorie/depressive Verstimmung), Schlaflosigkeit, Steroidmyopathie, Begünstigung von Magen- und Duodenalulzera, Störungen der Sexualfunktion, Wachstums-verzögerung bei Kindern	initiale transiente Verschlechterung bulbärer Symptome 14 Tage Abstand zu einer aktiven Impfung	Blutzucker Blutdruck Knochen-dichte Elektrolyte, Leberwerte	(relative KI bei myasthener Krise) floride bakterielle Infektionen, systemische Mykosen, manifeste Magen- und Duodenalulzera, schwere Osteoporose, psychiatrische Erkrankungen, schwer einstellbarer Hypertonus, entgleister Diabetes bei Osteoporose: Prophylaxe von Beginn an
AZA (zugelassen)	erste Wahl Dauertherapie	6–9 Monate Wirkung ab-schließend beurteilbar:	2–3 mg/kg KG Erhaltungsdosis: 1,5–2 mg/kg KG	Infektanfälligkeit, Knochenmarks-depression (Leukopenie, Thrombopenie, selten Anämie), Übelkeit,	darf bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft	Blutbild plus Differenzial-blutbild, Leberwerte	schwere Infektionen vorbestehende Leberschädigung

		18–24 Monate	Dosierung nach Labor: Zielwert: absolute Lymphozytenzahl 0,6–1,0/nl, ohne dass die Lymphozytenzahl unter 0,3/nl fällt	Erbrechen, Durchfall, Fieber, Überempfindlichkeits-reaktionen, Ideosynkrasie, Hepatotoxizität, selten Fieber, Gelenkschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Alveolitis, Pankreatitis, Hautexanthem, selten Lymphome, Melanome	verordnet bzw. fortgesetzt werden Stillzeit: Eine Therapie und volles Stillen schließen sich nicht aus. Im Einzelfall kann bei entsprechenden Verdachtsmomente n eine Blutbildkontrolle beim Kind erfolgen.	(GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP), Pankreas-werte (Lipase, Amylase) und Nieren-werte (Kreatinin)	
CSA (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	1–3 Monate Wirkung abschließend beurteilbar: 6–12 Monate	2(–5) mg/d/kg KG in 2 Einzeldosen Alternativ nach Talspiegel: 80–120 µg/l	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), reversible posteriore Leukenzephalopathie Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, sekundäre Neoplasien, Infekte Myelosuppression	Medikamenten-interaktion beachten	Nieren- und Leberwerte Spiegelkontrollen	Niereninsuffizienz Schwangerschaft
MTX (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	2–6 Monate Wirkung ab-schließend beurteilbar:	7,5–15 mg einmal pro Woche max. 25 mg einmal pro Woche als Kurzzeittherapie;	Hepatotoxizität, Knochenmarks-depression, gastrointestinale Symptome, Stomatitis, Ulzera, Exanthem,	wg. unsicherer oraler Bioverfügbarkeit bevorzugt parenteral	Leber-, Nierenwert- und Blutbild-kontrollen	vorbestehende Leberschädigung, Übergewicht, Alkoholkrankheit, Knochenmarks-depression,

		nach 6–12 Monaten	jeweils in Kombination mit Folsäure (5 mg) 24 h nach Anwendung	Haarausfall, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörung, Zystitis, Lungenfibrose, kutane Vaskulitis, Photosensibilität, psychiatrische Störungen, Osteopathie		regel-mäßige Lungen-funktions-über-prüfung	Niereninsuffizienz, floride gastrointestinale Ulzera Schwangerschaft
MMF (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	2–12 Monate Wirkung ab-schließend beurteilbar: 12–18 Monate	0,5–3 g/d meist 2 × 1g/d Kinder 600 mg/m^2 KOF in 2 Einzeldosen, max. 2 x 1 g (Talspiegelkontrolle)	gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Ulzera, GI-Blutung), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen (einschl. Sepsis und opportunistischer Infektionen, Candidose, Herpes simplex, Herpes zoster) Lymphomrisiko unter Langzeittherapie	nach Versagen oder Unverträglichkeit von AZA erstattungsfähig Talspiegel-kontrollen	Leber-, Nierenwert- und Blutbild-kontrollen	Schwangerschaft: eine sichere Kontrazeption bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie
Tacrolimus (off-label)	zweite Wahl Dauertherapie	1–3 Monate Wirkung abschließen d beurteilbar: 6–12 Monate	0,1 mg/kg KG in 2 Einzeldosen nach Talspiegel: > 4,8 ng/ml	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie), ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), Enzephalopathie (posteriore E.), Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie,	Induktion bzw. Blockade des CYP3A4-Metabolismus zu Interaktionen mit anderen Medikamenten und/oder Nahrungsmitteln (wie z. B. Grapefruitsaft)	Elektrolyte, Nieren-werte	Niereninsuffizienz, Schwangerschaft

				sekundäre Neoplasien, Infekte	Talspiegel-bestimmung		
CD20-Ak (Rituximab; off-label)	intensivierte Therapie (1. Wahl)	6 Wochen Wirkung ab-schließend beurteilbar: 6 Infusions-reaktionen 12 Monate	1.000 mg i.v. an Tag 1 und 15, dann alle 6–12 Monate (individuelle Anpassung der Zyklusintervalle), üblicherweise in einer reduzierten Dosis von z. B. 500 mg oder einmalig 375 mg/m² KOF i.v. Kinder: 375 mg/m² KOF	infusionsbedingte Reaktionen innerhalb von 24 Stunden nach Applikation, Infektionen (der oberen und unteren Atemwege, Harnwegsinfektionen), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Hypogamma-globulinämie Hepatitis-B-Reaktivierung	reduzierte Impfantwort unter Therapie wahrscheinlich, ggf. Titerkontrolle bzw. erneute Impfung	CD19-B-Zellstatus Hepatitis-Serologie IgG- und IgM-Level	
Eculizumab	intensivierte Therapie (1. Wahl) der generalisierten therapie-refraktären AChR-Ak-positiven MG	1–4 Wochen Wirkung ab-schließend beurteilbar: 3–6 Monate	Woche 1–4: 900 mg wöchentlich i.v. ab Woche 5: 1.200 mg alle 2 Wochen i.v. jMG (ab 6 Jahre): > 40 kg: wie Erwachsene < 40 kg: Dosisanpassung notwendig!	Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsrea ktionen Infektneigung, insbesondere Meningokokken-Infektion	vorherige Impfung gegen Meningokokken (und ggf. Pneumokokken) obligat oder Chemoprophylaxe	Blutbild	Unverträglichkeit ggü. Eculizumab oder sonstigen Bestandteilen oder bei akuter Meningokokken-Infektion (relative KI bei akuten bakteriellen Infektionen)
Ravulizumab	Add-on-Therapie (erste Wahl) der generalisierten AChR-Ak-positiven MG	1–4 Wochen Wirkung ab-schließend	Tag 1: körpergewichts-adaptierte (40–60 kg, 60–100 kg, > 100 kg) Dosierung (2.400, 2.700 oder 3.000 mg) i.v.	Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeits-reaktionen	vorherige Impfung gegen Meningokokken (und ggf. Pneumokokken)	Blutbild	Unverträglichkeit ggü. Ravulizumab oder sonstigen Bestandteilen oder bei akuter Meningokokken-Infektion (relative KI bei

	mit hoher Krankheits-aktivität	beurteilbar: 3–6 Monate	Tag 15 und danach alle 8 Wochen: körpergewichtsadaptiert e (40–60 kg, 60–100 kg, > 100 kg) Dosierung (3.000, 3.300 oder 3.600 mg) i.v.	Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe, Fieber, Müdigkeit Infektneigung, insbesondere Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekte (cave: Meningokokken-Infektion)	obligat oder Chemoprophylaxe		akuten bakteriellen Infektionen)
Zilucoplan	Add-on-Therapie (erste Wahl) der generalisierten AChR-Ak-positi-ven MG mit hoher Krank-heitsaktivität	1–4 Wochen Wirkung ab-schließend beurteilbar: 3–6 Monate	Tag 1: körpergewichtsadaptiert e (< 56 kg, 56–77 kg, ≥ 77 kg) Dosierung (16,6 mg, 23,0 mg, 32,4 mg) s.c. täglich ungefähr zur gleichen Uhrzeit	lokale Blutung/Reaktion/ Schmerzen an der Injektionsstelle, Infektion der oberen Atemwege, Durchfall, Morphea (im Langzeitverlauf), Blutwertveränderungen (erhöhte Lipase, Amylase und Eosinophile); cave: Meningokokken-Infektion	vorherige Impfung gegen Meningo-kokken (und ggf. Pneumokokken) obligat oder Chemoprophylaxe	Blutbild	Unverträglichkeit ggü. Zilucoplan oder sonstigen Bestandteilen oder bei akuter Meningokokken-Infektion (relative KI bei akuten bakteriellen Infektionen)
Efgartigimod	Add-on-Therapie (erste Wahl) der generalisierten AChR-Ak-positiven MG mit hoher Krankheits-aktivität	1–4 Wochen Wirkung ab-schließend beurteilbar nach 2 Therapie-zyklen	Standardanwendung: 10 mg/kg KG i.v. oder 1.000 mg s.c. 1 x wöchentlich über 4 Wochen, dann infusionsfreies Intervall von mindestens 4 Wochen und auf Basis klinischer Beurteilung Wiederholungen des 4-wöchigen Zyklus	Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe Infektneigung, insbesondere Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekte bei s.c.-Applikation zusätzlich: lokale		Blutbild, IgG-Level	Unverträglichkeit ggü. Efgartigimod oder sonstigen Bestandteilen, akute bakterielle Infektionen, IgG-Mangel

			(ggf. auch in flexiblen Intervallen)	Hautreaktion und allergische Reaktionen			
Rozanolixizumab	Add-on-Therapie (erste Wahl) der generalisierten AChR-Ak- und MuSK-positiven MG mit hoher Krank-heitsaktivität	1–4 Wochen Wirkung ab-schließend beurteilbar: 3–6 Monate	Standardanwendung: körpergewichtsadaptiert 280 mg (35–49 kg) 420 mg (50–69 kg) 560 mg (70–99 kg) 840 mg (> 100 kg) s.c. 1 x wöchentlich über 6 Wochen, dann auf Basis klinischer Beurteilung Wiederholungen des 6-wöchigen Zyklus (ggf. auch in flexiblen Intervallen, in Studien 4–13 Wochen)	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Hautreaktion, Angioödem, Arthralgien, Lokalreaktion an Infusionsstelle	Auftreten aseptischer Meningitiden	Blutbild, IgG-Level	Unverträglichkeit ggü. Rozanolixizumab oder sonstigen Bestandteilen (relative KI bei akuten bakteriellen Infektionen, Fieber)
Cyclophosphamid (off-label)	Reservetherapie für Einzelfälle	2–6 Monate	Pulstherapie: 500–750 mg/m^2 KOF i.v. alle 4–8 Wochen empirische kumulative Höchstdosis bei begründeter Indikation 50–70 g im Verlauf mehrerer Jahre immuno-/myeloablative Therapie: 50 mg/kg KG an 4 Tagen, ggf. mit nachfolgender Gabe von G-CSF	Knochenmarks-depression, gastrointestinale Symptome, Zystitis, Haarausfall, Leber-, Nierenschädigung, Dermatitis, Stomatitis, Hyperurikämie erhöhte Inzidenz von Spättumoren	unter Urothelprotektion mit Uromitexan, ausreichende Hydrierung bei Gabe	Blutbild, Nieren-werte	fortgeschrittene Niereninsuffizienz Schwangerschaft akute Infektionen

IVIG	myasthene Krise/akute Exazerbation intensivierte Therapie	1–2 Wochen Wirkung abschließend beurteilbar 1–3 Monate	Kurzzeitbehandlung: 0,4 g/kg KG an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alternativ 1 g/kg KG an 2 Tagen initial 5 × 0,4 g/kg KG als Puls, danach 1 × 0,4 g/kg KG alle 4–8 Wochen	allergische Reaktionen Hyperkoagulabilität	bei einer Exazerbation während der Schwangerschaft anwendbar IgA-Mangel vor Beginn möglichst ausschließen	IgA-Spiegel	
PE/IA	myasthene Krise/akute Exazerbation intensivierte Therapie		Kurzzeitbehandlung: myasthene Krise 6–8 Behandlungen Erhaltungstherapie alle 4 Wochen	Hypotonie Infektionen sekundäres Ak-Mangel-Syndrom (IgG < 150 mg/dl)	Nach jeder PE ist eine Substitution mit Humanalbumin nötig.	Gerinnungs-parameter	

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

Azathioprin

AZA ist ein Purinanalogon, das die DNA-Synthese hemmt und u. a. mit der T- und B-Zell-Proliferation interferiert. Es ist in der MG-Behandlung neben den GKS das am häufigsten eingesetzte Immuntherapeutikum [87–90] und seit 2004 hierfür in Deutschland zugelassen. Wegen des langsamen Wirkungseintritts ist der Therapieerfolg bei Monotherapie nicht vor Ablauf mehrerer Monate zu erwarten. Die Therapie sollte mit 25–50 mg täglich in der ersten Woche begonnen und dann unter regelmäßigen Laborkontrollen innerhalb von drei bis vier Wochen stufenweise aufdosiert werden. Alternativ kann nach einer Probedosis (von z. B. 50 mg täglich für drei Tage) schneller mit einer Zieldosis von 2–3 mg/kg KG täglich begonnen werden. **Es wird unter der Therapie eine absolute Lymphozytenzahl von 600–1.000/µl angestrebt.** AZA sollte bei einer Neutropenie < 500/µl, steigenden Leberwerten (Transaminasen > 5x ULN oder > 3x ULN und Bilirubin > 2x ULN) oder Zeichen einer Pankreatitis mit erhöhter Amylase gestoppt werden. Bei etwa 80 % der Behandelten kommt es unter AZA zu einem Anstieg des mittleren korpuskulären Volumens der Erythrozyten, bei Respondern häufiger und stärker als bei Non-Respondern. AZA erlaubt es, GKS in der Langzeittherapie einzusparen, was insbesondere bei älteren Pat. vorteilhaft ist [89,91,92]. Das abrupte Absetzen von AZA kann auch bei stabilem klinischem Zustand zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis hin zur myasthenen Krise führen [78,93].

AZA wird über die Xanthinoxidase zu Harnsäure abgebaut oder durch die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) methyliert. Beachtet werden muss die Medikamenteninteraktion mit Allopurinol und Febuxostat, die die Xanthinoxidase und damit auch den Abbau von AZA hemmen. AZA darf dann nur mit ca. 25 % der Standarddosierung (d. h. 0,5–0,75 mg/kg KG) eingenommen werden, um myelotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Kombination sollte aber am besten ganz vermieden und ggf. ein anderes Immuntherapeutikum gewählt werden. Bei Erstbehandlung können bei einem kleinen Teil der Pat. (unter 1 %) perakute, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Erbrechen, Durchfall, Kreislaufkrisen) auftreten, die als „idiosynkratische“ Sofortreaktion definiert wurden und eine Weiterbehandlung ausschließen [94]. Die Pat. sollten wegen des erhöhten Melanomrisikos auf UV-Schutz bzw. Vermeidung von Sonnenexposition hingewiesen werden.

Vor Therapiebeginn mit AZA kann eine Bestimmung der TPMT-Aktivität oder des TPMT-Genotyps durchgeführt werden. Pat. mit fehlender TPMT-Aktivität (Häufigkeit 1 : 300) oder Homozygotie für bekannte TPMT-Mutationen/Einzelbasenaustausche (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) dürfen nicht mit AZA behandelt werden. Dieser Phänotyp ist mit ca. 0,5 % sehr selten [95]. Trotz normaler TPMT-Aktivität kann es zu einer myelotoxischen Krise kommen [96]. Ob das Vorliegen der TPMT-Mutation mit dem Auftreten der idiosynkratischen Sofortreaktion identisch ist, ist noch nicht geklärt. Hilfreich ist eine abendliche Testdosis von 50 mg AZA, um generell die initiale Verträglichkeit abzuschätzen.

Ciclosporin A

CSA inhibiert Calcineurin, unterdrückt die Produktion von Interleukin-2, hemmt die Funktion von T-Helferzellen und beeinträchtigt T-Zell-abhängige Immunantworten. CSA war in einer placebokontrollierten Studie der Klasse-1-Evidenz wirksam [80]. Verglichen mit dieser Studie (CSA-

Monotherapie, hohe Dosierung 6 mg/kg KG), setzt man heute CSA in Kombination mit GKS oder bei GKS-Kontraindikationen (wie z. B. Diabetes mellitus) in einer geringeren Dosierung ein (initial 3–4 mg/kg KG, nachfolgend bis zu 2–2,5 mg/kg KG, aufgeteilt auf zwei Tagesdosen). Die hier empfohlene Dosis ist aufgrund der dosisabhängig auftretenden Nebenwirkungen somit deutlich niedriger als in der Tindall-Studie und damit streng genommen nicht geprüft. Die Behandlung sollte durch Spiegelbestimmungen im Blut (Talspiegel vor der morgendlichen Einnahme) überwacht werden; die angestrebten Talspiegel sind niedriger als in der Transplantationsmedizin (ca. 80–120 µg/l). Im Vergleich zu AZA ist der klinische Wirkungseintritt rascher und meist innerhalb von vier bis sechs Wochen erkennbar. CSA hat ein breites Spektrum an UAW, die meist dosisabhängig sind und durch den Einsatz mikroverkapselter CSA-Formulierungen abgenommen haben. Relevant sind die zahlreichen Interaktionen von/mit CSA bei multimorbiden Pat. Der CSA-Spiegel steigt nach Gabe von Makrolidantibiotika, Kalziumantagonisten, Narkotika, aber auch durch Erhöhung von GKS. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Metamizol und Rifampicin verringern ihn. Das Malignomrisiko, v. a. für spinozelluläre Karzinome und Lymphome, könnte bei Langzeitanwendung erhöht sein [97].

Methotrexat

MTX ist ein Folsäure-Antagonist und bewirkt u. a. als Antimetabolit der Nukleinsäuresynthese eine intrazelluläre Hemmung der Dehydrofolat-Reduktase. Eine Vergleichsstudie mit MTX (17,5 mg/Woche) bei 24 Pat. mit gMG erbrachte über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren den gleichen steroidsparenden Effekt wie AZA (2,5 mg/kg KG/d) [81]. Eine placebokontrollierte Studie über zwölf Monate konnte hingegen keinen steroidsparenden Effekt von 20 mg MTX p.o. nachweisen [98]. Als mögliche Gründe für die negativen Studienergebnisse wurden u. a. eine schwierige Rekrutierung und gutes Ansprechen bereits auf Prednison allein angeführt. Pharmakodynamisch ist die schwankende Bioverfügbarkeit von MTX nach oraler Gabe ein Problem. MTX kann als Medikament der Reserve entsprechend dem Einsatz bei der rheumatoiden Arthritis im Dosisbereich von 7,5 bis 25 mg s.c./i.v./i.m. einmal pro Woche mit Folsäure (5 mg) 24–48 Stunden nach MTX-Gabe verabreicht werden.

Mycophenolat-Mofetil

MMF ist ein Antimetabolit und hemmt mit einer klinischen Wirklatenz von zwei bis vier Monaten über die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase die De-novo-Purinsynthese, die bei Lymphozyten im Gegensatz zu anderen Zellen speziell von diesem Enzym abhängt. In zwei Phase-III-Studien konnte weder ein Vorteil von MMF gegenüber einer Monotherapie mit Prednison als Initialtherapie [83] noch ein steroidsparender Effekt über einen Zeitraum von zwölf bzw. 36 Wochen [99,83] gesehen werden. Allerdings dauerte keine Studie länger als 36 Wochen (vgl. Wirklatenz von MMF), die Endpunkte waren sehr streng gewählt und der Therapieeffekt des GKS war unerwartet gut, sodass die Studie für eine (Nicht-)Überlegenheitsstudie underpowered war. Auf Basis der beiden Studien konnte in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass sich ein günstiger Effekt von MMF sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Prednison erst nach mindestens sechsmonatiger Behandlung detektieren lässt (Evidenzgrad IV) [82]. MMF hat gegenüber AZA pharmakologische Vorteile: Es besteht keine Interaktion mit Allopurinol, der Metabolismus ist unabhängig von der

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

Tacrolimus

Tacrolimus ist wie CSA ein Calcineurin-Inhibitor und hemmt selektiv die Transkription proinflammatorischer Zytokine und IL-2 in T-Lymphozyten. Die Wirkung von Tacrolimus ist im Vergleich zu CSA dosisbezogen um den Faktor 10–100 stärker. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem von CSA und ebenso wie dort stark abhängig von der Dosis (**Tab. 2.7**). Tacrolimus wurde in Japan entwickelt und ist dort zur Behandlung der MG zugelassen [100,101]. Mehrere offene Studien und kleinere Fallserien berichteten Behandlungserfolge mit Tacrolimus (3–5 mg/d) bei therapierefraktärer MG und jMG [102–106]. Ponseti et al. behandelten in einer monozentrischen und unverblindeten und nicht unumstrittenen Studie eine Kohorte von 79 Myasthenie-Pat. und konnten unter einer niedrigen Dosierung von Tacrolimus (0,1 mg/kg KG) CSA und Prednisolon absetzen und eine gute Stabilisierung unter einer Monotherapie mit Tacrolimus erreichen, was mit einem Abfall des AChR-Ak-Titers einherging [107,108]. Zwei kontrollierte Studien konnten einen steroidsparenden Effekt von Tacrolimus nach sechs und zwölf Monaten nicht bestätigen, jedoch legte eine Post-hoc-Analyse der Resultate einen Benefit in Bezug auf eine Verbesserung quantitativer Myasthenie-Scores nahe [84,109].

Empfehlung 2.4-5	Geprüft [2024]
Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG[1] von milder/moderater Aktivität **sollen** neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/– Thymektomie) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden. Alternativ zu AZA **können** bei der gMG in der zweiten Wahl MMF[2], CSA, Tacrolimus oder MTX **erwogen werden** (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen). Alternativ zu AZA **können** bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus **erwogen werden.** [1]für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9 [2]positives G-BA-Votum [110]	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-6	Geprüft [2024]
Für die oMG **sollen** neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/– AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA **kann** der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA **erwogen werden.**	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.2.2 Intensivierte Therapie

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Ak, der spezifisch an den Marker CD20 auf der Membran von prä-B- und auf reifen B-Lymphozyten bindet und eine B-Zell-Lyse und vorübergehende Depletion (i. d. R. für drei bis neun Monate) aus dem Blut bewirkt. Selten kann es zu einer länger anhaltenden Depletion der zirkulierenden B-Zellen über ein Jahr oder länger kommen. Für die Behandlung der Myasthenie liegt derzeit keine Zulassung vor. Es existiert jedoch eine Vielzahl von unabhängigen Fallserien, die über eine erfolgreiche Anwendung von Rituximab bei Pat. mit einer Myasthenie, insbesondere MuSK-Ak-positiver Myasthenie [111,112], zur Remissionserhaltung berichten (Evidenzgrad IV). In einer prospektiven Open-label-Studie mit 22 Pat. mit therapierefraktärer Myasthenie, die mit Rituximab behandelt wurden, war die mittlere Zeit bis zum Relapse 17 Monate. 14 Pat., die Prednison einnahmen, konnten die mittlere tägliche Prednison-Dosis von 25 mg auf 7 mg nach Behandlung reduzieren (mittlere Nachbeobachtungszeit 29 Monate) [113].

Basierend auf diesen Daten, wurden zwei prospektive klinische Studien gestartet, die die Wirkung einer therapeutischen B-Zell-Depletion genauer untersuchen sollten. In der abgeschlossenen Phase-I-Studie BeatMG wurden 50 Myasthenie-Pat. (1 : 1) in einen Rituximab- oder einen Placebo-Behandlungsarm randomisiert [114]. Die Mehrheit der Pat. nahm initial nur Steroide ein, ein Drittel eine Kombinationstherapie, bestehend aus Prednison plus einem weiteren Immuntherapeutikum. Gemäß vorläufigen Daten wurde der primäre Endpunkt der Studie – definiert als mindestens 75 % Reduktion in der mittleren Steroiddosis zwischen Woche 4 und 52 nach Rituximab-Behandlung – nicht erreicht (60 % Reduktion mit Rituximab versus 56 % Reduktion mit Placebo-Therapie (einseitige OR 1,14, 90 % CI 0–2,41). Als problematisch wurden die unerwartet hohe Steroidreduktion in der Placebo-Gruppe sowie die nur zwei verabreichten Rituximab-Gaben diskutiert. Die hohe Steroidreduktion könnte darauf hinweisen, dass die Teilnehmer/Teilnehmerinnen zur Baseline mehr Steroide eingenommen haben, als zur Krankheitskontrolle nötig war [115]. Die Studie war underpowered und der primäre Endpunkt war möglicherweise nicht sehr sensitiv [116]. Die kürzlich abgeschlossene randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie RINOMAX konnte zeigen, dass Pat. mit new-onset gMG unter einem niedrig dosierten Rituximab-Schema (eine Infusion mit 500 mg) nach 16 Wochen signifikant häufiger den primären Endpunkt einer minimalen Krankheitsmanifestation erreichten als die placebobehandelten Pat. [114].

Rituximab sollte vor allem zur Behandlung von Pat. mit schwerer gMG eingesetzt werden, bei Verläufen, bei denen die klassischen Therapieoptionen versagt haben oder wegen Unverträglichkeit nicht ausgeschöpft werden konnten. Gemäß einer internationalen Leitlinie [67] kann Rituximab darüber hinaus als frühe therapeutische Option in der Behandlung von Pat. mit MuSK-Ak-positiver Myasthenie in Betracht gezogen werden (**Kap. 2.4.2.4 und Tab. 2.4**).

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

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

Komplementinhibitoren

Eculizumab

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Ak, der an das Protein C5 des Komplementsystems bindet und die Bildung des von C5b induzierten Membranangriffskomplexes und damit die Schädigung der neuromuskulären Endplatte verhindern soll. Basierend auf den bisher vorliegenden Daten im Zusammenhang mit möglichen Komplikationen mit teils lebensbedrohlichen Infektionen sowie angesichts fehlender vergleichender und Langzeitdaten und aus ökonomischen Gesichtspunkten ist Eculizumab nur für die Behandlung ausgewählter Pat. mit therapierefraktärer AChR-Ak-positiver, generalisierter Myasthenie in Erwägung zu ziehen. Die wesentliche Grundlage der Zulassung sind die Ergebnisse einer frühen Phase-II-Studie [117] und der REGAIN-Studie [1]. In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie REGAIN wurden 62 Pat. mit Eculizumab als Add-on zur laufenden Basistherapie und 63 Pat. mit Placebo behandelt. Der primäre Studienendpunkt (Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen mit der sogenannten Worst-Rank-Ancova-Analyse) wurde nicht erreicht, allerdings zeigten fast alle sekundären Endpunkte (Aktivitäten des täglichen Lebens, Lebensqualität und Muskelkraftskalen, gemessen mit „klassischen" statistischen Vergleichstests) einen signifikanten Vorteil von Eculizumab, beginnend in den ersten vier Behandlungswochen und über sechs Monate anhaltend. Zudem zeigten Pat. der Eculizumab-Gruppe gegenüber denjenigen mit Placebo deutlich seltener klinische Verschlechterungen und benötigten seltener eine „Rescue"-Therapie mit PE oder IVIG. In der „Open-label"-Extensionsstudie von REGAIN wurden 117 Pat. mit 1.200 mg Eculizumab alle zwei Wochen für bis zu drei Jahre behandelt (Median: 23 Monate). Die Exazerbationsrate in der Extensionsphase war um 75 % niedriger als die Ein-Jahres-Baseline-Rate vor Studienbeginn (25 versus 102 Events pro 100 Patientenjahre) [118]. Eine retrospektive Beobachtungsstudie zeigt, dass der Einsatz von Eculizumab (20 Pat.) sicher und in der Wirkung (Veränderung QMG-Score nach zwölf Monaten) bei „therapierefraktären" Pat. Rituximab (57 Pat.) möglicherweise überlegen ist [119].

Eculizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht, die mindestens zwei Wochen nach einer Meningokokken-Impfung gestartet wird (**Tab. 2.7**). Wenn die Wirksamkeit der Impfung nicht abgewartet werden kann oder ein Impferfolg aufgrund der Immuntherapie nicht anzunehmen ist, sollte eine prophylaktische Antibiotikatherapie zusätzlich zur Impfung begonnen werden. Da Chinolone eine Myasthenie verschlechtern können, kommen hierfür infrage: Rifampicin 600 mg p.o. alle zwölf Stunden unter Berücksichtigung von Interaktionen und alternativ bei Unverträglichkeit

Ceftriaxon (Rocephin®) 2 g i.v. alle 24 Stunden. Die ersten vier Gaben von Eculizumab erfolgen mit einer Dosis von 900 mg einmal wöchentlich. Anschließend erfolgt ab der fünften Woche die Gabe von 1.200 mg Eculizumab alle zwei Wochen. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von unter 40 kg muss die Dosis entsprechend angepasst werden. Von einem Therapieerfolg kann ausgegangen werden, wenn sich der MG-ADL-Score um mindestens 3 Punkte und der QMG um ≥ 2 Punkte reduziert. Es ist bisher nicht sicher, wie lange die Eculizumab-Behandlung bei Respondern fortgesetzt werden sollte. Grundsätzlich gibt es keine immunbiologischen Argumente oder Sicherheitsbedenken aus der bisherigen Langzeitanwendung von Eculizumab, die gegen eine dauerhafte Therapie sprechen. Interessanterweise scheint es bei einigen Pat. bei länger andauernder Therapie zu späten Verbesserungen der Myasthenie-Symptome zu kommen, ggf. als Ausdruck später einsetzender Reparaturmechanismen an der neuromuskulären Synapse. Inwieweit es möglich ist, die Intervalle zwischen den Infusionen zu verlängern oder gar eine Therapiepause einzulegen, wenn der/die Pat. stabilisiert ist, ist durch Daten derzeit nicht belegt. Wenn nach einem Behandlungsversuch über drei Monate keine klinische Verbesserung beobachtet wird, sollte ein Therapieende in Erwägung gezogen werden [1,118]. Vorliegende Langzeitdaten aus der REGAIN-Kohorte sprechen jedoch dafür, dass sich der Anteil der Responder von ca. 67 % (< zwölf Wochen) auf 85 % (≥ zwölf Wochen) erhöht [120].

Eculizumab ist aufgrund seines Wirkmechanismus mit einem 1.000- bis 2.000-fach erhöhten Risiko für Meningokokken-Infektionen assoziiert [121]. Zusätzlich zur Impfung sollten die Pat. daher eine Eculizumab-Patientenkarte bei sich tragen und beim Auftreten von Symptomen einer Meningokokken-Infektion sofort den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin oder einen Notfalldienst kontaktieren und ein Antibiotikum (wie z. B. 600 mg Rifampicin p.o., Ciprofloxazin p.o.) einnehmen. In der REGAIN-Extensionsstudie entwickelten 19 % der Pat. über zwei Jahre eine Infektion von „besonderem Interesse“ inkl. fünf Fällen mit Sepsis, septischem Schock oder Pseudomonas-Sepsis und je ein Fall mit Aspergillus-, Cytomegalievirus- und Pseudomonas-Infektion [118]. Weiterhin kann es zu disseminierten Gonokokken-Infektionen kommen [122]. Auch nach Abschluss der Behandlung sollte eine Nachbeobachtung für mindestens drei Monate erfolgen.

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

Ravulizumab

Eine Weiterentwicklung von Eculizumab ist der Komplementfaktor-5-Inhibitor Ravulizumab, bei dem die Infusionsfrequenz der Erhaltungstherapie bei acht anstatt zwei Wochen liegt. In der Phase-III-Studie CHAMPION war 26 Wochen nach Therapiebeginn der primäre Endpunkt (Verbesserung von MG-ADL im Vergleich zum Ausgangswert) in der Ravulizumab-Gruppe signifikant besser als in der Placebo-Gruppe [2]. Die Zulassung für Ravulizumab in der Indikation der AChR-positiven, generalisierten Myasthenia gravis als Zusatz zur Standardtherapie wurde am 23.09.2022 von der

Europäischen Kommission erteilt [4]. Die Infusionstherapie erfolgt körpergewichtsadaptiert (40–60 kg, 60–100 kg, > 100 kg) am Tag 1 in den Dosierungen 2.400, 2.700 oder 3.000 mg und am Tag 15 sowie danach alle 8 Wochen in den Dosierungen 3.000, 3.300 oder 3.600 mg.

Zilucoplan

Ein weiterer Komplementfaktor-5-Inhibitor ist Zilucoplan, der für die AChR-Ak-positive generalisierte MG in der Phase-III-Studie RAISE erfolgreich getestet wurde [7]. Auf Basis dieser Studie erhielt Zilucoplan im Dezember 2023 in der EU die Zulassung als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie der AChR-Ak-positiven generalisierten MG. Im Gegensatz zu Eculizumab und Ravulizumab handelt es sich bei Zilucoplan nicht um einen monoklonalen Antikörper, sondern um ein zyklisches Peptid, das C5, aber auch die Interaktion von C5b und C6 hemmt [6].

Inhibitoren des neonatalen Fc-Rezeptors

Efgartigimod

Efgartigimod ist ein humanes IgG1-Ak-Fragment, das die Bindung von (pathogenen) Ak an den sogenannten FcRn verhindern soll, welcher für das IgG-Recycling wichtig ist. Efgartigimod kann die Konzentration von gegen AChR gerichteten Auto-Ak senken und die Krankheitsaktivität reduzieren (Phase-III-Studie ADAPT [123], Extensionsstudie: ADAPT-Plus; Phase I und II [124,125]). In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie ADAPT konnte der primäre Studienendpunkt erreicht werden. Efgartigimod wurde pro Zyklus in vier Dosen intravenös im wöchentlichen Abstand verabreicht. Der primäre Endpunkt war eine klinisch signifikante Verbesserung (von ≥ 2 Punkten im MG-ADL-Score für die Dauer von mindestens vier Wochen nach der letzten Infusion). Unter Efgartigimod verbesserten sich signifikant mehr Pat. mit AChR-Ak-positiver Myasthenie als unter Placebo (MG-ADL-Score; 67,7 % vs. 29,7 %) [3]. Efgartigimod erhielt im August 2022 in der EU die Zulassung in der Indikation der AChR-Ak-positiven, generalisierten MG als Zusatz zur Standardtherapie [5]. Auf Basis der Ergebnisse der ADAPT-SC-Studie erfolgte im Dezember 2023 die Zulassung von Efgartigimod als subkutane Therapie. In einer Dosierung von 1.000 mg pro Applikation wurde das gleiche Zyklus-Schema wie für die intravenöse Gabe erfolgreich getestet.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab ist ein weiterer FcRn-Modulator und wurde in der multizentrischen Phase-III-Studie MycarinG für die AChR- und MuSK-AK positive generalisierte MG positiv getestet [126]. In der Studie wurden 200 Pat. über 18 Wochen randomisiert mit 7 oder 10 mg/kg im Vergleich mit Placebo behandelt. Nach 43 Tagen verbesserte sich der MG-ADL-Score um jeweils 3,4 Punkte gegenüber 0,8 Punkten in der der Placebo-Gruppe. Sehr häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Durchfall und Fieber. Die Applikation erfolgt über eine subkutane Pumpeninfusion in 6-wöchigen Zyklen (1x wöchentliche Gabe). Weitere Zyklen erfolgen nach klinischer Einschätzung. Rozanolixizumab ist auf Basis der Daten der MycarinG-Studie durch die EMA zugelassen und steht seit März 2024 als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie der AChR-Ak-positiven und der MuSK-Ak-positiven generalisierten MG zur Verfügung.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz und ein Zytostatikum, das bei der Behandlung der Myasthenie wirksam sein kann [127,128], aber potenziell schwere toxische Nebenwirkungen hat. Es kann bei den wenigen Pat. mit einer sehr schweren, lebensbedrohlichen Myasthenie, bei denen die oben aufgeführten Immuntherapien versagt haben, als Ultima Ratio eingesetzt werden [67]. Eine hoch dosierte Cyclophosphamid-Therapie als immunoablativer Ansatz wurde bisher bei einzelnen Myasthenie-Pat. durchgeführt [129,130].

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

Zellbasierte Immuntherapien

Eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSCT) kann bei therapierefraktärer schwerer lebensbedrohender MG als Ultima Ratio eingesetzt werden, wenn alle anderen Therapien inklusive therapeutischer Ak versagen [131,132]. Ein innovativer zellbasierter Ansatz, der erfolgreich für onkologische Indikationen entwickelt wurde und auf chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) basiert, wurde kürzlich auch in der Indikation Myasthenia gravis eingesetzt. Dazu wurden CAR-T-Zellen hergestellt, die sich über die molekularen Targets BCMA bzw. CD19 spezifisch gegen B-Lymphozyten richten. In einer Phase-I/IIa-Studie wurden die Verträglichkeit und die Wirksamkeit eines RNA-basierten CAR-T-Zell-Konstrukts (Target-Molekül BCAM) bei 14 Myasthenie-Pat. untersucht[133]. In einem Fallbericht wurde der klassische, in der Onkologie entwickelte DNA-basierte CAR-T-Zell-Ansatz genutzt, um über CD19 B-Lymphozyten effektiv zu zerstören. Beide Ansätze zeigten eine deutliche Verbesserung der myasthenen Symptomatik [134]. RNA- und DNA-basierte CAR-T-Zell-Ansätze unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich notwendiger Vorbereitungsbehandlungen, sondern wahrscheinlich auch hinsichtlich Wirkungsdauer und Nebenwirkungen. Zu den schweren Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie zählen das durch Aktivierung der T-Zellen bedingte Cytokine-release-Syndrom (CRS) und das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Die Therapie dieser Nebenwirkungen besteht u. a. in der Gabe von Steroiden und Tocilizumab [135]. CAR-T-Zell-Therapien sind in der Indikation der Myasthenia gravis derzeit nur im Rahmen eines behördlich genehmigten individuellen Heilversuchs oder im Rahmen von Studien möglich.

Plasmazell-Therapien: Der Einsatz des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und des gegen CD138 gerichteten therapeutischen Antikörpers Daratumumab kann auf Basis pathophysiologischer Erwägungen sinnvoll sein, da diese langlebige Plasmazellen depletieren können, die insbesondere bei chronischen, schweren, (hoch-)aktiven (therapierefraktären) Verläufen eine wichtige Rolle spielen. Klinische Studien fehlen bisher, es liegen nur Einzelfallbeobachtungen auf Basis individueller Heilversuche vor [136,137].

Empfehlung 2.4-7	Modifiziert [2024]

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

- Bei AChR-Ak-positivem Status **sollen** Komplementinhibitoren (Eculizumab[1], Ravulizumab[1], Zilucoplan[1]) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod[2,3], Rozanolixizumab[2,4]) +/– Thymektomie verwendet werden.
- Bei LRP4-Ak-positivem[5] oder seronegativem[5] Status **können** Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren +/– Thymektomie **erwogen werden.**
- Bei AChR-Ak-positivem[6], LRP4-Ak-positivem[6] oder seronegativem[6] Status **kann** eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/– Thymektomie als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation **erwogen werden.**

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

Als Therapien der zweiten Wahl **sollten** IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen **können** auch weitere Verfahren **erwogen werden** wie AHSCT, Bortezomib und Cyclophosphamid.

[1] Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab und Zilucoplan als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen sind.

[2] Efgartigimod und Rozanolixizumab sind in der Schweiz nicht zugelassen.

[3] Efgartigimod ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.

[4] Rozanolixizumab ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive und MuSK-Ak-positive gMG zugelassen (siehe auch Empfehlung 2.4-9).

[5] Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan, Efgartigimod und Rozanolixizumab sind bei LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status off-label.

[6] Rituximab ist bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status off-label.

Konsensstärke: starker Konsens

2.4.2.3 Therapie von krisenhaften Verschlechterungen, Exazerbationen, Krisen

Die folgenden therapeutischen Maßnahmen sind indiziert zur Abwendung einer krisenartigen Verschlechterung, bei der manifesten myasthenen Krise (**Tab. 2.8**) und in besonderen Situationen wie einer instabilen Myasthenie während der Schwangerschaft sowie in einzelnen Fällen bei therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen [138,139].

Tab. 2.8: Intensivmedizinische Maßnahmen zur Behandlung der myasthenen Krise

I. Respiratorische Insuffizienz (nicht beatmungspflichtig)	II. Respiratorische Globalinsuffizienz (beatmungspflichtig)
Lagerung mit erhöhtem Oberkörper, Rachen freihalten, eventuell Guedel-Tubus, Sekrete und Speichel absaugen Sauerstoffmaske, Sauerstoffsättigung überwachen Umstellung auf intravenöse Therapie mit AChE-I: ggf. initialer Bolus von 1–3 mg Pyridostigmin oder 0,5 mg Neostigmin, weiter mit 0,25–1,0 mg Pyridostigmin/h oder 0,15–0,3 mg Neostigmin/h über Perfusor (Dosis orientierend 1/30 der zuvor eingenommenen oralen Tagesdosis, auf 24 h verteilt) Dosisadaptation nach klinischer Beurteilung (cave: cholinerge Nebenwirkungen, insbesondere starke Bronchialsekretion (vgl. **Tab. 2.6**). 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), Differenzialblutbild, Gerinnung, Nierenretentionswerte, Schilddrüsenparameter Triggerfaktoren suchen ▪ Infektion? → Prävention/Therapie (Antibiose initial kalkuliert, im Verlauf nach Infektionsdiagnostik (Blut, Urin, Trachealsekret, Rachenabstrich), vorzugsweise Cephalosporine der dritten Generation) ▪ Medikation überprüfen (**2.7**) Thromboseprophylaxe, Herz-Kreislauf-Monitoring Vitalkapazität regelmäßig überwachen spezifische Therapie: PE, IA (Kontraindikation Sepsis), dann/alternativ IVIG 2 g/kg KG über 2 bis 5 Tage (siehe Text)	allgemeine Maßnahmen siehe I. NIV BiPAP-Modus bei Tachypnoe/Einsatz Atemhilfsmuskulatur, Hyperkapnie/Hypoxämie trotz Sauerstoffmaske erwägen (keine/leichte Dysphagie, freie Atemwege) Intubation und invasive Beatmung, falls NIV nicht möglich (Hyperkapnie pCO2 > 45 mmHg, VC < 20 ml/kg, hohe Sekretlast, schwere Dysphagie, schwere Komorbidität, Schock, Sepsis, Myokardinfarkt, Agitiertheit) Tracheotomie bei längerer Beatmungspflichtigkeit assistierte Beatmung nach CPAP-Modus PEEP 5, Tidalvolumen 6 ml/kg und Frequenz 12–16/min bevorzugt Sedativa mit kurzer Halbwertszeit verabreichen regelmäßige Überwachung der therapeutischen Maßnahmen Medikamentenpause erwägen (cholinerge Krise durch zu hohe i.v.-Gabe) Weaning Atem- & Schluckfunktion monitorieren frühzeitig anstreben Extubation VC > 20 ml/kg, Ventilation (PaCO2 < 45 mmHg), Oxygenierung (FiO2/PaO2 ≥ 200), SBS pH ≥ 7,30, GCS ≥ 12, keine Erschöpfung bei invasiver Beatmung hoch dosierte GKS-Therapie (+/– AZA, CSA), Langzeit-Immuntherapien erwägen bei Weaningversagen unter Therapie mit PE/IA/IVIG Therapieeskalation mit Eculizumab (AChR-Ak-positive MG) und Rituximab (vor allem MuSK-Ak-positive MG)

AChE-I: Acetylcholinesterase-Hemmer; Ak: Antikörper; AZA: Azathioprin; BiPAP: biphasischer positiver Atemwegsdruck; CPAP: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; CSA: Ciclosporin A; GCS: Glasgow-Koma-Skala; GKS: Glukokortikosteroide; IA: Immunadsorption; i.v.: intravenös; IVIG: intravenöse Immunglobuline; FiO2: inspiratorische Sauerstofffraktion; NIV: nicht invasive Beatmung; paO2: arterieller O2-Partialdruck; pCO2: Kohlendioxidpartialdruck; PEEP: positiver endexspiratorischer Druck; PE: Plasmapherese; SBS: State Behavioral Scale; VC: Vitalkapazität

In der Behandlung myasthener Exazerbationen sind PE und IVIG als gleichwertig anzusehen [64,67,140]. Eine Vergleichsstudie mit 84 Pat. mit moderater bis schwerer MG (QMG > 10,5) und klinischer Exazerbation zeigte eine vergleichbare Effektivität von IVIG und PE bezüglich des primären Endpunkts der Reduktion des QMG-Scores (69 % bei IVIG und 65 % bei PE) und der Dauer der Krise sowie bezüglich sekundärer klinischer und elektrophysiologischer Endpunkte über einen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen [141]. Die Entscheidung für eine PE- versus eine IVIG-Behandlung

wird daher, neben der lokalen Verfügbarkeit, von individuellen Patientenfaktoren wie Begleiterkrankungen abhängen. Zum Beispiel ist die PE bei Sepsis und IVIG bei Hyperkoagulabilität, Nierenversagen oder bestehender Überempfindlichkeit gegen Ig kontraindiziert [67]. Der Einsatz von IVIG als „Bridging"-Therapie (z. B. bei Pat. mit schlecht kontrolliertem Diabetes oder bei Pat., bei denen die Steroide nicht erfolgreich reduziert werden können) wird von manchen Experten/Expertinnen gegenüber einer monatlichen PE aus praktischen Gesichtspunkten bevorzugt [67].

Intravenöse Immunglobuline

Kurzzeitbehandlung: IVIG sollten mit einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG, verteilt auf 0,4 g/kg KG pro Tag, an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden [142], alternativ 1 g/kg KG pro Tag an zwei Tagen [143–145]. In Einzelfällen kann auch eine niedrigere Gesamtdosis von 1 g/kg KG ausreichen. IVIG verkürzten in der myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit.

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

Erhaltungstherapie (im Indikationsfeld der intensivierten Therapie **Kap. 2.4.2.2**): Zum klinischen Stellenwert der IVIG als Erhaltungstherapie – entweder allein oder als Add-on-Therapie bei bereits bestehender Immuntherapie-Medikation – liegen keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor. IVIG können auf der Basis von Expertenwissen in Einzelfällen außerhalb der Indikation bei einer akuten Exazerbation bzw. myasthenen Krise zur Erhaltungstherapie (initial 5 × 0,4 g/kg KG als Puls, danach 1 × 0,4 g/kg KG alle 4–8 Wochen oder höher dosiert, falls klinisch notwendig) über längere Zeit eingesetzt werden [71,146–149]. Zwei kontrollierte Studien untersuchen die Wirksamkeit von IVIG in der chronischen Myasthenie-Behandlung und als steroidsparende Therapie über einen Zeitraum von zwölf Monaten (Phase II: NCT02473952, NCT02473965). Die Studien sind abgeschlossen und die Ergebnisse im Registereintrag einsehbar. Eine Veröffentlichung mit der detaillierten Auswertung der Daten liegt nicht vor. Die multizentrische, prospektive, allerdings offene und unkontrollierte Phase-III-Studie GTI1305 spricht für die Sicherheit von IVIG-C (2 g/kg KG) in der Behandlung von Pat. mit schweren akuten Exazerbationen der MG bzw. in der myasthenen Krise [150]. Erwägenswert scheint ihr Einsatz als Dauertherapie bei MG-Pat., die entweder aufgrund einer Komorbidität (z. B. vorbekannte schwere Osteoporose, rezidivierende Infekte mit resistenten Keimen, Sepsis, hohes Lebensalter), einer Schwangerschaft oder multipler Unverträglichkeitsreaktionen eine (relative) Kontraindikation für die klassische Immuntherapie haben.

Subkutane Ig (SCIG): SCIG haben den potenziellen Vorteil gleichmäßigerer Serumspiegel im Vergleich zu IVIG und dadurch geringer Wearing-off-Effekte am Ende des Behandlungszyklus. Eine prospektive Open-label-Phase-III-Studie bei Pat. mit milder bis mäßig schwerer Myasthenie-Exazerbation (Anstieg des MGFA von I auf II oder III, oder von II auf III) konnte zeigen, dass wöchentliches SCIG in einer der IVIG-Gabe entsprechenden Dosierung MG-Scores verbessern konnte [157, 158]. Die Behandlung könnte bei Pat. mit Komorbiditäten oder schlechten Venenverhältnissen eine Alternative darstellen. Ob die Wirksamkeit von SCIG und IVIG vergleichbar ist, um eine Remission zu erhalten, ist bislang nicht untersucht.

Plasmapherese

Kurzzeitbehandlung: Die PE entfernt unselektiv die nicht korpuskulären Blutbestandteile über Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren mit Gefäßzugang über großvolumige periphere oder zentrale Venenkatheter. Die Indikation besteht in der myasthenen Krise. Zudem kann die PE bei anderen therapierefraktären Verläufen zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thymektomie) oder vor Beginn einer hoch dosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie verwandt werden. Es werden typischerweise fünf bis zehn Behandlungen durchgeführt (anfangs auch täglich, meist an jedem zweiten Tag das ein- bis eineinhalbfache Plasmavolumen), bis eine klinische Stabilisierung erreicht ist. Ohne begleitende Immuntherapie ist die klinische Wirkung auf wenige Wochen begrenzt [151,152]. Eine Substitution mit Humanalbumin (oder Albumin PP für die jMG) wird häufig, aber nicht immer nach jeder Behandlung gemacht. Bei sekundärem Ak-Mangel-Syndrom (IgG < 150 mg/dl) wird eine Substitution mit polyvalentem IgG empfohlen. Die vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren begrenzt die Austauschfrequenz und muss bei einer anderweitig indizierten Antikoagulation bedacht werden. Multimorbide, betagte Pat., insbesondere mit Herzerkrankungen, sind durch die Volumenbelastung gefährdet.

Erhaltungstherapie (im Indikationsfeld der intensivierten Therapie (**Kap. 2.4.2.2**): Studienergebnisse zur Beeinflussung des Langzeitverlaufs einer Myasthenie durch PE gegenüber der Immuntherapie fehlen [153].

Immunadsorption (IA)

Die IA wird heute vielfach anstelle der klassischen PE durchgeführt und bei der Myasthenie als gleich wirksam betrachtet [154,155]. Eine vergleichbare Effektivität in der Therapie der myasthenen Krise konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden [156]. Die logistischen und technischen Voraussetzungen entsprechen denen der PE. Bei diesem Verfahren werden entweder semiselektiv IgG mit einer Tryptophan-Polyvinyl-Gelmatrix [152] bzw. kostenintensiven Protein-A-Säulen [64] entfernt oder selektiv IgG der Subklassen IgG 1, 2 und 4 mittels Bindung an Protein-A-Sepharose eliminiert [157]. Vorteile der IA sind die fehlende Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen durch Gabe von Fresh Frozen Plasma oder Humanalbumin, die geringe Störung der Gerinnungsverhältnisse und die Möglichkeit zu weitaus höheren Austauschvolumina ohne kritische Volumenschwankungen sowie die reduzierte Kreislaufbelastung. Im Vergleich zur PE hat die IA entscheidende Vorteile in der Schwangerschaft und bei kreislaufinstabilen Pat., zudem ist die Dauer der Behandlung in der Regel kürzer als bei der PE.

Empfehlung 2.4-8	Geprüft [2024]
Im Fall einer drohenden und manifesten myasthenen Krise **sollen** die rasche Aufnahme und Behandlung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation mit Erfahrung im Bereich neuromuskuläre Erkrankungen erfolgen. IVIG oder PE/IA **sollen** in dieser Situation angewendet werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.2.4 Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie

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

Jenseits der AChR-Ak-positiven MG ist am meisten über die MuSK-Ak-positive MG bekannt. Diese unterscheidet sich pathogenetisch von der AChR-Ak-positiven MG. Sie wird zum Beispiel von Auto-Ak der nicht komplementbindenden IgG4-Subklasse vermittelt [158], sodass Eculizumab hier keinen Angriffspunkt hat. Pat. mit MuSK-Ak-positiver MG können schlecht auf AChE-I ansprechen und vertragen diese häufiger schlecht [159,160]. Sie scheinen zudem besser auf eine PE/IA als auf IVIG anzusprechen, auch wenn aufgrund der Seltenheit der Erkrankung Vergleichsstudien hierzu fehlen. Rozanolixizumab ist auf Basis der Daten der MycarinG-Studie[6] durch die EMA zugelassen und steht seit März 2024 als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie nicht nur für die AChR-Ak positive, sondern auch für die MuSK-Ak-positive generalisierte MG zur Verfügung. Einige Fallserien legen nahe, dass eine B-Zell-depletierende Behandlung mit Rituximab insbesondere bei der MuSK-Myasthenie wirksam ist und daher früh auch als Erstlinientherapie als Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden sollte (**2.4.2.2**) [67]. Registerdaten zeigen, dass die Rituximab-Anwendung bei einigen Pat. eine Langzeitremission induziert, ohne dass weitere Gaben erfolgen müssen [161]. Thymome und andere Thymuspathologien treten nur sehr selten mit der MuSK-Myasthenie assoziiert auf [162,163]. Eine Thymektomie ist für Pat. mit einer MuSK-Myasthenie daher nach aktueller Datenlage nicht indiziert, ebenso wenig wie eine Behandlung mittels Komplementinhibitoren.

Empfehlung 2.4-9	Modifiziert [2024]
Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität **sollen** neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/– AZA als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Pat. mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rozanolixizumab[1] oder Rituximab[2]. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl **sollen** analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden. [1] Rozanolixizumab ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die MuSK-Ak-positive und AChR-Ak-positive gMG zugelassen (siehe auch Empfehlung 2.4-7). [2] Rituximab ist in dieser Indikation off-label.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.3 Chirurgische Therapie

2.4.3.1 Thymektomie

Der hohe Stellenwert der Thymektomie für die Therapie der MG ist durch die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten MGTX-Studie gesichert. In die MGTX-Studie wurden Pat. mit einer AChR-Ak-positiven, generalisierten Myasthenie eingeschlossen, die 18 bis 65 Jahre alt waren und deren Krankheit nicht länger als fünf Jahre andauerte. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil für die thymektomierten Pat. hinsichtlich der myasthenen Beschwerden, begleitet von einem steroid- und immuntherapiesparenden Effekt, der ca. ein Jahr nach Thymektomie eintritt und auch nach fünf Jahren weiterhin besteht [8,9,164]. Die Thymektomie wird daher als Standard für die o. g. Patientengruppe betrachtet (Evidenz der Klasse 1).

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

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

Streng genommen, ist der Vorteil der chirurgischen Therapie der MG zunächst nur für die o. g. Subgruppe und das chirurgische Verfahren der medianen Sternotomie nachgewiesen worden. Es konnten aber mittlerweile analoge Ergebnisse der funktionellen Besserung der MG nach Thymektomie durch minimalinvasive Operationstechniken nachgewiesen werden, teilweise sogar mit erstaunlichen Werten von bis zu 80 % kumulativer kompletter stabiler Remission (complete stable remission; CSR) [165]. Diese Arbeit umfasste jedoch eine selektive Kohorte überwiegend weiblicher MG-Pat. mit einem mittleren Alter von 28 Jahren. In einem gemischten Kollektiv konsekutiver Pat. unter Einschluss aller Formen von MG und aller Altersstufen trat die CSR nach minimalinvasiver OP

dennoch vielfach wie nach medianer Sternotomie auf [166–170]. Die roboterassistierte Technik der thorakoskopischen Thymektomie kann aufgrund der technischen Innovation eine vergleichsweise schonende Alternative für die verschiedenen anatomisch anspruchsvollen Szenarien (viel Gewebe im vorderen Mediastinum, hoher BMI, kleine Kinder, anatomische Aberrationen) bieten. Allerdings muss im Fall einer Notfallsituation die Notwendigkeit der Konversion zur Thorakotomie oder sogar hin zur Sternotomie bedacht werden.

Um die Rolle der Thymektomie für die nicht in der MGTX-Studie erfassten Subgruppen zu beurteilen, sind zusätzliche Daten erforderlich. Die Entscheidung für eine Thymektomie sollte in einem spezialisierten Myasthenie-Zentrum individualisiert und interdisziplinär getroffen werden. Die Operation älterer Pat. (LOMG) ist aufgrund neuer Erkenntnisse (follikuläre Hyperplasie möglich, effektive Verbesserung der MG nachweisbar, signifikante Reduktion der Immuntherapie mit relevanter Verhinderung von im Zusammenhang stehenden Komplikationen im Langzeitverlauf/Alter) eine Option [171,172]. Auf den Stellenwert der Thymektomie bei der jMG wird in **2.4.6** eingegangen. Bei der oMG kann die Thymektomie dazu beitragen, eine Generalisierung zu verhindern. Zudem kann die Thymektomie den Parameter CSR positiv beeinflussen. Dies ist wahrscheinlicher, wenn die Thymektomie bereits bei rein okulärer Symptomatik und nicht erst nach Generalisierung erfolgt [173,174].

Bei rein seronegativer MG (für Ak gegen AChR, MuSK, LRP4) kann nach Ausschöpfung aller nicht operativen Maßnahmen im Einzelfall aus neurologischer Sicht die Indikation zu einer Thymektomie im individuellen Therapiekonzept gerechtfertigt sein. Für die Untergruppe der MuSK-Ak-positiven MG wird derzeit keine Indikation zu einer Thymektomie gesehen [175].

Es besteht in besonderen Fällen nach vorangegangener Thymektomie bei persistierender MG die Fragestellung eines erneuten operativen Vorgehens, um relevant verbliebenes Thymusgewebe oder rekurrente Thymomanteile zu entfernen. Nach individueller und interdisziplinärer Entscheidung kann eine solche Revisionsoperation neben einer in vielen Fällen indizierten medianen Sternotomie auch in minimalinvasiver Technik durchgeführt werden [176].

Für die vielfach durchgeführten minimalinvasiven Thymektomie-Techniken (thorakoskopisch, roboterassistiert, subxiphoidal, Hybridtechniken) sollte eine SOP die Dokumentation der Operation und des Operationspräparats enthalten, um den Standard der vollständigen Resektion zu entwickeln [177].

Empfehlung 2.4-10	Modifiziert [2024]
a) Bei Pat. mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren **sollte** die Thymektomie (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. b) Die Thymektomie **kann** auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren **erwogen werden.** c) MuSK-Ak-positive MG-Pat. **sollen** nicht thymektomiert werden. d) Die Thymektomie **kann** auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG **in Erwägung gezogen** und individuell entschieden werden. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren kann die Thymektomie erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren **sollte** wie unter a) weiter verfahren werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.3.2 Thymektomie bei Thymomverdacht

Thymome und Thymuskarzinome werden als maligne eingestuft und zeigen überwiegend ein lokoregionäres, infiltratives Wachstum in die direkt umgebenden anatomischen Nachbarstrukturen [178]. Beim Nachweis eines Thymoms besteht unabhängig von der Ausprägung der MG eine Operationsindikation. In jedem Fall sollten nach histologischer Aufarbeitung des Resektats der histologische Thymomtyp nach der WHO-Klassifikation [179], das Tumorstadium sowohl nach der Masaoka-Koga-Klassifikation [180] als auch nach der TNM (Tumor-Node Metastasis)-Klassifikation [181] und der Resektionsstatus (R0, R1, R2) im Befundbericht mitgeteilt werden. Die Einholung einer Referenzpathologie ist zu erwägen.

Die chirurgische Therapie von Tumoren des Thymus sollte immer stadienadaptiert und mit dem Ziel einer kompletten Resektion erfolgen, da dies nachweislich der entscheidende prognostische Faktor für das weitere Outcome ist [182,183]. Somit sollte standardmäßig eine radikale Thymektomie inkl. Thymomektomie durchgeführt werden. Bei einer Infiltration von Nachbarorganen (z. B. Lunge, Gefäße) im Stadium III nach Masaoka-Koga sollte ebenfalls eine En-bloc-Resektion dieser Strukturen erfolgen, wobei abhängig vom Ausmaß der Tumorinfiltration die operative Resektion primär oder nach einer Induktionstherapie durchgeführt werden sollte [182,184]. Randomisiert-kontrollierte Daten bezüglich der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie existieren bislang nicht. Es ist eine Konsensentscheidung in einem interprofessionellen Team aus Thoraxchirurgen/-chirurginnen, Onkologen/Onkologinnen und Strahlentherapeuten/-therapeutinnen herbeizuführen.

Im Fall einer pleuralen Metastasierung (Masaoka-Koga-Stadium IVA) wird eine multimodale Behandlung, basierend auf einer chirurgischen, meist zweizeitigen Resektion aller Tumormanifestationen (mediastinal und pleural), empfohlen, wobei dies aufgrund einer häufig diffusen pleuralen Ausbreitung als chirurgische Zytoreduktion mit dem Ziel der makroskopischen kompletten Resektion (R0/R1) erfolgen sollte [185]. Die zusätzliche Lymphknotendissektion ermöglicht die korrekte pathologische Stadieneinteilung, jedoch existieren noch keine klaren Empfehlungen zum Ausmaß der mediastinalen/intrathorakalen Lymphadenektomie (LAD) und auch der prognostische Stellenwert ist noch nicht abschließend geklärt [186].

Die UICC-Klassifikation maligner Tumoren (TNM-System) betrachtet ein sogenanntes vorderes und tiefes LK-Kompartiment (N1/N2). Die Bedeutung dieser Klassifikation ist nach wie vor ein Thema kontroverser Diskussionen. Dabei stehen folgende Aspekte im Vordergrund:

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

Ältere und multimorbide Pat. können palliativ strahlentherapiert werden, wenn eine geringe Tumorausbreitung, eine langsame Progredienz des Thymoms und gut kompensierbare Myasthenie-Symptome vorliegen. Primär inoperable Thymome und Rezidive können bei positivem Octreoscan neoadjuvant mit Somatostatin® plus GKS behandelt werden [187,188].

Empfehlung 2.4-11	Geprüft [2024]
a) Jeder/jede MG-Pat. **soll** auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome **sollen** in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen **sollte,** in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund **sollte** adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden. b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht **sollen** eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden. c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operateurs/der Operateurin **können** minimalinvasive neben transsternalen Operationstechniken **erwogen werden.** d) Auch bei Kindern und Jugendlichen **soll** ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.4 Therapie von Einzelsymptomen

Fatigue-Syndrom

Die Prävalenz von einem Fatigue-Syndrom bei der MG ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht und schwankt zwischen 44 und 82 %, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer [141, 142]. Die Prävalenz korreliert mit dem Schweregrad des myasthenen Syndroms, jedoch haben auch ca. 1/3 der MG-Pat. in (pharmakologischer) Remission ein Fatigue-Syndrom [143]. Das Vorliegen eines Fatigue-Syndroms ist assoziiert mit einer niedrigeren Lebensqualität [144] und einer depressiven Symptomatik (nur Querschnittsstudien vorliegend, daher keine Aussage zur Kausalität möglich) [142]. Die Datenlage zur Fatigue-Behandlung bei MG-Pat. ist limitiert, unter anderem, weil Fatigue als Outcome-Parameter in früheren Interventionsstudien nicht berücksichtigt wurde. Aktuelle Daten weisen vermehrt darauf hin, dass eine konsequente myastheniespezifische Behandlung auch das Fatigue-Syndrom positiv beeinflussen kann. In der REGAIN-Studie zeigte sich eine signifikante Besserung des

Fatigue-Syndroms in der Eculizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [145]. Ähnliche Effekte konnten für Kortikosteroide, IVIG- und PE-Behandlungen gezeigt werden, wobei hierfür nur unkontrollierte Studien vorliegen [144, 146]. Bei unzureichendem Effekt der myastheniespezifischen Medikation kann ein Therapieversuch mit selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) unternommen werden [147]. Von zentraler Bedeutung ist jedoch die Aufklärung der Pat., dass das Fatigue-Syndrom zum Krankheitsbild der MG gehört und unabhängig von der muskulären Ermüdbarkeit auftreten kann. Dies führt häufig bereits zu einer Entlastung der Pat. Pat. sollten dazu angehalten werden, sich weder zu sehr zu schonen noch über die durch die MG gesetzten Grenzen hinaus zu belasten [147]. Die Selbstwirksamkeit der Pat. sollte über eine Modifikation von Lifestyle-Faktoren, wie z. B. eine gute Schlafhygiene, ausgewogene Ernährung, das Vermeiden von exzessivem Alkoholkonsum und Durchführung von aerobem Training, gestärkt werden. Gegebenenfalls kann eine zusätzliche psychologische Unterstützung hilfreich sein [148]. Eine iatrogene Komponente des Fatigue-Syndroms durch Begleitmedikationen wie z. B. Opiate oder Benzodiazepine sollte ausgeschlossen werden [147].

Therapie der okulären Myasthenie

Die okuläre Myasthenie wird ebenfalls symptomatisch mit Pyridostigmin behandelt, wobei eine zufriedenstellende Wirkung häufig nicht erreicht werden kann. Mittels Steroiden lässt sich häufig eine zufriedenstellende Wirkung mit 0,5–1 mg/kg Körpergewicht nach zwei bis vier Wochen erreichen. Auch bei der okulären Myasthenie kann der steroidsparende Einsatz von Langzeit-Immuntherapeutika notwendig sein, insbesondere wenn beim Steroid-Tapering die Cushing-Schwelle ohne erneutes Auftreten der Symptome nicht erreicht werden kann [189]. Die Thymektomie spielt bei rein okulärer Symptomatik und fehlendem Thymomhinweis eine nachrangige Rolle, da kontrollierte Studiendaten fehlen. In Ausnahmen kann die Thymektomie der oMG bei Vorliegen der MGTX-Kriterien (AChR-Ak positiv, Lebensalter < 65 Jahre, Krankheitsdauer < fünf Jahre) auch ohne das Kriterium der Generalisierung, insbesondere bei Hinweisen auf eine Thymushyperplasie in der Thoraxbildgebung, erwogen werden.

Zur Korrektur einer Ptose kann neben mechanischen Hilfsmitteln (Lidretraktor an der Brille, durchsichtiges Klebeband) bei medikamentös therapierefraktären Verläufen eine Lidraffung zu hervorragenden Ergebnissen führen. Persistierende Doppelbilder sollten zunächst durch ein wechselseitiges Abdecken eines Auges übergangsweise behandelt werden. Bei fehlender Remission unter medikamentöser Therapie kommt es häufig zur Stabilisierung der Augenfehlstellung, die über Prismenkorrektur (Prismenfolien für Brillengläser) bei geringen Fehlstellungswinkeln bzw. Schielkorrekturoperation bei größeren Fehlstellungswinkeln therapierbar ist. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen erfahrenen Neurologen/Neurologinnen und Ophthalmologen/Ophtalmologinnen in spezialisierten Zentren können damit gute Behandlungserfolge erzielt werden [190].

2.4.5 Nicht medikamentöse Therapieoptionen

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

Der positive Einfluss von nicht medikamentösen Therapien – wie z. B. von systematischem Körper- und Bewegungstraining – auf einen Krankheitsverlauf gilt inzwischen als belegt. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu zehn Interventionsstudien mit 159 Pat. zeigt eine verbesserte Muskelkraft, die sich positiv auf Alltagsfunktionen und die Lebensqualität auswirkt [191]. Zielführend wären weitere multizentrische, standardisierte Studien mit größeren Patientenkohorten, die praxisrelevant für MG-/LEMS-Pat. umgesetzt werden könnten.

Die nicht medikamentöse Therapie ist eine unverzichtbare Säule in der MG-/LEMS-/CMS-Therapie, da sie die funktionellen Fähigkeiten der Pat., die durch einzelne oder mehrere Symptome eingeschränkt sind, wiederherstellt, verbessert bzw. eine weitere Verschlechterung verhindert. Es sollten daher alle notwendigen medizinischen, neuropsychologischen und sozialen Leistungen in die MG-Therapie integriert werden, die die Wiedereingliederung einer erkrankten Person in Familie, Gesellschaft und Berufsleben ermöglichen. Zu diesem Ziel können Therapeuten/Therapeutinnen während eines mehrwöchigen Behandlungszeitraums verschiedene Methoden einsetzen, die u. a. Physio- und Ergotherapie, Logopädie, neuropsychologische Therapie, Bewegungs-, Trainings- und Entspannungstherapie sowie Schulung und Information umfassen. In Abhängigkeit vom Grad der Symptomatik sollte die nicht medikamentöse Therapie ambulant oder stationär erfolgen.

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

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

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

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

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

2.4.6 Therapie der jMG

Bei Kindern und Jugendlichen mit jMG müssen die Besonderheiten des Alters und der Verläufe in den therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden. Das betrifft höhere Remissionsraten (15–39 %) und häufig isolierte okuläre Formen bei präpubertären Kindern (26–38 %) [61–63]. Bei Kindern und Jugendlichen mit jMG ist die Evidenz in Bezug auf Immuntherapie und Thymektomie eingeschränkt und basiert ausschließlich auf retrospektiven Studien und klinischer Erfahrung. Die Empfehlung wurde in einem internationalen Workshop kürzlich zusammengefasst [192].

Thymektomie

Retrospektive Daten zeigen, dass auch bei Pat. mit einer jMG eine Thymektomie die benötigte Dosis von Immuntherapeutika reduziert bzw. langfristig den Verzicht auf diese ermöglicht [193–196]. Die Indikation zur Thymektomie wird nach der Beeinträchtigung der kindlichen Entwicklung unter Ausschöpfung der medikamentösen Therapie (z. B. Wachstumsretardierung) gestellt. Auch Kinder unter fünf Jahren können technisch mit sehr gutem Erfolg minimalinvasiv operiert werden, dafür sind interdisziplinäre Einzelfallentscheidungen erforderlich. Klinische Spätfolgen für das Immunsystem sind nach gegenwärtigem Wissensstand nicht zu befürchten.

Symptomatische Therapie

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

Immuntherapie

Bei jMG ist auf die Langzeitfolgen der lang andauernden Steroidtherapie für die Wachstumsgeschwindigkeit und Knochendichte zu achten [197]. Nach dem Erreichen der initial empfohlenen Dosis (0,5–1,5 mg/kg KG) sind deshalb eine Reduktion dieser und eine möglichst niedrige Langzeitdosis oder ein Absetzen anzustreben.

Eine steroidsparende Therapie mit AZA wird bei generalisierter jMG empfohlen, wenn unter Steroidtherapie kein ausreichender Effekt zu erreichen ist oder aufgrund der Steroidabhängigkeit oder von Nebenwirkungen diese nicht fortgeführt werden kann [67,192]. Der verzögerte Wirkungseintritt von AZA muss dabei einkalkuliert werden (**Tab. 2.7**). Bei Kontraindikation oder Nebenwirkungen unter AZA ist die Verwendung von MMF sinnvoll. Bei Kindern ist ein Beginn mit 600 mg/m^2 KOF, verteilt auf zwei Tagesdosen, empfohlen, die weitere Steigerung soll dem Talspiegel angepasst werden und die maximale Dosis von 2 x 1 g nicht überschritten werden. Auch für den Einsatz von Tacrolimus liegen positive Ergebnisse für die therapierefraktäre jMG vor [106,198]. Hier sollte die Dosis zwischen 0,25 mg/d und maximal 2–2,5 mg/d (nach Talspiegel) liegen.

Die Therapie mit Rituximab (375 mg/m² KOF) wurde bei wenigen Pat. mit jMG berichtet, überwiegend mit positivem Effekt [198,199,200]. Daten einer multizentrischen Phase-III-Studie über den Einsatz der Eculizumab-Therapie bei 6 bis 17 Jahre alten Kindern und Jugendlichen mit einer AChR-Ak-positiven therapierefraktären gMG waren positiv und haben kürzlich zur Zulassungserweiterung von Eculizumab in dieser Indikation geführt [201]. MTX und CSA werden nicht eingesetzt. Bei jMG finden IVIG als Erhaltungstherapie alle 4–6 Wochen ebenfalls Einsatz, wenn durch die bisherige Immuntherapie keine Stabilisierung erreicht werden kann [63,192].

Empfehlung 2.4-12	Modifiziert [2024]
Die juvenile gMG und oMG **sollen** medikamentös behandelt werden wie die MG bei Erwachsenen – entsprechend Ak-Subtyp und Krankheitsaktivität. Bei präpubertären Kindern sind spontane Remissionen zu berücksichtigen. Bei AChR-Ak-positiver juveniler gMG mit therapierefraktärem Verlauf **soll,** bei AChR-Ak-positiver juveniler gMG mit (hoch-)aktivem Verlauf **sollte** Eculizumab[1] verwendet werden. Auch die Therapie mit Rituximab **sollte** bei juveniler gMG als Off-label-Möglichkeit individuell in Betracht gezogen werden. In der Krise **können** PE/IA **in Erwägung gezogen werden,** die Gabe von IVIG **kann erwogen werden.** [1] Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive juvenile gMG (Alter von 6 bis 17 Jahren) zugelassen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.5 Impfungen bei Myasthenia gravis

Impfungen sollen gemäß den nationalen Impfempfehlungen erfolgen und aufgefrischt werden [202,203]. Insgesamt empfiehlt die STIKO, bei allen Pat. vor einer Immuntherapie die Impfungen möglichst aufzufrischen. Insbesondere immuntherapierte Pat. sollten einen besonders guten Impfschutz haben. Es gibt keine Daten, die nahelegen, dass die allgemeinen Empfehlungen, die die STIKO für immuntherapierte Pat. ausspricht, für immuntherapierte Pat. mit Myasthenie zu modifizieren wären. Totimpfstoffe können grundsätzlich unter Immuntherapie angewendet werden ohne ein Risiko häufigerer oder schwererer Nebenwirkungen, allerdings kann der Impferfolg reduziert sein oder ausbleiben. Es sollte daher möglichst vor Start einer Immuntherapie geimpft werden (Impfungen mindestens zwei, besser vier Wochen zuvor abschließen) oder zu einem Zeitpunkt, zu dem die Immuntherapie so gering wie möglich wirkt. Lebendimpfungen (z. B. Varizellen, zwei Dosen im Abstand von vier Wochen) sind unter einer Immuntherapie kontraindiziert und sollten, sofern indiziert, daher möglichst vier bis sechs Wochen vor Beginn der Therapie abgeschlossen werden [204,205]. Eine Gelbfieberimpfung (Lebendimpfung, relativ hohe Replikationsrate des Impfvirus) ist zudem nach Thymektomie kontraindiziert (Übersicht **Tab. 2.9**).

Empfehlung 2.5-1	Modifiziert [2024]
Impfungen einschließlich COVID-19-Impfungen **sollen** bei MG einschließlich jMG wie üblich nach RKI-Empfehlungen[1] **durchgeführt werden**. Dies gilt insbesondere für die Lebendimpfungen und die Indikation zur Impfung bei der jMG. Vor einer Therapie mit Komplementinhibitoren **muss** eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, Y, W135 und B **durchgeführt werden** [2]. Unter Immuntherapie **sollten keine** Lebendimpfungen **durchgeführt werden.** Falls zeitlich möglich, **sollten** die erforderlichen Impfungen spätestens vier Wochen vor Beginn einer Immuntherapie **abgeschlossen sein.** Bei RTX-Therapie **sollen** Impfungen einen Monat vor einer geplanten Gabe **erfolgen** oder mindestens einen Monat nach RTX-Therapie[3] bzw. vor der nächsten Gabe. [1] Zuständige Behörde für die Schweiz ist das BAG. [2] Sollte eine Impfung nicht bis zum Therapiebeginn oder gar nicht möglich sein, muss eine Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach Impfung oder für die gesamte Dauer der Therapie erfolgen. [3] Optimal wäre ein Zeitraum von vier bis sechs Monaten. Kürzere Zeiträume sind möglich, aber es ist davon auszugehen, dass dann die humorale Immunantwort beeinträchtigt ist.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Tab. 2.9: Impfempfehlungen

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

*Auf Gelbfieberimpfungen sollte bei thymektomierten Pat. wegen des erhöhten Risikos schwerer Nebenwirkungen (Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease) verzichtet werden [204,205].

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

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

Die aktuell verfügbaren Daten weisen auf ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf im Fall einer COVID-19-Infektion bei MG-Pat. hin [206]. Daher wird eine COVID-19-Impfung bei MG-Pat. empfohlen, insbesondere bei Vorliegen weiterer myastheniespezifischer Risikofaktoren wie einer bulbären und/oder respiratorischen Symptomatik und/oder einer Rituximab-Therapie [207]. Die derzeit verfügbaren mRNA- und Vektorimpfstoffe sind keine Lebendimpfstoffe. Für die Anwendung bei Myasthenie-Pat. ergeben sich daher keine speziellen Sicherheitsbedenken.

Pat. unter 18 Jahren müssen zusätzlich gegen Haemophilus influenzae geimpft werden.

2.6 Myasthenie in besonderen Situationen

Schwangerschaft, Perinatalperiode und Stillzeit

Eine Myasthenie sollte kein Ausschlussgrund für eine Schwangerschaft sein, es sollten jedoch einige Dinge beachtet werden. Eine proaktive Beratung zu den Standardfragen der Pat. im gebärfähigen Alter ist sinnvoll [208]. Der individuelle klinische Verlauf der Myasthenie während einer Schwangerschaft lässt sich nicht sicher vorhersagen [209]. Bei ca. der Hälfte der Pat. verschlechtern sich die myasthenen Symptome während einer Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons und innerhalb der ersten vier Wochen postpartum, was eine engmaschige Überwachung insbesondere postpartal erforderlich macht [210,211]. Während des zweiten und dritten Trimenons kommt es aufgrund der maternalen Immunadaption im Rahmen einer Schwangerschaft häufig zu einer Symptombesserung mit Möglichkeit zur Deeskalation der medikamentösen Therapie. Es gibt einen inversen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Risiko des Auftretens von Exazerbationen während einer Schwangerschaft, daher sollten – wenn möglich – ca. zwei bis drei Jahre zwischen Diagnosestellung und geplanter Schwangerschaft vergehen. In diesem Zeitraum sollte die MG therapeutisch gut kontrolliert und, wenn möglich, auch eine Thymektomie erfolgt sein, da diese offenbar sowohl das Risiko einer Exazerbation der myasthenen Symptomatik als auch das Risiko einer transienten neonatalen MG reduziert [212,213]. Orale Pyridostigmin-Gaben können während der Schwangerschaft in der empfohlenen Dosis von bis zu 540 mg/d verabreicht werden. Eine parenterale Gabe von AChE-I sollte insbesondere ab dem dritten Trimenon wegen des Risikos von vorzeitigen Wehen vermieden werden [67]. Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon gelten als sicher

und sollten daher während der Schwangerschaft und in der postpartalen Phase in der niedrigsten wirksamen Dosis beibehalten werden. Aufgrund eines möglicherweise leicht erhöhten Risikos für Gaumenspalten sollte allerdings im ersten Trimenon auf Steroide verzichtet bzw. eine möglichst niedrige Dosis von < 10 mg/d angewendet werden [211]. Die Beibehaltung einer Therapie mit AZA und CSA gilt als sicher. Größere Studien haben kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen festgestellt [214,215]. MTX, MMF und Cyclophosphamid sind hingegen in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Substanzen sollten mindestens drei Monate vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt werden. Bei ungeplanten Schwangerschaften sollten die Therapien zum Zeitpunkt der Feststellung abgesetzt und eine sonographische Feinuntersuchung mit geburtshilflicher Beratung veranlasst werden. Diese Therapien sind auch während der Stillzeit kontraindiziert. Therapeutische monoklonale Ak wie Rituximab und Eculizumab sind plazentagängig und können daher entsprechend B-Zell-Depletionen bzw. eine Komplementinhibition beim Fetus verursachen. Daher sollten diese Präparate sechs Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. IVIG und PE/IA gelten während der Schwangerschaft als sicher. Diese sind die bevorzugte Behandlung bei akuten und subakuten MG-Exazerbationen [64,189]. Sie sind auch die Behandlungsoptionen bei Frauen mit einem nachgewiesenen Risiko für eine schwere neonatale MG und insbesondere für das fetale AChR-Inaktivierungs-Syndrom (FARIS), Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) und MG-induzierte Fehlgeburten [211,216].

Bei einer MG ist eine Spontangeburt möglich und empfehlenswert. Die myastheniespezifische Medikation sollte unverändert eingenommen werden. Die Entbindung sollte in einem Krankenhaus mit Maximalversorgung (Gynäkologie, Neurologie, Neonatologie) erfolgen. Eine peridurale Anästhesie ist möglich und zur Stressreduktion auch empfehlenswert. Sollte es zu einem Geburtsstillstand/einer Geburtsschwäche kommen, kann Pyridostigmin im Perfusor verabreicht werden. Pragmatisch kann dazu ca. 1/30 der oralen Tagesdosis von Pyridostigmin, gleichmäßig verteilt über 24 Stunden, parenteral appliziert werden. Die Sectio caesarea kann durch ein erhöhtes Infektionsrisiko zu einer Exazerbation der MG führen. Sie sollte daher nur angewendet werden, wenn eine geburtshilfliche Indikation besteht [217]. Eine postpartale Untersuchung des Neugeborenen auf ein (transientes) myasthenes Syndrom (Floppy Infant, Trink-, Schrei-, Atemschwäche) sollte durch einen Pädiater/eine Pädiaterin oder einen Neonatologen/eine Neonatologien erfolgen. Bei einschränkenden myasthenen Symptomen, die die Versorgung des Neugeborenen beeinträchtigen könnten, kann ein Antrag auf Haushaltshilfe bei der Krankenkasse gestellt werden.

Eine transiente neonatale MG tritt bei bis zu 10 % der Neugeborenen auf [218]. Ursächlich hierfür ist der diaplazentare Übergang der maternalen IgG-Ak auf das Kind. Zumeist werden die Kinder innerhalb der ersten 24 Stunden auffällig. Die Symptome reichen von milder Hypotonie, kraftlosem Schreien, Saugschwäche, Ptosis bis hin zu einer (sehr seltenen!) globalen respiratorischen Insuffizienz, die eine maschinelle Beatmung notwendig macht. Die Symptomatik ist in der Regel nach zwei bis vier Wochen selbstlimitierend [219]. Meistens ist in diesen Fällen eine Überwachung des Neugeborenen mit Atemmonitoring sinnvoll. In Abhängigkeit von der Klinik ist neben supportiven Maßnahmen (z. B. Stillhilfe) eine Therapie mit Pyridostigmin (oral oder per Nasensonde), bei ausgeprägten Symptomen auch Ig-Gabe oder Austauschtransfusion notwendig [211]. Auch bei LEMS wurde eine transiente Ak-vermittelte myasthene Symptomatik beschrieben.

Deutlich seltener treten bei den Feten eine AMC oder ein FARIS auf. Diese Krankheitsbilder entstehen bereits in utero durch maternale Ak, die gegen die fetale γ-Isoform des AChR gerichtet sind. Das klinische Krankheitsbild ist heterogen und kann mit muskulärer Hypotonie, multiplen Gelenkkontrakturen, Zwerchfellparese und myopathischem Bild in der Muskelbiopsie und, als schwerste Ausprägung, mit einem intrauterinen Tod oder Abort einhergehen. Es besteht eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das wiederholte Auftreten einer AMC/eines FARIS, wenn ein vorheriges Kind bereits betroffen war [218]. Schwangere Pat., bei denen sich sonographisch der Verdacht auf eine AMC/ein FARIS ergibt, sollten mit IVIG und/oder PE behandelt werden. Bei den Neugeborenen ist teilweise ein Ansprechen auf Salbutamol zu beobachten, Pyridostigmin ist nicht wirksam [192].

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

Perioperatives Management

Myasthenie-Pat. sollten einen Notfallausweis bei sich tragen, der bei den Patientenselbsthilfeorganisationen (s. u.) oder über die Myasthenie-Zentren erhältlich ist und u. a. Empfehlungen zu Notfallsituationen und zum perioperativen Management gibt. Bei elektiven operativen Eingriffen sollte zuvor eine suffiziente Symptomstabilisierung erreicht werden. Dies kann ggf. den Einsatz von IVIG oder PE/IA notwendig machen. Zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen können GKS vorübergehend reduziert oder, soweit möglich, pausiert werden. Präoperativ sollte die myastheniespezifische Medikation inklusive Pyridostigmin weiter eingenommen werden [220]. Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen und/oder Opioiden sollte vermieden werden [221]. Wenn möglich, ist ein Regionalanästhesieverfahren zu empfehlen, da hierdurch das Risiko peri- und postoperativer Komplikationen verringert wird. Bei Pat. mit MG sollte ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp bevorzugt werden (z. B. Lidocain). Sollte eine Allgemeinanästhesie notwendig sein, ist der Einsatz von Propofol und Opioiden (z. B. Fentanyl) zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose zu empfehlen [222]. Zur Muskelrelaxation sollten nur nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien eingesetzt werden (z. B. Rocuronium, Atracurium). Aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit von Myasthenie-Pat. ist ggf. eine deutlich geringere Dosis als üblich notwendig (ca. 50 %) [220]. Ein intraoperatives neuromuskuläres Monitoring (z. B. „Train-of-Four“) ist unerlässlich und sollte auch die Beendigung der Allgemeinanästhesie steuern. Bei einem prolongierten Effekt der nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann eine Antagonisierung sowohl mit AChE-I (z. B. Neostigmin) als auch mit Sugammadex (insbesondere bei Einsatz von Rocuronium) versucht werden [223]. Die Extubation sollte erst bei suffizienter Spontanatmung und gutem Husten-/Würgreflex erfolgen. Ein optimales postoperatives Schmerzmanagement ist zur Stressreduktion essenziell. Hierbei können entweder Regionalanästhesieverfahren (z. B. Nervenblockade, Epiduralanästhesie) oder peripher wirksame Analgetika problemlos zum Einsatz kommen. Auch Opioide können unter Überwachung der Atemfunktion eingesetzt werden, wobei zunächst niedrigpotente Opioide angewendet werden sollten.

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

Empfehlung 2.6-1	Geprüft [2024]
Bei Kinderwunsch und eingetretener Schwangerschaft **sollte** eine spezifische Beratung in einem auf Myasthenie spezialisierten Zentrum erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.6-2	Geprüft [2024]
Aufgrund der Gefahr einer neonatalen Myasthenie und einer peripartalen Verschlechterung der maternalen Myasthenie **sollte** die Entbindung in einem Krankenhaus der Maximalversorgung, auch mit neonatologischer und neuropädiatrischer Expertise sowie intensivmedizinischer Überwachungsmöglichkeit, geplant werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.7 Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

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

Tab. 2.10: Medikamente, die eine MG verschlechtern können

Substanzgruppe/Substanz	Kommentar	Literatur (Auswahl)
Relevantes Risiko, myasthenieverstärkender Effekt bei Antibiotika; relativ gut belegt		
(1) Telithromycin (Makrolid)	sollte nicht bei MG eingesetzt werden. „Rote-Hand-Brief“: Myasthenie-Exazerbation durch Telithromycin 2003	224–226
(2) weitere Makrolide (u. a. Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin)	vorsichtige Anwendung, wenn keine Alternativen einsetzbar	227,228
(3) Fluorchinolone (u. a. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin)	wenn möglich, vermeiden, seit 2011 „Black Box“-Warnung der FDA für Fluorchinolone bei MG	229,230
(4) Aminoglykoside (Gentamicin, Neomycin, Tobramycin)	vorsichtige Anwendung, wenn keine Alternativen einsetzbar. Auch bei topischer Anwendung potenzielle Verschlechterung der MG (Augentropfen)	231,232
Blockade der neuromuskulären Signalübertragung		
(1) Botulinumtoxin	vermeiden	233
(2) Chinin	vermeiden; Chinin auch in Bitterlimonaden; medizinhistorisch: Chinin-Belastungstest in der Myasthenie-Diagnostik; bei Chloroquin wurde auch ein immunologischer Effekt vermutet	234
(3) Magnesium	potenziell gefährlich bei i.v.-Gabe, z. B. bei Eklampsie oder Hypomagnesiämie	
Immunologische Myasthenie-Induktion		
(1) Checkpoint-Inhibitoren (u. a. Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Ipilimumab)	Induktion und Verschlechterung der Myasthenie, fatale Verläufe beschrieben; enge Absprache zwischen Onkologie und Neurologie	235–239
(1) D-Penicillamin	vermeiden; starke Assoziation mit MG	240,241
Sonstige		
GKS	Standardtherapie der MG, kann jedoch in den ersten 2 Behandlungswochen zu einer Initialverschlechterung führen („Steroid-Dip“). Aufklärung, Überwachung, langsame Eindosierung v. a. bei Bulbär-/respiratorischer Symptomatik	242
Betablocker	ältere Berichte nach i.v.-Gabe; vorsichtige Anwendung	243
Procainamid	vorsichtige Anwendung	
Statine	vorsichtige Anwendung, wenn indiziert, und in möglichst niedriger Dosierung	244
Deferoxamin	vorsichtige Anwendung	
jodhaltige Kontrastmittel	ältere Präparate, moderne Kontrastmittel scheinen sicher zu sein	245,246

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

2.8 Kongenitale myasthene Syndrome

Hintergrund – Definition – Epidemiologie

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

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

Symptome manifestieren sich in der Regel bei der Geburt oder in den ersten zwei Lebensjahren. Dennoch sind erste Manifestationen bis ins hohe Alter beschrieben, wenn auch wesentlich seltener, sie werden dann häufig als seronegative MG fehldiagnostiziert (insbesondere Mutationen im RAPSN-, DOK7-, GMPPB-Gen und beim Slow-Channel-Syndrom (SCCMS)) [247–254].

Die CMS sind insgesamt selten, die geschätzte Prävalenz wird je nach Literatur mit 1–9/10^6 angegeben. Für die Subtypen der CMS liegen keine Daten vor [254].

Pathophysiologie und Genetik

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

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

Grundsätzlich werden durch die Methoden des Next Generation Sequencing (NGS) zunehmend Gene identifiziert, die ein CMS verursachen. Kürzlich erst als ursächlich beschriebene Gene kodieren vor

allem für präsynaptisch lokalisierte Proteine, die bei der Synthese, der Wiederherstellung und der präsynaptischen Neurotransmitterfreisetzung wichtig sind (z. B. SLC5A7, SLC18A3, VAMP1, SNAP25B, UNC13A, SYT2) [253]. Einige Gene kodieren für Proteine, deren Funktion nicht nur auf die neuromuskuläre Endplatte beschränkt ist, hierzu gehören insb. auch Gene, die Enzyme der Glykosylierung kodieren (GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, GMPPB). Somit kann die Symptomatik eines CMS über eine neuromuskuläre Transmissionsstörung hinausgehen. Dies führt dazu, dass die resultierende multisystemische Erkrankung nicht ausreichend mit der Behandlung der neuromuskulären Synapse therapiert werden kann. Hier sind neue therapeutische Strategien zu entwickeln [253].

Die CMS-Subtypen werden überwiegend autosomal-rezessiv vererbt. Die klinische Symptomatik der CMS ist sehr variabel und nicht immer spezifisch, was für die differenzialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden muss [247,249–251,253,255,256]. Bei der Kombination von typischen, wenn auch unspezifischen **anamnestischen und klinischen Daten** sollte an ein CMS gedacht werden (siehe Box). Abhängig vom **Manifestationsalter,** stehen verschiedene Symptome im Vordergrund (**Tab. 2.11**).

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

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

Tab. 2.11: Symptome der MG, abhängig vom Manifestationsalter

Manifestationsalter	Symptome	Differenzialdiagnose
Neonatalzeit	▪ reduzierte fetale Bewegungen ▪ „Floppy Infant"-Syndrom ▪ Trinkschwäche, hoher Gaumen ▪ muskuläre Hypotonie ▪ Saug- und Schluckstörungen ▪ schwaches Schreien ▪ Apnoe ▪ respiratorische Probleme ▪ AMC	▪ transiente Form einer autoimmuninduzierten MG ▪ „Floppy Infant" mit anderen Ursachen wie kongenitale Neuropathien, Myopathien und ZNS-Erkrankungen ▪ andere Ursachen kongenitaler Kontrakturen ▪ zerebrale Krampfanfälle in der Neugeborenenphase ▪ Epilepsie-Syndrome ▪ Epilepsie im Rahmen übergeordneter Krankheiten
nach der Neonatalzeit in jedem Lebensalter	▪ Ptosis, Strabismus, externe Ophthalmoplegie, hoher Gaumen ▪ Muskelschwäche, Hypomimie ▪ bulbäre Symptome ▪ nasale Sprache ▪ Kontrakturen ▪ Belastungsintoleranz ▪ Apnoe ▪ Krisen mit Atemnot und ventilatorischer Insuffizienz ▪ wiederkehrende Apnoe- und bulbäre Symptome in wöchentlichen Abständen	▪ autoimmun vermittelte MG ▪ andere Erkrankungen mit angeborenen Kontrakturen ▪ andere erbliche neuromuskuläre Erkrankungen ▪ Mitochondriopathien ▪ ZNS-Erkrankungen ▪ Epilepsie als Symptom einer systemischen Erkrankung

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

Anamnestische Angaben und Befunde, wegweisend für spezifische CMS-Subtypen [247–259]

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

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

Wie kann man die Diagnose sichern?

Diagnostisches „Work-up“[247,250,253]

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

- Neurophysiologie am Muskelbioptat aus sog. Endplattenbioptaten (Intercostalmuskel) (nur unter wissenschaftlichen Fragestellungen heute noch üblich)
- AChR-, clustered AChR-, MuSK-, LRP4-, Agrin-, Titin-Ak (DD MG)
- Thorax-Röntgen, Thymus-CT, Thymus-MRT (Pathologie der Thymusdrüse bei DD MG)

Therapie

Die Therapie ist bislang symptomatisch; AChE-Hemmer, 3,4-DAP, Ephedrin, Salbutamol/Albuterol, Fluoxetin, Chinidinsulfat, Acetazolamid und IVIG haben nachweislich positive Effekte bei Pat. mit CMS gezeigt (Detailangaben in **Tab. 2.12,** Teil 1 und 2). In der Literatur sind beta-adrenerge Agonisten für die Therapeutika Ephedrin, Salbutamol/Albuterol angegeben. Bei den CMS-Subtypen, die davon profitieren, werden in unterschiedlichen Ländern Ephedrin oder Salbutamol (Albuterol in USA) eingesetzt, wobei es keine vergleichenden Untersuchungen gibt. Positive Effekte können gleich eintreten, bei Salbutamol evtl. aber auch erst nach Wochen oder Monaten [248,253,255,256,258,259].

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

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie soll bei Pat. mit CMS eine begleitende bedarfsorientierte Therapie einschließlich Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Atemhilfe, perkutaner endoskopischer Gastrostomie und evtl. auch Hilfsmittelversorgung eingeleitet werden [248,253,255,256,258,259].

Tab. 2.12: Differenzierte Therapie bei CMS, Teil 1 (mod. nach [250,256])

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

DAP: Diaminopyridin; KG: Körpergewicht; ED: Einzeldosis

Tab. 2.12: Differenzierte Therapie bei CMS, Teil 2

Defekt/CMS-Subform	Ursächliches Gen	Rationale Therapie
CHAT	*CHAT*	1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. 3,4-DAP bei ausbleibendem Effekt 3. Ephedrin oder Salbutamol
AChE-Defizienz	*COLQ*	1. Ephedrin oder Salbutamol *Pyridostigmin kontraindiziert!*
α-Untereinheit des AChR	*CHRNA1*	**I. Strukturelle Defekte:** 1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol **II. Kinetische Defekte:** a) SCCMS 1. Chinidinsulfat oder Fluoxetin b) FCCMS 1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. Ephedrin oder Salbutamol 3. 3,4-DAP
β-Untereinheit des AChR	*CHRNB1*	
δ-Untereinheit des AChR	*CHRND*	
ε-Untereinheit des AChR	*CHRNE*	
Rapsyn-Defizienz	*RAPSN*	1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol
Downstream-of-kinase-7-Defizienz	*DOK7*	1. Ephedrin oder Salbutamol 2. 3,4-DAP möglicher therapeutischer Effekt durch IVIG
muskelspezifische Tyrosinkinase-Defizienz	*MuSK*	1. Pyridostigmin 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol
$Na_v1.4$	*SCN4A*	1. Pyridostigmin Wenn nötig, zusätzlich 2. Acetazolamid
Glutamin-Fruktose-6-Phosphat-Transaminase 1	*GFPT1*	1. Pyridostigmin 2. 3,4-DAP 3. Ephedrin oder Salbutamol
Dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminephosphotransferase	*DPAGT1*	
Guanosine diphosphate-mannose pyrophosphorylase-B	*GMPPB*	

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

Für weitere seltenere CMS-Subtypen s. [252,255,258,259]

Empfehlung 2.8-1	Geprüft [2024]
Bei V. a. ein CMS **soll** eine molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung und Therapieplanung durchgeführt werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.8-2	Geprüft [2024]
Bei der Ak-negativen Myasthenie **sollte** in Abhängigkeit vom Ansprechen auf Immuntherapie die Differenzialdiagnose einer CMS erwogen werden und ggf. eine genetische Diagnostik erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

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

Krankheitsdefinition und Ätiologie

Das LEMS ist eine seltene präsynaptische neuromuskuläre Erkrankung, die durch Auto-Ak gegen den P/Q-Typ des VGCC peripherer Nerven hervorgerufen wird. Diese Ak sind pathognomonisch und lassen sich bei etwa 85 % aller Pat. mit LEMS serologisch nachweisen [260].

Das LEMS kann idiopathisch (iLEMS; meist Frauen jünger als 50 Jahre) oder, seltener – vor allem beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) –, als paraneoplastische Erkrankung (pLEMS; meist bei langjährigen Rauchern/Raucherinnen) auftreten [261]. Bei den seltenen LEMS-Erkrankungen im Kindesalter findet sich eine Assoziation mit lymphoproliferativen Erkrankungen und Neuroblastomen [262]. Der antigene Stimulus des pLEMS geht von VGCC aus, die vom Tumorgewebe exprimiert werden [263]; beim iLEMS ist der Trigger für das Entstehen von Auto-Ak unbekannt. Es gibt einzelne Fallberichte zu einem medikamentös induzierten Immunprozess beim LEMS, wie bei einer Therapie mit Alemtuzumab oder mit einem Checkpoint-Inhibitor [27,264].

Klinisch besteht eine Trias aus

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

Die Schwäche breitet sich typischerweise im Verlauf von kaudal (Hüftgürtel) nach kranial aus. Treten die autonomen Störungen innerhalb des ersten Erkrankungsjahrs auf, dann ist dies ein Indiz für eine paraneoplastische Genese des LEMS [265].

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

- niedrigen Summenaktionspotenzialen in der motorischen Neurographie; an den Handmuskeln häufig Peak-to-Peak-Amplitude unter 2 mV
- pathologischem Dekrement (≥ 10 %) in der niederfrequenten Serienstimulation (2–3 Hz), wobei sich typischerweise kein Wiederanstieg der Amplituden nach dem fünften Summenaktionspotenzial zeigt [266]
- pathologischem Inkrement (> 60 %). Durch eine maximale Willkürinnervation über zehn Sekunden nimmt die Amplitude der motorischen Summenaktionspotenziale deutlich zu [267]. Diese Amplitudenzunahme, das Inkrement, wird durch einen vermehrten Kalziumeinstrom während der Willküraktivität erklärt. Bei einer längeren Muskelanspannung geht das Inkrement rasch wieder zurück. Beim LEMS ohne serologischen Nachweis von Ak gegen Kalziumkanäle vom P/Q-Typ sind die elektrophysiologischen Auffälligkeiten oft geringer ausgeprägt, sodass bei seronegativen Pat. ein Inkrement von 60 % als diagnostisch beweisend gelten sollte [268]. Ein Inkrement kann auch über eine hochfrequente, jedoch sehr schmerzhafte Serienstimulation mit Stimulationsfrequenzen von über 20 Hz dargestellt werden. Dies ist nur eine diagnostische Option, z. B. in der Intensivmedizin bei Pat. mit LEMS-Verdacht, die nicht ausreichend willkürlich innervieren können.

Tumorsuche

Vom pLEMS sind in erste Linie langjährige Raucher/Raucherinnen betroffen, wobei die Krankheit auch viele Jahre nach Karenz auftreten kann. Klinisch zeichnet es sich durch eine rasche Progredienz aus, wobei es zu autonomen Symptomen innerhalb des ersten Erkrankungsjahrs kommt [269]. Der „Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P) Score" wurde als klinischer Score entwickelt, um eine Vorhersage der paraneoplastischen Genese bei einem LEMS zu ermöglichen [270]. Dabei werden folgende Kriterien zu Beginn oder innerhalb von drei Monaten nach Erkrankungsbeginn jeweils mit einem Punkt bewertet:

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 pLEMS vor.

Anti-SOX1-Ak finden sich bei 65 % der Pat. mit einem pLEMS, während sie nur bei 5 % der Pat. mit einem idiopathischen LEMS gefunden werden. Sie können daher zusätzlich bei der Einschätzung der Ätiogenese des LEMS hilfreich sein [271,272].

Die meisten SCLC bei Pat. mit LEMS werden innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der neurologischen Symptome (meist in einem limitierten Stadium) entdeckt [265,273]. Alle Pat. mit einem LEMS sollten daher unabhängig von ihrem individuellen Risiko für ein SCLC ein Thorax-CT und bei unauffälligem Befund eine ^{18}F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET)/CT erhalten [265,273]. Aufgrund der geringen Sensitivität ist ein Röntgen-Thorax zur Tumorsuche nicht

geeignet. Im Fall eines unauffälligen Befunds sollte das Screening je nach Risikokonstellation alle drei bis sechs Monate für mindestens zwei Jahre durchgeführt werden. Durch ein solches Screening werden 91 % aller SCLC innerhalb von drei Monaten und 96 % aller SCLC innerhalb von einem Jahr entdeckt [265,273]. Anschließend sind Screenings auf Basis einer individuellen Risikoeinschätzung alle zwölf Monate für bis zu drei weitere Jahre sinnvoll [274].

Therapie

Die medikamentöse Therapie basiert wie bei der MG auf einem symptomatischen und einem immuntherapeutischen Ansatz. Für die symptomatische Behandlung des LEMS steht Amifampridin (3,4-DAP), basierend auf vier kleineren placebokontrollierten Studien mit insgesamt 44 Pat., zur Verfügung [275–279], das in seiner Weiterentwicklung zu Amifampridin-Phosphat (3,4-DAPP) seit 2010 im Orphan-Drug-Status in Europa für LEMS zugelassen ist. Die Wirksamkeit von Amifampridin-Phosphat wurde durch eine Zulassungsstudie der Phase III bestätigt [280]. Die empfohlene Anfangsdosis von Amifampridin beträgt 15 mg pro Tag und kann alle vier bis fünf Tage um 5 mg auf eine Tageshöchstdosis in der Regel von 60 mg gesteigert werden. Amifampridin wird in der Regel verteilt auf drei bis vier Dosen täglich zu den Mahlzeiten eingenommen; eine Einzeldosis darf 20 mg nicht überschreiten (**Tab. 2.13**). Es besteht auch die Option der Herstellung durch einen Apotheker/eine Apothekerin gemäß dem „Deutschen Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium (22.3.)“ nach einer Individualrezeptur.

Auf der Basis von Expertenwissen kann Pyridostigmin in Kombination mit Amifampridin gegeben werden [281]. Pyridostigmin erhöht auch die Speichelproduktion, was helfen kann, den beim LEMS häufig sehr störenden trockenen Mund zu bessern.

Tab. 2.13: Medikamentöse Therapie des LEMS

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Amifampridin-Phosphat (3,4-DAP/ Amifampridin)	maximale Tagesdosis 60 mg (langsames Eindosieren!) (nach Expertenwissen auch bis 100 mg/Tag einsetzbar)	Parästhesien perioral, Finger, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, epileptische Anfälle, kardiale Arrhythmien Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten (Auszug): SSRI, Fluorchinolone, Malariamittel, Trizyklika, GKS, atypische Neuroleptika, 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 Pat. mit renaler oder hepatischer Insuffizienz
Pyridostigmin	vgl. **Tab. 2.6**		
Immuntherapie	vgl. **Tab. 2.7**		

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

Im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf Amifampridin sollten Immuntherapeutika eingesetzt werden. Wie bei der MG besteht, basierend auf Expertenwissen, die Empfehlung, zunächst eine Kombinationstherapie aus GKS und AZA zu beginnen [64,282,283]. Die konkreten Empfehlungen zu Dosierung und Therapieüberwachung sind analog zur MG. Formal besteht positive Evidenz für den Einsatz von IVIG bei LEMS [143,279]. IVIG sollten auf dieser Basis und auf der Basis von Expertenwissen sowohl als Kurzzeit- als auch als Dauertherapie als hilfreich bei der Behandlung des LEMS empfohlen werden [71,279]. Zur Therapie mit PE und IA gibt es nur Einzelfallberichte und kleinere Fallserien. Wenige Einzelfallberichte und Expertenwissen über erfolgreiche Behandlungen mit MMF, CSA, Rituximab und Cyclophosphamid (außerhalb einer Tumorbehandlung) können deren Einsatz im Rahmen individueller Heilversuche in erfahrenen Zentren rechtfertigen.

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

Tumortherapie beim LEMS

Die Therapie des pLEMS fokussiert in erster Linie auf eine wirksame Behandlung des Tumors mittels (neo-)adjuvanter Chemotherapie, Bestrahlung und ggf. operativer Entfernung. Eine begonnene und wirksame symptomatische Behandlung mit Amifampridin und ggf. Pyridostigmin sollte weitergeführt werden. Steroide können auf dem Boden von Expertenwissen beim pLEMS zum Einsatz kommen; der Einsatz von Immuntherapeutika orientiert sich an der klinischen Symptomatik nach Tumortherapie und der Langzeitprognose und ist während der Chemotherapie verzichtbar. Das Bestehen eines LEMS ist in Bezug auf das Überleben bei SCLC ein günstiger prognostischer Faktor [284,285]. Auch bei einer erfolgreichen Tumortherapie besteht erfahrungsgemäß das LEMS fort [286].

Empfehlung 2.9-1	**Geprüft [2024]**
a) Bei LEMS **soll** die symptomatische Therapie mit Amifampridin oder 3,4-DAP sowie Pyridostigmin erfolgen. Beim pLEMS **soll** die Tumorbehandlung wie sonst üblich durchgeführt werden. GKS **sollen** zur Behandlung des LEMS als Basis-Immuntherapeutikum in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden. Zur steroidsparenden Therapie **soll** AZA eingesetzt werden. b) Alternativ zu AZA **sollten** ggf. MMF, CSA, Tacrolimus oder RTX eingesetzt werden. Auf MTX **sollte** insbesondere bei pLEMS, bei SCLC und Radiatio der Lunge verzichtet werden. Zur Behandlung einer krisenhaften Verschlechterung **sollen** IVIG oder ggf. auch PE/IA eingesetzt werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.10 Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen

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

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

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

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

und

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

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

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

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

Empfehlung 2.10-1	Geprüft [2024]
Die multimodale (pharmakologische und nicht pharmakologische) Therapie der MG inklusive der Thymektomie **sollte** in oder in enger Abstimmung mit Myasthenie-Zentren erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

3 Wichtige Forschungsfragen

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

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

7. MG-Krisen mit lebensbedrohlichen Folgen treten immer noch bei etwa 20 % der Pat. im Verlauf auf. Die Behandlung myasthener Krisen hat zudem gesundheitsökonomische Effekte (Hospitalisierung, Therapie, Rehabilitation). Es ist zu klären, ob sich mit (neuen) klinischen und biologischen Parametern das Risiko für MG-Krisen besser abschätzen lässt und so eine präventive, personalisierte Therapie erzielt werden kann. Ziele sind sowohl die Optimierung des Krisenmanagements als auch das Generieren von Standard Operation Procedures für die Intensivtherapie bei Pat. mit MG.
8. Derzeit ist die Thymektomie ein Therapieverfahren der Klasse-I-Evidenz für die Subgruppe der AChR-Ak-positiven generalisierten MG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren und mit einer Krankheitsdauer von weniger als fünf Jahren. Für weitere Subgruppen (z. B. jünger als 18 Jahre oder älter als 65 Jahre, okulärer Krankheitsauftakt, seronegativer oder LRP4-positiver Ak-Status) muss die Evidenz für bzw. gegen die Thymektomie verbessert werden. Ebenso sollten prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf Thymektomie entwickelt werden.
9. Die Gruppe der Pat. mit (rein) okulärer Myasthenie spricht allenfalls teilweise auf die Standardtherapien an. Diese Pat. sind in der modernen Therapieforschung ebenso zu berücksichtigen wie die LEMS-Pat.
10. CMS stellen auch im Erwachsenenalter eine relevante, wenn auch seltene Differenzialdiagnose zu den autoimmunen (seronegativen) myasthenen Syndromen dar. Die genaue phänotypische und genotypische Charakterisierung sollte systematisch erfolgen, insbesondere auch um sie vor ungerechtfertigter, potenziell gefährdender Therapie zu schützen und neue Therapieoptionen zu entwickeln.
11. Es existieren Studien, die die Frage der sozialen Teilhabe erwachsener Myasthenie-Pat. im Vergleich zu gesunden Personen untersuchen [287,288]. Ähnliche Studien für Kinder und Jugendliche mit MG sind notwendig. Sie sollten folgende Fragen beantworten:
    a) Hat der Schweregrad der MG einen Einfluss auf Teilhabe?
    b) Beeinflusst die leitliniengerechte MG-Therapie die Teilhabe?
12. Die seronegative MG bedarf einer genauen Klärung der Ätiologie (Auto-Ak-Identifizierung), der konsequenten Analyse möglicher prä- und postsynaptischer pathophysiologischer Komponenten und der Ableitung von verbesserter Terminologie und Therapieempfehlungen.

    Zudem stellen sich diese spezifischen Fragen:

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

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

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

4 Informationen zu dieser Leitlinie

4.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordinatoren/Ansprechpartner

Leitlinienkoordinatoren

Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Wiendl, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg, neurologie@uniklinik-freiburg.de, Tel.: +49 761 270-53050, E-Mail: heinz.wiendl@uniklinik-freiburg.de

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Meisel. Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel.: +49 30 450660026, E-Mail: andreas.meisel@charite.de

Prof. Dr. med. Alexander Marx, Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, E-Mail: alexander.marx@med.uni-goettingen.de

Leitliniensekretariat

Editorial Office Leitlinien
DGN Service GmbH
Friedrichstr. 88
10117 Berlin
E-Mail: leitlinien@dgn.org

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatsträger/-trägerinnen	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Dr. med. Angela Abicht	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	28.05.2021 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Andrew Chan, Bern	Schweizer Neurologische Gesellschaft (SNG)	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Khosro Hekmat, Köln	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann, Regensburg	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Alexander Marx, Göttingen	Deutsche Gesellschaft für Pathologie Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e. V.	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt, Essen	Gesellschaft für Neuropädiatrie	20.12.2019 bis 12.11.2024
Dr. hum. biol. Bettina Schubert	Deutsche Myasthenie Gesellschaft	09.01.2022 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Friedrich Zimprich, Wien	Österreichische Gesellschaft für Neurologie	20.12.2019 bis 12.11.2024
Weitere Teilnehmer/Teilnehmerinnen	**Funktion**	**Zeitraum**
Dr. med. Adela Della Marina, Essen	Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert	17.06.2020 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Tim Hagenacker, Essen	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Dr. med. Sarah Hoffmann, Berlin	Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert	20.01.2021 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Sebastian Jander, Düsseldorf	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Berlin	Koordinator, nicht stimmberechtigt	28.03.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Arthur Melms, Tübingen	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Priv.-Doz. Dr. med. Nico Melzer, Münster/Düsseldorf	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber, München	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	17.06.2020 bis 12.11.2024
Priv.-Doz. Dr. med. Marc Pawlitzki, Münster/Düsseldorf	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.01.2021 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Jens-Carsten Rückert, Berlin	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	04.04.2020 bis 12.11.2024

Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold, Bochum	Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Benedikt Schoser, München	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Schreiner, Zürich	Stimmberechtigte Autorin, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Michael Schroeter, Köln	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Jörn-Peter Sieb, Stralsund	Stimmberechtigter Autor, nicht mandatiert	20.12.2019 bis 12.11.2024
Prof. Dr. med. Heinz Wiendl, Münster/Freiburg	Koordinator, nicht stimmberechtigt	28.03.2019 bis 12.11.2024

Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung und Stimmberechtigung von Patienten(vertretern/-vertreterinnen) der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V. erstellt. Frau Dr. hum. biol. Bettina Schubert war vom 09.01.2022 bis 12.11.2024 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

Methodische Begleitung

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

4.2 Methodische Grundlagen

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

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

Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften final verabschiedet.

4.3 Literaturrecherche und kritische Bewertung

Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2–5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 26.04.2022). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.

4.4 Strukturierte Konsensfindung

Die Aktualisierung der Leitlinie im Jahr 2024 erfolgte nach den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. Die Leitliniengruppe blieb im Vergleich zur Ursprungsfassung unverändert. Aufgrund von Interessenkonflikten zogen die beiden Koordinatoren der Leitlinie Herrn Prof. Marx als neutralen Koordinator hinzu. Dabei wurden die Interessenkonflikte berücksichtigt. Als Experten/Expertinnen auf dem jeweiligen Gebiet waren die Mitglieder der Steuerungsgruppe für die Aktualisierung ihrer jeweiligen Bereiche zuständig.

Ihre Arbeit basierte auf einer Literaturrecherche bis zum Stichtag 28. Februar 2024. Anhand dieser verfassten sie Änderungsvorschläge. Dabei wurde über die Empfehlungen nach der modifizierten Delphi-Methode abgestimmt:

Schritt 1: Am 7. März 2024 wurde der Gesamttext der Leitlinie inklusive aller Empfehlungen an alle Autoren/Autorinnen der Leitlinie gesendet, mit der Bitte, diese unter Berücksichtigung von Interessenkonflikten zu kommentieren oder – sofern keine Änderungswünsche bestanden – anonym nur über die geänderten Empfehlungen abzustimmen.

Schritt 2: Die einzelnen Kommentare zu den Empfehlungen und zum Fließtext wurden bis 9. April von Frau Khalil entgegengenommen und dem Autorengremium anonymisiert in einer tabellarischen Übersicht zur Diskussion gestellt.

Schritt 3: Zwar gab es keine Anmerkungen zur tabellarischen Übersicht, doch in der Zeit vom 9. April bis 16. Juni gingen weitere Kommentare bei Frau Khalil ein. Diese wurden eingearbeitet, kenntlich gemacht, anonymisiert und der gesamte Leitlinientext wurde am 16. Juni noch einmal an das Autorengremium zur Prüfung und Kommentierung gesendet.

Schritt 4: Am 16. Juli wurden alle eingehenden Kommentare von Frau Khalil gesammelt, anonymisiert und tabellarisch gegenübergestellt und den federführenden Autoren zur Bewertung vorgelegt. Es ergaben sich keine offenen Diskussionspunkte, sodass das Delphi-Verfahren abgeschlossen werden konnte.

Schritt 5: In der Zeit vom 12. September bis 2. Oktober 2024 wurden die geänderten Empfehlungen in ihrer letztgültigen Fassung sowie auch alle bestehenden Empfehlungen anonymisiert via

SurveyMonkey zur Abstimmung gestellt. Pro Empfehlung gab es die Möglichkeit mit „Ich stimme zu“, „Ich bin dagegen“ zu votieren oder sich ggf. aufgrund von moderaten Interessenkonflikten bei thematisch relevanten Abstimmungen zu enthalten. Änderungsvorschläge konnten zudem per Mail eingereicht werden. Es wurde überprüft, ob sich alle Autoren/Autorinnen, bei denen entsprechende Interessenkonflikte vorlagen, tatsächlich bei der Abstimmung enthalten haben. Im Anschluss waren alle Empfehlungen konsentiert.

4.5 Empfehlungsstärke und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung der Empfehlungsstärke

In Tabelle 4.1 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tab. 4.1: Empfehlungsgraduierung

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

Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 4.2 klassifiziert.

Tabelle 4.2: Feststellung der Konsensstärke

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

5 Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

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

5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden vor Beginn des Schreibprozesses online via AWMF-Interessenportal erhoben. Die Interessen der Leitliniengruppe wurden von Koordinator Herr Prof. Marx auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Seine Interessen und die der Koordinatoren Herr Prof. Meisel und Herr Prof. Wiendl wurden von den COI-Beauftragten der DGN-Steuergruppe Leitlinien bewertet.

Als geringer Interessenkonflikt wurden Vortragshonorare aus der Pharmaindustrie zu einem Thema der Leitlinie, Autorentätigkeit für die Pharmaindustrie zu einem Thema der Leitlinie sowie Drittmittel aus staatlicher Förderung zu einem Produkt angesehen, welches in der Leitlinie behandelt wird. Sie hatten neben Limitierung der Leitungsfunktionen keine weiteren Einschränkung zur Folge.

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

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

Die beiden Koordinatoren Prof. Wiendl und Prof. Meisel haben sich der Abstimmung über die Empfehlungen enthalten und mit Prof. Marx einen 3. Koordinator ohne COI hinzugezogen.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

Empfehlungen und Statements mit Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten (Conflicts of Interest, CoI):

	Empfehlungen, bei denen es zu Enthaltungen kam	Anzahl der Enthaltungen aufgrund von CoI
Kapitel 2.3 Einschätzung der Krankheitsschwere, Krankheitsaktivität sowie Verlaufsbeurteilung		
1	Empfehlung 2.3-1	2
2	Empfehlung 2.3-2	2
Kapitel 2.4 Therapie		
3	Empfehlung 2.4-1	2
Kapitel 2.4.1 Symptomatische Therapie		
4	Empfehlung 2.4-2	2
5	Empfehlung 2.4-3	2

Kapitel 2.4.2.1 Therapie für die milde/moderate MG		
6	Empfehlung 2.4-4	2
7	Empfehlung 2.4-5	2
8	Empfehlung 2.4-6	2
Kapitel 2.4.2.2 Intensivierte Therapie		
9	Empfehlung 2.4-7	13
Kapitel 2.4.2.3 Therapie von krisenhaften Verschlechterungen, Exazerbationen, Krisen		
10	Empfehlung 2.4-8	2
Kapitel 2.4.2.4 Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie		
11	Empfehlung 2.4-9	13
Kapitel 2.4.3.1 Thymektomie		
12	Empfehlung 2.4-10	2
Kapitel 2.4.3.2 Thymektomie bei Thymomverdacht		
13	Empfehlung 2.4-11	2
Kapitel 2.4.6 Therapie der jMG		
14	Empfehlung 2.4-12	13
Kapitel 2.5 Impfungen bei Myasthenia gravis		
15	Empfehlung 2.5-1	2
Kapitel 2.6 Myasthenie in besonderen Situationen		
16	Empfehlung 2.6-1	2
17	Empfehlung 2.6-2	2
Kapitel 2.8 Kongenitale myasthene Syndrome		
18	Empfehlung 2.8-1	2
19	Empfehlung 2.8-2	2
Kapitel 2.9 Diagnostik und Therapie des Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS)		
20	Empfehlung 2.9-1	2
Kapitel 2.10 Versorgungskoordination bei myasthenen Syndromen		
21	Empfehlung 2.10-1	2

6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 12. November 2024 bis zur nächsten Aktualisierung (bis 11. November 2029) gültig. Vorgesehen ist eine regelmäßige Aktualisierung; bei dringendem Änderungsbedarf werden Änderungen bzw. Aktualisierungen gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können per E-Mail an sarah.khalil@ukmuenster.de gesendet werden.
Editorial Office Leitlinien, DGN Service GmbH, leitlinien@dgn.org

7 Verwendete Abkürzungen

AChE-I	Acetylcholinesterase-Hemmer
AChR	Acetylcholinrezeptor
AHSCT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
Ak	Antikörper
AZA	Azathioprin
AMC	Arthrogryposis multiplex congenita
BiPAP	biphasischer positiver Atemwegsdruck
CHAT	Cholinacetyltransferase
CK	Kreatinkinase
CMAP	Compound muscle action potential; Muskelsummenaktionspotenzial
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CMS	kongenitales myasthenes Syndrom
CPAP	kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
CT	Computertomographie
CPOE	chronisch progressive externe Ophthalmoplegie
CSA	Ciclosporin A
CSR	Complete Stable Remission
DAP	Diaminopyridin
DD	Differenzialdiagnose
DELTA-P	Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (Score)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMG	Elektromyographie
FCCMS	Fast Channel Congenital Myasthenic Syndrome
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
EOMG	Early Onset Myasthenia Gravis
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
FDG	^{18}Fluorodoxyglucose
FEES	flexible endoskopische Evaluation der Schluckfunktion

FiO2	inspiratorische Sauerstofffraktion
G-AEP	German appropriate evaluation protocol (= Grundlage für die Beurteilung der Notwendigkeit stationärer Behandlungen)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GCS	Glasgow Koma-Skala
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren
GdB	Grad der Behinderung
GKS	Glukokortikosteroide
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
IA	Immunadsorption
Ig	Immunglobulin
iLEMS	idiopathisches Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom
i.v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline
jMG	juvenile Myasthenia gravis
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LAD	Lymphadenektomie
LEMS	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom
LK-Metastasen	Lymphknoten-Metastasen
LOMG	late-onset Myasthenia gravis
LRP4	Lipoprotein-related protein 4
MAC	Membrane Attack Complex
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL Score	Myasthenia Gravis Activities of Daily Life Score
MGC Score	Myasthenia Gravis Composite Score
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15r Score	Myasthenia Gravis Quality of Life Score (15-Item Version in der revidierten Fassung)
MMT	Manual Muscle Test
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie

MTX	Methotrexat
MuSK	muskelspezifische Kinase
NGS	Next Generation Sequencing
NIV	Nicht invasive Beatmung
oMG	okuläre Myasthenia gravis
paO2	arterieller O2-Partialdruck
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PEEP	Positiver endexspiratorischer Druck
PET	Positronenemissionstomographie
pLEMS	paraneoplatisches Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom
PE	Plasmaaustausch
PORT	postoperative Radiotherapie
QMG	quantitativer Myasthenia Gravis Score
SBS	State Behavioral Scale
SCIG	subkutane Immunglobuline
SCCMS	Slow-Channel-Syndrom
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
TAMG	Thymom-assoziierte MG
TNM	Tumor-node metastasis, Lymphknotenmetastase
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
UAW	unerwünschte Arzneimittel-Wirkung
VC	Vitalkapazität
VGCC	Voltage-gated calcium channel

Literatur

1 Howard, J. F., Jr. *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet. Neurology* **16**, 976-986, doi:10.1016/S1474-4422(17)30369-1 (2017).

2 Vu, T. *et al.* Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, doi:https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100066 (2022).

3 Howard, J. F., Jr. *et al.* Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology* **20**, 526-536, doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9 (2021).

4 Kemp, A. (AstraZeneca 2022).

5 EMA. *Vyvgart. Efgartigimod Alpha*, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart#authorisation-details-section> (2022).

6 Bril, V. *et al.* Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *The Lancet. Neurology* **22**, 383-394, doi:10.1016/S1474-4422(23)00077-7 (2023).

7 Howard, J. F., Jr. *et al.* Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol* **77**, 582-592, doi:10.1001/jamaneurol.2019.5125 (2020).

8 Wolfe, G. I. *et al.* Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *The Lancet. Neurology* **18**, 259-268, doi:10.1016/S1474-4422(18)30392-2 (2019).

9 Wolfe, G. I. *et al.* Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England journal of medicine* **375**, 511-522, doi:10.1056/NEJMoa1602489 (2016).

10 Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O. & McConville, J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology* **10**, 46, doi:10.1186/1471-2377-10-46 (2010).

11 Heldal, A. T., Eide, G. E., Gilhus, N. E. & Romi, F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve* **45**, 815-819, doi:10.1002/mus.23271 (2012).

12 Santos, E. *et al.* Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve* **54**, 413-421, doi:10.1002/mus.25068 (2016).

13 Westerberg, E. & Punga, A. R. Mortality rates and causes of death in Swedish Myasthenia Gravis patients. *Neuromuscular disorders : NMD* **30**, 815-824, doi:10.1016/j.nmd.2020.08.355 (2020).

14 Westerberg, E. & Punga, A. R. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain Behav* **10**, e01819, doi:10.1002/brb3.1819 (2020).

15 Hemminki, K., Li, X. & Sundquist, K. Familial risks for diseases of myoneural junction and muscle in siblings based on hospitalizations and deaths in sweden. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* **9**, 573-579, doi:10.1375/183242706778025062 (2006).

16 Popperud, T. H. *et al.* Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* **21**, 312-317, doi:10.1016/j.ejpn.2016.09.001 (2017).

17 VanderPluym, J. *et al.* Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics* **132**, e939-944, doi:10.1542/peds.2013-0814 (2013).

18 Conti-Fine, B. M., Milani, M. & Kaminski, H. J. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation* **116**, 2843-2854, doi:10.1172/JCI29894 (2006).

19 Tuzun, E. & Christadoss, P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews* **12**, 904-911, doi:10.1016/j.autrev.2013.03.003 (2013).

20 Huijbers, M. G. *et al.* MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, 20783-20788, doi:10.1073/pnas.1313944110 (2013).

21 Higuchi, O., Hamuro, J., Motomura, M. & Yamanashi, Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of neurology* **69**, 418-422, doi:10.1002/ana.22312 (2011).

22 Pevzner, A. *et al.* Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of neurology* **259**, 427-435, doi:10.1007/s00415-011-6194-7 (2012).

23 Zhang, B. *et al.* Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *Plos One* **9**, e91816, doi:10.1371/journal.pone.0091816 (2014).

24 Marino, M. *et al.* Flow Cytofluorimetric Analysis of Anti-LRP4 (LDL Receptor-Related Protein 4) Autoantibodies in Italian Patients with Myasthenia Gravis. *Plos One* **10**, e0135378, doi:10.1371/journal.pone.0135378 (2015).

25 Cordts, I. *et al.* Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *Journal of neurology* **264**, 1193-1203, doi:10.1007/s00415-017-8514-z (2017).

26 Diaz-Manera, J. *et al.* Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nature clinical practice. Neurology* **3**, 405-410, doi:10.1038/ncpneuro0526 (2007).

27 Hoffmann, S. *et al.* Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis. *Acta neuropathologica* **139**, 1119-1122, doi:10.1007/s00401-020-02147-5 (2020).

28 Hohlfeld, R. & Wekerle, H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* **201-202**, 21-27, doi:10.1016/j.jneuroim.2008.05.020 (2008).

29 Chuang, W. Y. *et al.* Late-onset myasthenia gravis - CTLA4(low) genotype association and low-for-age thymic output of naive T cells. *Journal of autoimmunity* **52**, 122-129, doi:10.1016/j.jaut.2013.12.006 (2014).

30 Marx, A. *et al.* The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmunity reviews* **12**, 875-884, doi:10.1016/j.autrev.2013.03.007 (2013).

31 Szczudlik, P. *et al.* Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta neurologica Scandinavica* **130**, 229-233, doi:10.1111/ane.12271 (2014).

32 Fan, L. *et al.* Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. *Neurol Res* **41**, 45-51, doi:10.1080/01616412.2018.1525121 (2019).

33 Saka, E. *et al.* Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* **65**, 782-783; author reply 782-783, doi:10.1212/wnl.65.5.782 (2005).

34 Aoki, S. *et al.* Anti-LRP4 Antibody-associated Myasthenia Gravis with a Rare Complication of Thymoma Successfully Treated by Thymectomy. *Internal medicine* **59**, 1219-1222, doi:10.2169/internalmedicine.3828-19 (2020).

35 Travis, W. D., Brambilla, E., Müller-Hermelink, H. K. & Harris, C. C. in *World Health Organization Classification of Tumors* (ed World Health Organization) (IARC Press, Lyon, 2015).

36 Muller-Hermelink, H. K. & Marx, A. Towards a histogenetic classification of thymic epithelial tumours? *Histopathology* **36**, 466-469 (2000).

37 Benatar, M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disord* **16**, 459-467, doi:10.1016/j.nmd.2006.05.006 (2006).

38 Oh, S. J., Jeong, D., Lee, I. & Alsharabati, M. Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve* **59**, 544-548, doi:10.1002/mus.26390 (2019).

39 Punga, A. R., Maddison, P., Heckmann, J. M., Guptill, J. T. & Evoli, A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *The Lancet. Neurology* **21**, 176-188, doi:10.1016/S1474-4422(21)00297-0 (2022).

40 Berrih-Aknin, S., Frenkian-Cuvelier, M. & Eymard, B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity* **48-49**, 143-148, doi:10.1016/j.jaut.2014.01.003 (2014).

41 Grob, D., Brunner, N., Namba, T. & Pagala, M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **37**, 141-149, doi:10.1002/mus.20950 (2008).

42 Hansen, J. S. *et al.* Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve* **53**, 73-77, doi:10.1002/mus.24697 (2016).

43 Neumann, B. *et al.* Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* **94**, e299-e313, doi:10.1212/WNL.0000000000008688 (2020).

44 Andersen, J. B., Gilhus, N. E. & Sanders, D. B. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **54**, 1041-1049, doi:10.1002/mus.25205 (2016).

45 Beekman, R., Kuks, J. B. & Oosterhuis, H. J. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* **244**, 112-118 (1997).

46 Cortes-Vicente, E. *et al.* Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Ann Clin Transl Neurol* **9**, 122-131, doi:10.1002/acn3.51492 (2022).

47 Schneider-Gold, C., Hagenacker, T., Melzer, N. & Ruck, T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Therapeutic advances in neurological disorders* **12**, 1756286419832242, doi:10.1177/1756286419832242 (2019).

48 Stetefeld, H. R. & Schroeter, M. [Myasthenic Crisis]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **86**, 301-307, doi:10.1055/a-0599-0811 (2018).

49 Jaretzki, A., 3rd *et al.* Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* **55**, 16-23 (2000).

50 Barohn, R. J. *et al.* Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* **841**, 769-772, doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x (1998).

51 Katzberg, H. D., Barnett, C., Merkies, I. S. & Bril, V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve* **49**, 661-665, doi:10.1002/mus.23988 (2014).

52 Wolfe, G. I. *et al.* Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* **52**, 1487-1489, doi:10.1212/wnl.52.7.1487 (1999).

53 Muppidi, S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1274**, 114-119, doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06817.x (2012).

54 Burns, T. M. *et al.* International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* **54**, 1015-1022, doi:10.1002/mus.25198 (2016).

55 Burns, T. M., Conaway, M. R., Cutter, G. R., Sanders, D. B. & Muscle Study, G. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve* **38**, 1553-1562, doi:10.1002/mus.21185 (2008).

56 Burns, T. M., Conaway, M., Sanders, D. B., Composite, M. G. & Group, M.-Q. S. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* **74**, 1434-1440, doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e (2010).

57 Rath, J. *et al.* Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *Journal of neurology* **267**, 1004-1011, doi:10.1007/s00415-019-09667-5 (2020).

58 EMA. *Soliris*, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>(2019).

59 Schroeter, M. *et al.* A Sum Score to Define Therapy-Refractory Myasthenia Gravis: A German Consensus. *J Cent Nerv Syst Dis* **13**, 1179573521989151, doi:10.1177/1179573521989151 (2021).

60 DMG. *Qualitätshandbuch für Myasthene Syndrome*, <https://myasthenie-qualitaetshandbuch.de/>(2024).

61 Evoli, A. *et al.* Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscular disorders : NMD* **8**, 561-567, doi:10.1016/s0960-8966(98)00077-7 (1998).

62 Ashraf, V. V., Taly, A. B., Veerendrakumar, M. & Rao, S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta neurologica Scandinavica* **114**, 119-123, doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00646.x (2006).

63 Chiang, L. M., Darras, B. T. & Kang, P. B. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **39**, 423-431, doi:10.1002/mus.21195 (2009).

64 Skeie, G. O. *et al.* Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **17**, 893-902, doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x (2010).

65 Kerty, E., Elsais, A., Argov, Z., Evoli, A. & Gilhus, N. E. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **21**, 687-693, doi:10.1111/ene.12359 (2014).

66 Mehndiratta, M. M., Pandey, S. & Kuntzer, T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006986, doi:10.1002/14651858.CD006986.pub2 (2011).

67 Sanders, D. B. *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* **87**, 419-425, doi:10.1212/WNL.0000000000002790 (2016).

68 Tomschik, M. *et al.* Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology* **95**, e1426-e1436, doi:10.1212/WNL.0000000000010209 (2020).

69 Sieb, J. P. & Kohler, W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial. *Clinical neurology and neurosurgery* **112**, 781-784, doi:10.1016/j.clineuro.2010.06.018 (2010).

70 Urban, P. P., Jacobi, C. & Jander, S. Therapiestandards und individualisierte Therapie bei der Myasthenia gravis. *Aktuel Neurol* **45**, 253-262, doi:Für die Myasthenia gravis stehen eine Reihe gut etablierter Therapiestandards zur Verfügung, die sowohl die symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern als auch eine breite Palette immunologisch-basierter Therapien umfassen. Hiermit lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten ein gutes Therapieergebnis mit weitgehender Beschwerderemission erzielen. Für die optimale individualisierte Therapie bietet die Behandlung in spezialisierten Myastheniezentren mit der Integration ambulanter und stationärer Infrastruktur und breiter interdisziplinärer Kompetenz entscheidende Vorteile. (2018).

71 Henze, T. *et al.* Immunotherapy for Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Part 2: Intravenous Immunoglobulins and Apheresis Techniques. *Aktuel Neurol* **37**, 518-523, doi:DOI 10.1055/s-0030-1265985 (2010 b).

72 Lipka, A. F. *et al.* Ephedrine treatment for autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD* **27**, 259-265, doi:10.1016/j.nmd.2016.11.009 (2017).

73 Anlar, B., Varli, K., Ozdirim, E. & Ertan, M. 3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* **11**, 458-461 (1996).

74 Evoli, A., Alboini, P. E., Damato, V. & Iorio, R. 3,4-Diaminopyridine may improve myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Neurology* **86**, 1070-1071, doi:10.1212/WNL.0000000000002466 (2016).

75 Sommer, N. *et al.* Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **62**, 156-162 (1997).

76 Mee, J. *et al.* Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* **23**, 251-255, doi:10.1097/00041327-200312000-00002 (2003).

77 Kupersmith, M. J. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *Journal of neurology* **256**, 1314-1320, doi:10.1007/s00415-009-5120-8 (2009).

78 Hohlfeld, R., Toyka, K. V., Besinger, U. A., Gerhold, B. & Heininger, K. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Annals of neurology* **17**, 238-242, doi:10.1002/ana.410170304 (1985).

79 Witte, A. S., Cornblath, D. R., Parry, G. J., Lisak, R. P. & Schatz, N. J. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Annals of neurology* **15**, 602-605, doi:10.1002/ana.410150615 (1984).

80 Tindall, R. S., Phillips, J. T., Rollins, J. A., Wells, L. & Hall, K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **681**, 539-551 (1993).

81 Heckmann, J. M., Rawoot, A., Bateman, K., Renison, R. & Badri, M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC neurology* **11**, 97, doi:10.1186/1471-2377-11-97 (2011).

82 Hehir, M. K. *et al.* MYCOPHENOLATE MOFETIL IN AChR-ANTIBODY-POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS: OUTCOMES IN 102 PATIENTS. *Muscle Nerve* **41**, 593-598, doi:Doi 10.1002/Mus.21640 (2010).

83 Muscle Study, G. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* **71**, 394-399, doi:10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f (2008).

84 Yoshikawa, H., Kiuchi, T., Saida, T. & Takamori, M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **82**, 970-977, doi:10.1136/jnnp-2011-300148 (2011).

85 Pascuzzi, R. M., Coslett, H. B. & Johns, T. R. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Annals of neurology* **15**, 291-298, doi:10.1002/ana.410150316 (1984).

86 Schneider-Gold, C., Gajdos, P., Toyka, K. V. & Hohlfeld, R. R. Corticosteroids for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002828, doi:10.1002/14651858.CD002828.pub2 (2005).

87 Mantegazza, R., Antozzi, C., Peluchetti, D., Sghirlanzoni, A. & Cornelio, F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *Journal of neurology* **235**, 449-453 (1988).

88 Bromberg, M. B., Wald, J. J., Forshew, D. A., Feldman, E. L. & Albers, J. W. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences* **150**, 59-62 (1997).

89 Hart, I. K., Sathasivam, S. & Sharshar, T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD005224, doi:10.1002/14651858.CD005224.pub2 (2007).

90 Mertens, H. G., Balzereit, F. & Leipert, M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *European neurology* **2**, 321-339 (1969).

91 Slesak, G., Melms, A. & Gerneth, F. e. a. in *Myasthenia Gravis and Related Diseases: Disorders of the Neuromuscular Junction* (ed D.P. Richman) 777–780 (Ann.N.Y. Acad. Sci., 1998).

92 Evoli, A., Batocchi, A. P., Minisci, C., Di Schino, C. & Tonali, P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* **48**, 1442-1448 (2000).

93 Michels, M. *et al.* Myasthenia gravis: discontinuation of long-term azathioprine. *Annals of neurology* **24**, 798, doi:10.1002/ana.410240619 (1988).

94 Hohlfeld, R., Michels, M., Heininger, K., Besinger, U. & Toyka, K. V. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* **38**, 258-261 (1988).

95 Gisbert, J. P. *et al.* Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Digestive diseases and sciences* **52**, 1262-1269, doi:10.1007/s10620-006-9119-z (2007).

96 Wee, J. S., Marinaki, A. & Smith, C. H. Life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thiopurine methyltransferase activity. *BMJ* **342**, d1417, doi:10.1136/bmj.d1417 (2011).

97 Ciafaloni, E., Nikhar, N. K., Massey, J. M. & Sanders, D. B. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* **55**, 448-450, doi:10.1212/wnl.55.3.448 (2000).
98 Pasnoor, M. *et al.* A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* **87**, 57-64, doi:10.1212/WNL.0000000000002795 (2016).
99 Sanders, D. B. *et al.* An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* **71**, 400-406, doi:10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc (2008).
100 Nagane, Y., Utsugisawa, K., Obara, D., Kondoh, R. & Terayama, Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. *European neurology* **53**, 146-150, doi:10.1159/000085833 (2005).
101 Tada, M. *et al.* Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences* **247**, 17-20, doi:10.1016/j.jns.2006.03.010 (2006).
102 Evoli, A., Di Schino, C., Marsili, F. & Punzi, C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* **25**, 111-114 (2002).
103 Konishi, T., Yoshiyama, Y., Takamori, M. & Saida, T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **76**, 448-450, doi:10.1136/jnnp.2004.042176 (2005).
104 Nagaishi, A., Yukitake, M. & Kuroda, Y. Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus. *Internal medicine* **47**, 731-736 (2008).
105 Minami, N. *et al.* Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences* **300**, 59-62, doi:10.1016/j.jns.2010.09.033 (2011).
106 Liu, C. *et al.* Tacrolimus Improves Symptoms of Children With Myasthenia Gravis Refractory to Prednisone. *Pediatr Neurol* **77**, 42-47, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.014 (2017).
107 Ponseti, J. M. *et al.* Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* **64**, 1641-1643, doi:10.1212/01.WNL.0000160392.32894.6D (2005).
108 Ponseti, J. M. *et al.* Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1132**, 254-263, doi:10.1196/annals.1405.000 (2008).
109 Zhou, L. *et al.* Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Therapeutic advances in neurological disorders* **10**, 315-325, doi:10.1177/1756285617721092 (2017).
110 (G-BA), G. B. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, Aktualisierung*, <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3031/2017-07-20_AM-RL-VI_Mycophenolat-Mofetil_BAnz.pdf> (
111 Diaz-Manera, J. *et al.* Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* **78**, 189-193, doi:10.1212/WNL.0b013e3182407982 (2012).
112 Illa, I. *et al.* Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* **201-202**, 90-94, doi:10.1016/j.jneuroim.2008.04.039 (2008).
113 Beecher, G., Anderson, D. & Siddiqi, Z. A. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve* **58**, 452-455, doi:10.1002/mus.26156 (2018).
114 *BeatMG: Phase II Trial of Rituximab In Myasthenia Gravis. NCT02110706* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02110706> (
115 Nowak, R. J. *et al.* Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*, doi:10.1212/WNL.0000000000013121 (2021).
116 Dalakas, M. C. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews* **12**, 936-941, doi:10.1016/j.autrev.2013.03.006 (2013).

117 Howard, J. F., Jr. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **48**, 76-84, doi:10.1002/mus.23839 (2013).
118 Muppidi, S. *et al.* Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **60**, 14-24, doi:10.1002/mus.26447 (2019).
119 Nelke, C. *et al.* Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, doi:10.1136/jnnp-2021-328665 (2022).
120 Howard, J. F., Jr. *et al.* Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses. *Ann Clin Transl Neurol* **8**, 1398-1407, doi:10.1002/acn3.51376 (2021).
121 McNamara, L. A. *et al.* High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **66**, 734-737, doi:10.15585/mmwr.mm6627e1 (2017).
122 Niitsuma-Sugaya, I. *et al.* Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Lancet Infect Dis* **21**, 741, doi:10.1016/S1473-3099(20)30930-0 (2021).
123 *An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03669588> (
124 argenx. *IV Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, PK, PD and Immunogenicity of ARGX-113 in Healthy Volunteers. NCT03457649*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03457649> (
125 argenx. *A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness.*

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02965573, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02965573> (
126 Bril, V. *et al.* Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology* **96**, e853-e865, doi:10.1212/WNL.0000000000011108 (2021).
127 De Feo, L. G., Schottlender, J., Martelli, N. A. & Molfino, N. A. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **26**, 31-36, doi:10.1002/mus.10133 (2002).
128 Buzzard, K. A., Meyer, N. J., Hardy, T. A., Riminton, D. S. & Reddel, S. W. Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **52**, 204-210, doi:10.1002/mus.24536 (2015).
129 Drachman, D. B., Adams, R. N., Hu, R., Jones, R. J. & Brodsky, R. A. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1132**, 305-314, doi:10.1196/annals.1405.033 (2008).
130 Lin, P. T., Martin, B. A., Weinacker, A. B. & So, Y. T. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* **33**, 433-435, doi:10.1002/mus.20411 (2006).
131 Bryant, A. *et al.* Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol* **73**, 652-658, doi:10.1001/jamaneurol.2016.0113 (2016).
132 Hakansson, I. *et al.* Successful autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory myasthenia gravis - a case report. *Neuromuscul Disord* **27**, 90-93, doi:10.1016/j.nmd.2016.09.020 (2017).
133 Granit, V. *et al.* Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *The Lancet. Neurology* **22**, 578-590, doi:10.1016/S1474-4422(23)00194-1 (2023).

134 Haghikia, A. *et al.* Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis. *The Lancet. Neurology* **22**, 1104-1105, doi:10.1016/S1474-4422(23)00375-7 (2023).

135 Jain, M. D., Smith, M. & Shah, N. N. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood* **141**, 2430-2442, doi:10.1182/blood.2022017414 (2023).

136 Schneider-Gold, C., Reinacher-Schick, A., Ellrichmann, G. & Gold, R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord* **10**, 339-341, doi:10.1177/1756285617721093 (2017).

137 Kohler, S. *et al.* Bortezomib in antibody-mediated autoimmune diseases (TAVAB): study protocol for a unicentric, non-randomised, non-placebo controlled trial. *BMJ Open* **9**, e024523, doi:10.1136/bmjopen-2018-024523 (2019).

138 Toyka, K. V. & Müllges, W. in *Neuro Critical Care* (ed Hacke W et al.) 807–815 (1994).

139 Schroeter, M. & Thayssen, G. K., J. Myasthenie – Exazerbation und Krise. *Aktuel Neurol* **45**, 271-277, doi:10.1055/s-0043-118475 (2018).

140 Gajdos, P., Chevret, S. & Toyka, K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002277, doi:10.1002/14651858.CD002277.pub3 (2008).

141 Barth, D., Nabavi Nouri, M., Ng, E., Nwe, P. & Bril, V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* **76**, 2017-2023, doi:10.1212/WNL.0b013e31821e5505 (2011).

142 Imbach, P. *et al.* High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* **1**, 1228-1231 (1981).

143 Bain, P. G. *et al.* Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **47**, 678-683 (1996).

144 Gajdos, P. *et al.* Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Archives of neurology* **62**, 1689-1693, doi:10.1001/archneur.62.11.1689 (2005).

145 Zinman, L., Ng, E. & Bril, V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* **68**, 837-841, doi:10.1212/01.wnl.0000256698.69121.45 (2007).

146 Stangel, M. & Gold, R. [Administration of intravenous immunoglobulins in neurology. An evidence-based consensus: update 2010]. *Der Nervenarzt* **82**, 415-416, 418, 420 passim, doi:10.1007/s00115-010-3059-8 (2011).

147 Eienbroker, C. *et al.* Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve* **50**, 999-1004, doi:10.1002/mus.24259 (2014).

148 Howard, J. F., Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* **51**, S30-36 (1998).

149 Achiron, A., Barak, Y., Miron, S. & Sarova-Pinhas, I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **23**, 551-555 (2000).

150 Karelis, G. *et al.* A Phase 3 Multicenter, Prospective, Open-Label Efficacy and Safety Study of Immune Globulin (Human) 10% Caprylate/Chromatography Purified in Patients with Myasthenia Gravis Exacerbations. *European neurology* **81**, 223-230, doi:10.1159/000502818 (2019).

151 Newsom-Davis, J. *et al.* [Plasmapheresis for myasthenia gravis]. *The New England journal of medicine* **298**, 456-457 (1978).

152 Heininger, K., Hendricks, M. & Toyka, K. V. Myasthenia-Gravis - a New Semiselective Procedure to Remove Acetylcholine-Receptor-Autoantibodies from Plasma. *Plasma Ther Transfus* **6**, 771-775 (1985).

153 Gajdos, P., Chevret, S. & Toyka, K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002275, doi:10.1002/14651858.CD002275 (2002).

154 Yeh, J. H. & Chiu, H. C. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Journal of neurology* **247**, 510-513 (2000).

155 Zeitler, H. *et al.* Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Organs* **30**, 597-605, doi:10.1111/j.1525-1594.2006.00268.x (2006).

156 Kohler, W., Bucka, C. & Klingel, R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *Journal of clinical apheresis* **26**, 347-355, doi:10.1002/jca.20317 (2011).

157 Grob, D. *et al.* Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* **45**, 338-344 (1995).

158 McConville, J. *et al.* Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Annals of neurology* **55**, 580-584, doi:10.1002/ana.20061 (2004).

159 Evoli, A. *et al.* Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1132**, 76-83, doi:10.1196/annals.1405.012 (2008).

160 Punga, A. R., Flink, R., Askmark, H. & Stalberg, E. V. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* **34**, 111-115, doi:10.1002/mus.20515 (2006).

161 Topakian, R. *et al.* High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *Journal of neurology* **266**, 699-706, doi:10.1007/s00415-019-09191-6 (2019).

162 Lauriola, L. *et al.* Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* **64**, 536-538, doi:10.1212/01.WNL.0000150587.71497.B6 (2005).

163 Leite, M. I. *et al.* Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of neurology* **57**, 444-448, doi:10.1002/ana.20386 (2005).

164 Lee, I. *et al.* Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial. *Neurology* **95**, e755-e766, doi:10.1212/WNL.0000000000010031 (2020).

165 Tomulescu, V. *et al.* Ten-year results of thoracoscopic unilateral extended thymectomy performed in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Surg* **254**, 761-765; discussion 765-766, doi:10.1097/SLA.0b013e31823686f6 (2011).

166 Zielinski, M. *et al.* Technique of the transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic maximal thymectomy. *J Minim Access Surg* **3**, 168-172, doi:10.4103/0972-9941.38911 (2007).

167 Ismail, M., Swierzy, M. & Ruckert, J. C. State of the art of robotic thymectomy. *World J Surg* **37**, 2740-2746, doi:10.1007/s00268-013-2250-z (2013).

168 Marulli, G. *et al.* Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* **145**, 730-735; discussion 735-736, doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.031 (2013).

169 Gung, Y., Zhang, H., Li, S. & Wang, Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg* **9**, 285-294, doi:10.1111/ases.12300 (2016).

170 Brenna, G. *et al.* A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis. *Neurology* **89**, 189-195, doi:10.1212/WNL.0000000000004082 (2017).

171 Tsuchida, M. *et al.* Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* **67**, 1563-1567, doi:10.1016/s0003-4975(99)00167-8 (1999).

172 Li, F. *et al.* Results of Robotic Thymectomy Performed in Myasthenia Gravis Patients Older Than 60 Years at Onset. *Ann Thorac Surg* **108**, 912-919, doi:10.1016/j.athoracsur.2019.02.016 (2019).

173 Zhu, K. *et al.* Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* **38**, 1753-1760, doi:10.1007/s10072-017-3058-7 (2017).

174 Li, F. *et al.* Robotic-Extended Rethymectomy for Refractory Myasthenia Gravis: A Case Series. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **32**, 593-602, doi:10.1053/j.semtcvs.2019.10.016 (2020).

175 Clifford, K. M. *et al.* Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **59**, 404-410, doi:10.1002/mus.26404 (2019).

176 Li, F. *et al.* Thymectomy in ocular myasthenia gravis before generalization results in a higher remission rate. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **57**, 478-487, doi:10.1093/ejcts/ezz275 (2020).

177 Jaretzki, A., 3rd *et al.* Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* **70**, 327-334, doi:10.1016/s0003-4975(00)01595-2 (2000).

178 Marx, A. *et al.* ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* **9**, 596-611, doi:10.1097/JTO.0000000000000154 (2014).

179 Marx, A. & Muller-Hermelink, H. K. From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. The Second Conference on Biological and Clinical Aspects of Thymic Epithelial Tumors and related recent developments. *Pathology, research and practice* **195**, 515-533 (1999).

180 Okumura, M. *et al.* The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* **94**, 624-632 (2002).

181 Markowiak, T., Hofmann, H. S. & Ried, M. Classification and staging of thymoma. *J Thorac Dis* **12**, 7607-7612, doi:10.21037/jtd-2019-thym-01 (2020).

182 Ried, M. *et al.* State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **49**, 1545-1552, doi:10.1093/ejcts/ezv426 (2016).

183 Ruffini, E. *et al.* The European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) thymic database. *J Thorac Dis* **10**, S3516-S3520, doi:10.21037/jtd.2018.05.09 (2018).

184 Markowiak, T., Hofmann, H. S. & Ried, M. [Extended Resection of Locally Advanced Thymic Tumours in Stage III]. *Zentralblatt fur Chirurgie*, doi:10.1055/a-1192-6961 (2020).

185 Moser, B. *et al.* Surgical therapy of thymic tumours with pleural involvement: an ESTS Thymic Working Group Project. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **52**, 346-355, doi:10.1093/ejcts/ezx090 (2017).

186 Hwang, Y. *et al.* Lymph Node Dissection in Thymic Malignancies: Implication of the ITMIG Lymph Node Map, TNM Stage Classification, and Recommendations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* **11**, 108-114, doi:10.1016/j.jtho.2015.09.001 (2016).

187 Kurup, A. & Loehrer, P. J., Sr. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clinical lung cancer* **6**, 28-32, doi:10.3816/CLC.2004.n.018 (2004).

188 Loehrer, P. J., Sr. *et al.* Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **22**, 293-299, doi:10.1200/JCO.2004.02.047 (2004).

189 Gilhus, N. E. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* **375**, 2570-2581, doi:10.1056/NEJMra1602678 (2016).

190 Park, K. A. & Oh, S. Y. Treatment for diplopia in patients with myasthenia gravis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **251**, 895-901, doi:10.1007/s00417-012-2227-x (2013).

191 Gilhus, N. E. Physical training and exercise in myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD* **31**, 169-173, doi:10.1016/j.nmd.2020.12.004 (2021).

192 Munot, P., Robb, S. A., Niks, E. H., Palace, J. & group, E. w. s. 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscular disorders : NMD* **30**, 254-264, doi:10.1016/j.nmd.2020.02.001 (2020).
193 Ashfaq, A., Bernes, S. M., Weidler, E. M. & Notrica, D. M. Outcomes of thoracoscopic thymectomy in patients with juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg* **51**, 1078-1083, doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.12.016 (2016).
194 Della Marina, A. *et al.* Outcome after Robotic-Assisted Thymectomy in Children and Adolescents with Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Juvenile Myasthenia Gravis. *Neuropediatrics* **48**, 315-322, doi:10.1055/s-0037-1603775 (2017).
195 Kim, A. G., Upah, S. A., Brandsema, J. F., Yum, S. W. & Blinman, T. A. Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Pediatric surgery international* **35**, 603-610, doi:10.1007/s00383-019-04441-0 (2019).
196 Ng, W. C. & Hartley, L. Effectiveness of thymectomy in juvenile myasthenia gravis and clinical characteristics associated with better outcomes. *Neuromuscular disorders : NMD* **31**, 1113-1123, doi:10.1016/j.nmd.2021.09.013 (2021).
197 Wang, H. *et al.* The effect of steroid treatment and thymectomy on bone age and height development in juvenile myasthenia gravis. *Neurol Sci* **34**, 2173-2180, doi:10.1007/s10072-013-1443-4 (2013).
198 Molimard, A. *et al.* Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis: The French Experience. *Neurology*, doi:10.1212/WNL.0000000000200288 (2022).
199 Barraud, C. *et al.* Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve* **57**, 603-609, doi:10.1002/mus.25965 (2018).
200 Zingariello, C. D., Elder, M. E. & Kang, P. B. Rituximab as Adjunct Maintenance Therapy for Refractory Juvenile Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol* **111**, 40-43, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.002 (2020).
201 *A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759366> (
202 Wagner, N. *et al.* in *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* Vol. 62. 494-515 (2019).
203 BAG. (2020).
204 Barwick Eidex, R. & Yellow Fever Vaccine Safety Working, G. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* **364**, 936, doi:10.1016/S0140-6736(04)17017-7 (2004).
205 Seligman, S. J. Yellow fever virus vaccine-associated deaths in young women. *Emerg Infect Dis* **17**, 1891-1893, doi:10.3201/eid1710.101789 (2011).
206 Muppidi, S. *et al.* COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *The Lancet. Neurology* **19**, 970-971, doi:10.1016/S1474-4422(20)30413-0 (2020).
207 Avouac, J. *et al.* COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* **3**, e419-e426, doi:10.1016/S2665-9913(21)00059-X (2021).
208 Klehmet, J. & Ohlraun, S. M., A. . Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Aktuel Neurol* **41**, 447-453, doi:10.1055/s-0034-1387786 (2014).
209 Braga, A. C., Pinto, C., Santos, E. & Braga, J. Myasthenia gravis in pregnancy: Experience of a portuguese center. *Muscle Nerve* **54**, 715-720, doi:10.1002/mus.25095 (2016).
210 Ducci, R. D., Lorenzoni, P. J., Kay, C. S., Werneck, L. C. & Scola, R. H. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscul Disord* **27**, 352-357, doi:10.1016/j.nmd.2017.01.021 (2017).
211 Norwood, F. *et al.* Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **85**, 538-543, doi:10.1136/jnnp-2013-305572 (2014).

212 Djelmis, J., Sostarko, M., Mayer, D. & Ivanisevic, M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **104**, 21-25, doi:10.1016/s0301-2115(02)00051-9 (2002).
213 Gveric-Ahmetasevic, S., Colic, A., Elvedji-Gasparovic, V., Gveric, T. & Vukelic, V. Can neonatal myasthenia gravis be predicted? *J Perinat Med* **36**, 503-506, doi:10.1515/JPM.2008.070 (2008).
214 Akbari, M., Shah, S., Velayos, F. S., Mahadevan, U. & Cheifetz, A. S. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **19**, 15-22, doi:10.1002/ibd.22948 (2013).
215 Levy, R. A., de Jesus, G. R., de Jesus, N. R. & Klumb, E. M. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev* **15**, 955-963, doi:10.1016/j.autrev.2016.07.014 (2016).
216 Evoli, A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol* **23**, 536-540, doi:10.1097/WCO.0b013e32833c32af (2010).
217 Klehmet, J., Dudenhausen, J. & Meisel, A. [Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy]. *Nervenarzt* **81**, 956-962, doi:10.1007/s00115-010-2995-7 (2010).
218 Gilhus, N. E. & Hong, Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur J Neurol* **25**, 1402-1409, doi:10.1111/ene.13788 (2018).
219 Batocchi, A. P. *et al.* Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* **52**, 447-452 (1999).
220 Blichfeldt-Lauridsen, L. & Hansen, B. D. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* **56**, 17-22, doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02558.x (2012).
221 Sungur, Z. & Senturk, M. Anaesthesia for thymectomy in adult and juvenile myasthenic patients. *Curr Opin Anaesthesiol* **29**, 14-19, doi:10.1097/ACO.0000000000000272 (2016).
222 Jamal, B. T. & Herb, K. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: prevention, recognition, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107**, 612-615, doi:10.1016/j.tripleo.2009.01.015 (2009).
223 Yellott, E., Badeaux, J., Martin, J. & Schiavo, J. H. Effectiveness of sugammadex versus neostigmine on restoration of neuromuscular function in surgical patients with myasthenia gravis undergoing rocuronium-induced neuromuscular blockade: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep* **16**, 1922-1928, doi:10.11124/JBISRIR-2017-003624 (2018).
224 Liu, C. N. & Somps, C. J. Telithromycin blocks neuromuscular transmission and inhibits nAChR currents in vitro. *Toxicol Lett* **194**, 66-69, doi:10.1016/j.toxlet.2010.02.005 (2010).
225 Perrot, X. *et al.* Myasthenia gravis exacerbation or unmasking associated with telithromycin treatment. *Neurology* **67**, 2256-2258, doi:10.1212/01.wnl.0000247741.72466.8c (2006).
226 Jennett, A. M., Bali, D., Jasti, P., Shah, B. & Browning, L. A. Telithromycin and myasthenic crisis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **43**, 1621-1622, doi:10.1086/509646 (2006).
227 Absher, J. R. & Bale, J. F., Jr. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *The Journal of pediatrics* **119**, 155-156, doi:10.1016/s0022-3476(05)81058-3 (1991).
228 May, E. F. & Calvert, P. C. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *Annals of neurology* **28**, 577-579, doi:10.1002/ana.410280417 (1990).
229 Jones, S. C., Sorbello, A. & Boucher, R. M. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf* **34**, 839-847, doi:10.2165/11593110-000000000-00000 (2011).
230 Sieb, J. P. Fluoroquinolone antibiotics block neuromuscular transmission. *Neurology* **50**, 804-807, doi:10.1212/wnl.50.3.804 (1998).

231 de Canecaude, C., Gazagne, C., Paraire, M. & Durrieu, G. Tobramycine eye drops and ocular myasthenia gravis reactivation: A case report. *Therapie*, doi:10.1016/j.therap.2020.02.016 (2020).
232 Pichler, M. *et al.* Block of P/Q-type calcium channels by therapeutic concentrations of aminoglycoside antibiotics. *Biochemistry* **35**, 14659-14664, doi:10.1021/bi961657t (1996).
233 Sieb, J. P., Milone, M. & Engel, A. G. Effects of the quinoline derivatives quinine, quinidine, and chloroquine on neuromuscular transmission. *Brain research* **712**, 179-189, doi:10.1016/0006-8993(95)01349-0 (1996).
234 Timmermans, G., Depierreux, F., Wang, F., Hansen, I. & Maquet, P. Cosmetic Injection of Botulinum Toxin Unmasking Subclinical Myasthenia Gravis: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Neurol* **11**, 244-251, doi:10.1159/000502350 (2019).
235 Lau, K. H., Kumar, A., Yang, I. H. & Nowak, R. J. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* **54**, 157-161, doi:10.1002/mus.25141 (2016).
236 Cooper, D. S., Meriggioli, M. N., Bonomi, P. D. & Malik, R. Severe Exacerbation of Myasthenia Gravis Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *J Neuromuscul Dis* **4**, 169-173, doi:10.3233/JND-170219 (2017).
237 Makarious, D., Horwood, K. & Coward, J. I. G. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* **82**, 128-136, doi:10.1016/j.ejca.2017.05.041 (2017).
238 Loochtan, A. I., Nickolich, M. S. & Hobson-Webb, L. D. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve* **52**, 307-308, doi:10.1002/mus.24648 (2015).
239 Werner, J. M. *et al.* Successful Treatment of Myasthenia Gravis Following PD-1/CTLA-4 Combination Checkpoint Blockade in a Patient With Metastatic Melanoma. *Front Oncol* **9**, 84, doi:10.3389/fonc.2019.00084 (2019).
240 Poulas, K., Koutsouraki, E., Kordas, G., Kokla, A. & Tzartos, S. J. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol* **250**, 94-98, doi:10.1016/j.jneuroim.2012.05.011 (2012).
241 Komal Kumar, R. N. *et al.* Effect of D-penicillamine on neuromuscular junction in patients with Wilson disease. *Neurology* **63**, 935-936, doi:10.1212/01.wnl.0000137021.90567.37 (2004).
242 Dudel, J., Birnberger, K. L., Toyka, K. V., Schlegel, C. & Besinger, U. Effects of myasthenic immunoglobulins and of prednisolone on spontaneous miniature end-plate potentials in mouse diaphragms. *Experimental neurology* **66**, 365-380 (1979).
243 Matell, G. *et al.* Calcium channel and beta-receptor antagonists and agonists in MG. *Annals of the New York Academy of Sciences* **841**, 785-788, doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb11019.x (1998).
244 Gras-Champel, V., Batteux, B., Masmoudi, K. & Liabeuf, S. Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Muscle Nerve* **60**, 382-386, doi:10.1002/mus.26637 (2019).
245 Frank, J. H., Cooper, G. W., Black, W. C. & Phillips, L. H., 2nd. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurology* **37**, 1400-1402, doi:10.1212/wnl.37.8.1400 (1987).
246 Rath, J. *et al.* Iodinated contrast agents in patients with myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *Journal of neurology* **264**, 1209-1217, doi:10.1007/s00415-017-8518-8 (2017).
247 Della Marina, A. *et al.* Long Term Follow-Up on Pediatric Cases With Congenital Myasthenic Syndromes-A Retrospective Single Centre Cohort Study. *Front Hum Neurosci* **14**, 560860, doi:10.3389/fnhum.2020.560860 (2020).
248 Durmus, H. *et al.* Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. *Neuromuscular disorders : NMD* **28**, 315-322, doi:10.1016/j.nmd.2017.11.013 (2018).

249 Engel, A. G. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Current neurology and neuroscience reports* **18**, 46, doi:10.1007/s11910-018-0852-4 (2018).

250 Schara, U., Della Marina, A. & Abicht, A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics* **43**, 184-193, doi:10.1055/s-0032-1323850 (2012).

251 Shieh, P. B. & Oh, S. J. Congenital Myasthenic Syndromes. *Neurol Clin* **36**, 367-378, doi:10.1016/j.ncl.2018.01.007 (2018).

252 Thompson, R. *et al.* A nomenclature and classification for the congenital myasthenic syndromes: preparing for FAIR data in the genomic era. *Orphanet J Rare Dis* **13**, 211, doi:10.1186/s13023-018-0955-7 (2018).

253 Vanhaesebrouck, A. E. & Beeson, D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Current opinion in neurology* **32**, 696-703, doi:10.1097/WCO.0000000000000736 (2019).

254 Wunderlich, G. *et al.* [Congenital myasthenic syndromes in adulthood : Challenging, rare but treatable]. *Der Nervenarzt* **90**, 148-159, doi:10.1007/s00115-018-0562-9 (2019).

255 Farmakidis, C., Pasnoor, M., Barohn, R. J. & Dimachkie, M. M. Congenital Myasthenic Syndromes: a Clinical and Treatment Approach. *Curr Treat Options Neurol* **20**, 36, doi:10.1007/s11940-018-0520-7 (2018).

256 Schara, U. & Lochmuller, H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* **5**, 542-547, doi:10.1016/j.nurt.2008.07.003 (2008).

257 Abicht, A., Muller, J. M. & Lochmuller, H. *Congenital Myasthenic Syndromes - Gene Reviews*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/> (2017).

258 Kao, J. C. *et al.* Congenital myasthenic syndromes in adult neurology clinic: A long road to diagnosis and therapy. *Neurology* **91**, e1770-e1777, doi:10.1212/WNL.0000000000006478 (2018).

259 Maggi, L. *et al.* Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. *Neurol Sci* **40**, 457-468, doi:10.1007/s10072-018-3682-x (2019).

260 Motomura, M., Johnston, I., Lang, B., Vincent, A. & Newsom-Davis, J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **58**, 85-87 (1995).

261 O'Neill, J. H., Murray, N. M. & Newsom-Davis, J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* **111 (Pt 3)**, 577-596 (1988).

262 Hajjar, M. *et al.* Lambert-Eaton syndrome, an unrecognized treatable pediatric neuromuscular disorder: three patients and literature review. *Pediatr Neurol* **50**, 11-17, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.009 (2014).

263 Roberts, A., Perera, S., Lang, B., Vincent, A. & Newsom-Davis, J. Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits 45Ca2+ flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* **317**, 737-739 (1985).

264 Nakatani, Y. *et al.* Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Nivolumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer. *Case Rep Neurol* **10**, 346-352, doi:10.1159/000494078 (2018).

265 Titulaer, M. J. *et al.* Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **26**, 4276-4281, doi:10.1200/JCO.2008.17.5133 (2008).

266 Sanders, D. B. *et al.* Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin. Neurophysiol* **125**, 1274-1277, doi:S1388-2457(13)01178-4 [pii];10.1016/j.clinph.2013.11.007 [doi] (2014).

267 Hatanaka, Y. & Oh, S. J. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* **37**, 572-575 (2008).

268 Oh, S. J., Hatanaka, Y., Claussen, G. C. & Sher, E. Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* **35**, 178-183 (2007).
269 Titulaer, M. J. & Verschuuren, J. J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann. N. Y. Acad. Sci* **1132**, 129-134, doi:1132/1/129 [pii];10.1196/annals.1405.030 [doi] (2008).
270 Titulaer, M. J. *et al.* Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **29**, 902-908, doi:10.1200/JCO.2010.32.0440 (2011).
271 Sabater, L. *et al.* SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **70**, 924-928, doi:10.1212/01.wnl.0000281663.81079.24 (2008).
272 Titulaer, M. J. *et al.* SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**, 4260-4267, doi:10.1200/JCO.2008.20.6169 (2009).
273 Titulaer, M. J. *et al.* Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **18**, 19-e13, doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x (2011).
274 Kohler, S. & Meisel, A. Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom: ein Überblick. *Aktuel Neurol* **45**, 298-304, doi:10.1055/s-0043-118410 (2018).
275 McEvoy, K. M., Windebank, A. J., Daube, J. R. & Low, P. A. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *The New England journal of medicine* **321**, 1567-1571, doi:10.1056/NEJM198912073212303 (1989).
276 Sanders, D. B., Massey, J. M., Sanders, L. L. & Edwards, L. J. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **54**, 603-607 (2000).
277 Oh, S. J., Claussen, G. G., Hatanaka, Y. & Morgan, M. B. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve* **40**, 795-800, doi:10.1002/mus.21422 (2009).
278 Wirtz, P. W. *et al.* Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clinical pharmacology and therapeutics* **86**, 44-48, doi:10.1038/clpt.2009.35 (2009).
279 Keogh, M., Sedehizadeh, S. & Maddison, P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD003279, doi:10.1002/14651858.CD003279.pub3 (2011).
280 Shieh, P., Sharma, K., Kohrman, B. & Oh, S. J. Amifampridine Phosphate (Firdapse) Is Effective in a Confirmatory Phase 3 Clinical Trial in LEMS. *Journal of clinical neuromuscular disease* **20**, 111-119, doi:10.1097/CND.0000000000000239 (2019).
281 Lundh, H., Nilsson, O. & Rosén, I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* **34**, 1324-1330 (1984).
282 Streib, E. W. & Rothner, A. D. Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. *Annals of neurology* **10**, 448-453, doi:10.1002/ana.410100507 (1981).
283 Newsom-Davis, J. & Murray, N. M. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **34**, 480-485 (1984).
284 Lipka, A. F. *et al.* Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **94**, e511-e520, doi:10.1212/WNL.0000000000008747 (2020).
285 Maddison, P., Gozzard, P., Grainge, M. J. & Lang, B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **88**, 1334-1339, doi:10.1212/WNL.0000000000003794 (2017).

286 Chalk, C. H., Murray, N. M., Newsom-Davis, J., O'Neill, J. H. & Spiro, S. G. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* **40**, 1552-1556, doi:10.1212/wnl.40.10.1552 (1990).

287 Nagane, Y. *et al.* Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* **7**, e013278, doi:10.1136/bmjopen-2016-013278 (2017).

288 Jeong, A. *et al.* Factors associated with quality of life of people with Myasthenia Gravis. *Plos One* **13**, e0206754, doi:10.1371/journal.pone.0206754 (2018).

Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Abicht, Angela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDH, Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V., Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: GfH, Gesellschaft für Humangenetik, Mitglied, Klinische Tätigkeit: Deutscher Ärztinnenbund e.V., Mitglied, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MD-Net, Netzwerk für hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen, http://www.md-net.org/, Mitglied , Persönliche Beziehung: Beruflicher Schwerpunkt als Fachärztin für Humangenetik ist die Diagnostik neuromuskulärer und neurogenetischer Krankheitsbilder, Persönliche Beziehung: Praxisinhaberin (MGZ-Medizinisch Genetisches Zentrum)	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Chan, Andrew	Sanofi Genzyme, Sanoif Genzyme, Merck , Roche	Alcimed, Alexion, Biogen, BMS, GeniLac, Novartis, MIMS Shanghai ltd, Medthink, Roche, UCB	Advisis, Almirall, Biogen, BMS, Mylan Germany GmbH, Merck, Sandoz, UCB, DIU Dresden	Nein	Biogen, CSL Behring, Genzyme, UCB	Nein	Mitglied: Wissenschaftlicher Beirat Schweizerische MS Gesellschaft, Mitglied: Stiftungsrat Berner Klinik Montana, Mitglied: Wissenschaftlicher Beirat Deutsche MS-Gesellschaft, Mitglied: Gründungsmitglied Paradig MS, Mitglied: Vorstand Schweizer MS-Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Editorial Board Clin Transl Neuroscience, Wissenschaftliche Tätigkeit: Editorial Board J Int Med Res, Wissenschaftliche Tätigkeit: Editorial Board Eur J Neurol, Klinische Tätigkeit: Neuroimmunologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Profungskommission der Schweizerischen Neurologischen	Mitarbeit in nicht-ehrenamtlichen advisory boards von Firmen die MG-relevante innovative Medikamente herstellen/vertreiben/prüfen COI: moderat: Stimmenthaltung

							Gesellschaft	
Prof. Dr. Hagenacker, Tim	Nein	Alexion, Argenx, UCB	Alexion, Argenx	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DMG e.V.	Mitarbeit in einem nicht ehrenamtlichen Advisory einer Firma, die ein innovatives Myasthenie-relevantes Medikament vertreibt/klinisch testet. COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. Hekmat, Khosro	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Operationen zur Myasthenie-Therapie sind zwingend Notwendigkeit bzw. habenden höchsten Evidenzlevel in der Therapie COI: keine: keine
PD Dr. med. Hoffmann, Sarah	Nein	Alexion, argenx, Roche	Alexion, argenx, Roche, UCB, Grifols, Johnson	Nein	argenx, argenx, Johnson	Nein	Mitglied: Stellvertretendes Mitglied des ärztlichen Beirats der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Myasthenia gravis, Klinische Tätigkeit: Oberärztin, stellvertretende Leiterin des Integrierten Myastheniezentrum der Charité , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Mitarbeit in nicht-ehrenamtlichen Advisory Boards von Firmen, die innovative, Myasthenie-relevante Medikamente vertreiben/testen COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Hoffmann, Hans-Stefan	keine	Deutsche Myasthenie Gesellschaft	ASTRA GSK MSD	keine	keine	keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Robotic Suergery Pulmonale Hypertonie, Klinische Tätigkeit: Robotic Suergery Mediasinaltumore Mesotheliome Lungenkarzinome, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Reisekosten und ein singuläres Vortragshonorar über ein chirurgisches Thema begründen keinen IK im Sinne der Leitlinie, da die Chirurgie zu den zwingend notwendigen bzw. mit höchster Evidenz empfohlenen Interventionen bei bestimmten Formen der Myastehnie zählt. COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Jander, Sebastian	Alexion, Argenx, Novartis, Biogen	Nein	Alexion, Argenx, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Sanofi	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGN, Wissenschaftliche Tätigkeit: neuromuskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, Neuroimmunologie, Klinische Tätigkeit: neuromuskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, Neuroimmunologie	Mitarbeit in einem nicht-ehrenamtlichen Advisory Board von Firmen, die Myasthenie-relevante Medikamente vertreiben/klinisch prüfen. COI: moderat: Stimmenthaltung

Dr. med. Marina, Adela Della	Nein	Myasthenie Gesellschaft, Ketogene Ernährungstherapien	Fa. Nutricia, Fa. Argenx	Nein	Argenx	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Neuropädiatrie Co-Autorin Leitlinie Ketogene Ernährungstherapien, Mitglied: Gesellschaft für Neurophysiologie, Mitglied: Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Mitglied: European paediatric neurology society, Mitglied: Myositis Netz, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuromuskuläre Übertragungsstörung Muskelerkrankungen Immunologische neurologische Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen Neuroimmunologie	Das überschaubare Honorar für einen singulären Vortrag für ARGENX stellt aus meiner Sicht nur einen geringen IKdar. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Marx, Alexander (Koordination)	no connection to pharma or biomedical companies	Medical Advisory Bord of the DMG (Deutsche MG Gesellschaft)	International Academy of Pathology International thymic malignancy group (ITMIG)	about 10 scientific papers on thymoma and thymic carcinoma since 2021	no extramural grants for thymus/ thymoma-related research	none	Mitglied: German Society of Pathology (member, no function) European Society of Pathology (member, no function) International Thymic Malignancy Interest Group (member, no function) German Myasthenia Gravis Association (DMG), member volunteering as member of the medical advisory board, Wissenschaftliche Tätigkeit: About 10 scientific publications about thymus and thymic cancer related topics, Klinische Tätigkeit: Diagnostic reference pathology of thymic and mediastinal pathologies, hematopathology, sarcoma classification, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Volunteering as one of two directors of the Diagnostic Course on Thymic Pathology, International Academy of Pathology, German Section, Spring Meeting, 2024, Persönliche Beziehung: No	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Meisel, Andreas (Koordination)	Alexion, argenx, Xcenda, Bayer, Deutsche Myasthenie	Alexion, argenx, Axunio, UCB , Merck	Alexion, argenx, Pfizer/BMS, Boehringer , Dierks, Grifols,	Elsevier Verlag, Deutsche Gesellschaft	Alexion, argenx, Octapharma GmbH, Deutsche Myasthenie Gesellschaft,	Nein	Mitglied: Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Deutsche Gesellschaft für Neurologische Intensivmedizin	AdBoards und industriegelenkter Studien zum Thema „Behandlung der Myasthenia gravis“. Bzgl. der

	Gesellschaft, Adivo, Janssen, UCB		Hormosan, Axunio, Desitin, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Universität Bern, teamworx mediamanagem ent GmbH , RG Gesellschaft für Information, Uniklinik Halle, Uniklinik Essen, Klinikum Görlitz, Klinikum Henningsdorf, UCB, Genpharm, Novartis, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Sanofi	für Neurologie, G. Kohlhammer Verlag, Thieme Verlag, Thieme Verlag	Pentracor, Bard, BMBF, Leducq-Foundation, BMBF, DFG, DFG, Einstein Stiftung, Einstein Stiftung, DFG		(DGNI); European Stroke Organisation (ESO); Mitglied in der Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und Vorsitzender der DSG-Nachsorge-Kommission; Mitglied und Vorsitzender der Berliner Schlaganfall-Allianz e.V.(BSA) Mitglied in der Deutsche Myasthenie Gesellschaft (DMG) und Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der DMG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Experimentelle und klinische Forschung (inklusive Versorgungsforschung) zur Pathophysiologie, Therapie und Diagnostik der Myasthenia gravis, LEMS, CIDP, Schlaganfall, Klinische Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen, vaskuläre und Intensivneurologie	Teilaktualisierung sind außerdem Präparate aufgeführt, die genau die ergänzten/angepassten Empfehlungen betreffen und somit moderaten Produktbezug zur LL aufweisen. COI: moderat: Enthaltung bei Präparaten/Themen mit Bezug zum LL-Inhalt und Hinzuziehen eines 3. Koordinators ohne COIs.
Prof. Dr. Melms, Arthur	Nein	Roche, Janssen	Argenx, UCB	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGN; Mitglied DGN-Kommission Neuromuskuläre Erkrankungen, Mitglied: DGKN; Mitglied, Mitglied: DGM, Deutsche Gesellschaft Muskelkranke e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Krankheitsentstehung und Behandlung neuroimmunologischer Erkrankungen insbes. der Myasthenia gravis, Klinische Tätigkeit: ambulante Patientenversorgung neurologischer Patienten einschl. mit Myasthenia gravis	Die Mitarbeit in einem Advisory Board (Janssen) bezieht sich auf ein in der LL nicht erwähntes Medikament, das noch nicht zugelassen ist. Daher schätze ich den IK als gering ein. Außerdem handelt es sich um "einzelne" und nicht um "regelmäßige" Vorträge, so dass ich auch hier einen nur geringen IK sehe. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
PD Dr. med. Melzer, Nico	UCB Pharma, Alexion Pharmaceuticals	UCB Pharma, Alexion Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis	UCB Pharma, Alexion Pharmaceuticals, AngeliniPharma , BIAL , Eisai	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Member of the German Neurological Society, the European Neurological Society, the German Society for Epileptology, the German Society for Clinical Neurophysiology, the Society for Neuroscience, and the German Neuroscience Society, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Mitarbeit als Berater und als Mitglied in mehreren nicht-ehrenamtlichen Advisory Boards verschiedener Firmen, die innovative Myasthenie-relevante Medikamente vertreiben/testen COI: moderat: Stimmenthaltung

							Epileptology, Neuroimmunology, clinical, translational, experimental, Klinische Tätigkeit: Epileptology, Neuroimmunology	
Prof. Dr. Müller-Felber, Wolfgang	Nein	Novartis, PTC	Italopharma, Roche, Novartis, PTC	keine bezahlten Coautorenschaft/Autorenschaft	PTC (Duchenne), Astellas/Audentes (myotubuläre Myopathie), Italfarma (Duchenne), Sarepta (Duchenne)	keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Mitglied: DGKN, Mitglied: EPNS, Mitglied: Mitonet, Mitglied: DGN, Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische neuromuskuläre Erkrankungen (DMD, SMA, kong. Myopathien, kong. myasth. Syndrome, PNP), Klinische Tätigkeit: pädiatrische neuromuskuläre Erkrankungen (DMD, SMA, kong. Myopathien, kong. myasth. Syndrome, PNP), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGKN Fortbildungsakademie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deutsche Akademie für Entwicklungsrehabilitation, Persönliche Beziehung: entfällt	Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards ohne thematischen Bezug zur Myasthenie begründen keinen IK COI: keine: keine
PD Dr. med. Pawlitzki, Marc	Merck	Alexion, Argenx, Merck, Jansen, Novartis, Biogen, Sanofi, Takeda	Argenx, Hexal, Merck, Bayer, Teva, Demecan, Novartis, Sanofi, Roche	Nein	Argenx, Alexion, Merck, Novartis, Roche, Biogen	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Digitale Medizin	Mitarbeit in mehreren nicht-ehrenamtlichen Advisory Boards von Firmen, die Myasthenie-relevante Medikamente vertreiben/testen. COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Rückert, Jens-C.	Proctor Intuitive	Covidien-Medtronic Einsteinsystem + DMG	DGT, DMG, Intuitive Surgical	Springer-Verlag, Buchkapitel, mehrere Publikationen	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxchirurgie, minimalinvasive Chirurgie, Roboterchirurgie, Klinische Tätigkeit: Thoraxchirurgie, minimalinvasive Chirurgie, Roboterchirurgie	Vorträge zu zwingend notwendigen chirurgischen Verfahren im Rahmen der Myasthenie begründen keinen Interessenskonflikt, da die Leitlinien nicht auf die spezielle Technik bzw. das verwendete Material der Intervention eingehen. COI: keine: keine
Prof. Dr. Schara-Schmidt, Ulrike	Santhera, PTC Therapeutics, Novartis, Sarepta, Biogen, Roche, Sanofi,	alle Firmen s.o.	Santhera, PTC Therapeutics, Biogen	Springer Verlag, Schmidt-Römhild Verlag,	PTC Therapeutics, Roche, Sarepta, Biogen, Italfarmaco, Dynacure, Argenx, Pfizer, Scholar Rock,	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)/Präsidentin, Mitglied: Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. (DMG)/wiss. Beirat, Mitglied: Myositis	Beraterin und Mitarbeiterin in einem nicht-ehrenamtlichen Advisory Board einer Firma, die ein Myasthenie-relevantes Medikament vertreibt/prüft.

	Pfizer, Audentes/Astellas, ITF Parma, Hoffmann - La Roche , Alexion, Entrada			Kohlhammer Verlag, Thieme Verlag	Roche, Sarepta		Netz/Mitglied, Mitglied: German Brain Council(GBC)/Vizepräsidentin, Mitglied: Europäisches Netzwerk TREAT-NMD/Mitglied Europäisches Netzwerk TREAT-NMD/Mitglied Advisory Committee for Therapeutics (TACT), Mitglied: Europäisches Referenznetzwerk für neuromuskuläre Krankheiten (ERN EURO_NMD)/Co-Sprecherin Neuromuscular Junction Group, Mitglied: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)/assoziiertes Mitglied des Vorstands, Mitglied: German Brain Council (GBC)/Präsidentin, Mitglied: German Brain Council (GBC)/Beisitzerin, Mitglied: DGKJ-TASK Force „Arzneimittel für Neuartige Therapien", Mitglied: SMArtCARE/Mitglied im Steering Committee, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuropädiatrie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Neuropädiatrie, Klinische Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Volle Weiterbildungsbefugnis SP Neuropädiatrie Universitätsklinikum Essen	COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Schneider-Gold, Christiane	Argenx	Alexion, Argenx, Immunovanmt , Roche, Lupin, Roche	Alexion , Argenx, Hormosan, Hormosan, Lupin , Roche, Sanofi-Genzyme	Nein	Alexion, Argenx, Roche, Lupin, Immunovant	Nein	Mitglied: DGN-Neuromuskuläre Kommission , Mitglied: DGKN- EMG Komission, Wissenschaftliche Tätigkeit: Myasthenia gravis , Wissenschaftliche Tätigkeit: Nicht-dystrophe Myotonien, Klinische Tätigkeit: Myastehnia gravis , Klinische Tätigkeit: Myopathien incl. Myositis, Klinische Tätigkeit: CIDP, Klinische Tätigkeit: Myotzne Dystrophien, Klinische Tätigkeit: neurodegenerative Erkrankungen (Ataxien, MSA, atyp. Parkinson-Syndrome), Klinische Tätigkeit: M. Fabry	Mitarbeit in mehreren nicht-ehrenamtlichen Advisory Boards von Firmen, die innovative Myasthenie-relevant Medikamente vertreiben/prüfen COI: moderat: Stimmenthaltung

Prof. Dr. Schoser, Benedikt	Astellas, Amicus, Sanofi, Nein	Nein	Alexion, Agrenex	Nein	Amicus, Roch diagnostics, Argenex, Regerenron	kein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, e.V. , Mitglied: European academy of Neurology, Mitglied: World msucle society, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen inklusive Myasthenia gravis, Klinische Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen inklusive Myasthenie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Neuromuskuläre Erkrankungen inklusive Myasthenie, Persönliche Beziehung: nein	Von der Industrie finanzierte Vorträge über Myasthenie mit Produktbezug zur Myasthenie-Therapie. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
PD Dr. Schreiner, Bettina	Alexion Pharma GmbH	argenx, Merck, Alexion Pharma GmbH, argenx, Alexion Pharma GmbH, Alexion Pharma GmbH, Alexion Pharma GmbH	advisis, argenx, argenx	Nein	AstraZeneca, NeRAB Stiftung, Hoffmann La ROche , Wilhelm Sander Stiftung	Nein	Mitglied: Schweizerische Ärztevereinigung (FMH), Mitglied, Mitglied: Verband Schweizerischer Assistenz- und Oberärzte (VSAO), Mitglied, Mitglied: Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG), Mitglied, Mitglied: Zürcher Neurologen Gesellschaft, Mitglied, Mitglied: Schweizerische Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (SGKN), Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen, (Periphere) Neuroimmunologie Siehe Pubmed., Klinische Tätigkeit: ENMG Sprechstunde, Neuromuskuläre Sprechstunde, Entzündliche Neuromuskuläre Erkrankungen, MS, Post-COVID	Mitarbeiit in Advisory Boards von Firmen, die innovative, Myasthenie-relevante Medikamente vertreiben/prüfen.net COI: moderat: Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Schroeter, Michael	GA für Gerichte, Versicherungen etc	DMG	Alexion, Argenx, Biogen, Datamed, Bayer, FomF, Merck, Novartis, UCB	Nein	DFG	Nein	Mitglied: Deutsche Myasthenie Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: experimentell Ischämie Neurorehabilitation, Myasthenie, CIDP, Klinische Tätigkeit: Neurologie, Neuroimmunologie	Vortragstätigkeit zur Myasthenie mit führendem Produktbezug für Firmen, die innovative Myasthenie-relevante Medikament vertreiben/prüfen. COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. Schubert, Bettina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Hirnstiftung Patientenvertreterin im Vorstand	COI: keine: keine
Prof. Dr. med.	Alexion Pharma GmbH, Axunio	Alexion, Alexion, Alexion, Argenx,	Alexion Pharma Germany GmbH,	Conventus Congressman	Nein	Nein	Mitglied: Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern /	Arbeit in nicht-ehrenamtlichen Advisory Boards von Firmen,

Sieb, Jörn-Peter	Pharma GmbH, Axunio Pharma GmbH, Hormosan, Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen, Privatinstitut für Klinikmanagement, Köln, Schlichtungsstelle der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern, UCB Pharma, UCB Pharma	Argenx, Axunio, Axunio, Celgene / Bristol Myers Squibb, Roche, UCB	Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Allgemeines Krankenhaus Celle, Argenx Gemany GmbH, Argenx Gemany GmbH, Argenx Gemany GmbH, Asklepios Klinik Hamburg, Axunio, Axunio, Axunio, Axunio, Axunio, Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V., Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. - Landesverband MV, Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V., BIGS Bildungsinstitut für Gesundheits- und Sozialberufe Stralsund, Biogen, Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA, Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA, Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA, Vontent Ed NET PSI SAS,	agement Marketing GmhH, CPO Hanser Service Co GmbH, Elsevier Verlag, Kohlhammer Verlag, Thieme Verlag, Unimed Verlag, VG Wort			Mitglied der Schlichtungsstelle, Mitglied: Deutsche Geellsechaft für Klinische Neurophysiologie - DGKN / Ausbilder / Prüfer / Referent Jahrestagung, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurolgie / Mitglied Herausgeber 'DGNeurologie', Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurowissenschaftliche Begutachtung / zertifizierter Gutachter Neurologie, Mitglied: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Mitglied: Deutsche Restless Legs Vereinigung / Mitglied ärztlicher Beirat, Mitglied: Gesellschaft für Altersmedizin Mecklenburg-Vorpommern, Mitglied: Gesellschaft für Nervenheilkunde Mecklenburg-Vorpommern, Mitglied: Mayo Alumni - German Speaking Chapter, Wissenschaftliche Tätigkeit: Myasthene Syndrome (kongenitale myasthene Syndrome, Lambert-Eaton myasthenisches Syndrom, Myasthenia gravis), Klinische Tätigkeit: Chefarzt einer neurologischen Abteilung in einem Akutkrankenhaus, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung von Satellitensymposien / Fortbildungsveranstaltungen (s.o.), Persönliche Beziehung: Nicht vorhanden.	die Myasthenie-relevante Medikamente vertreiben oder prüfen COI: moderat: Stimmenthaltung

			Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Deutsche Restless Legs Vereinigung, Deutsche Geschellschaft für Klinische Neurolphyiologie / Alexion, Geseschaft für Information und Organisation mbH, Gesellschaft für Nervenheilkunde MV, Horizon Therapeutics GmbH, Klinikum Altenburger Land, Klinikum Altenburger Land, Kreiskrankenhaus Frankenberg, Kreiskrankenhaus Frankenberg, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, RG Gesellschaft für Information und					

			Organisation mbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Serb SA, Stada Pharma, UCB Pharma GmbH, UCB Pharma GmbH					
Prof. Dr. med. Wiendl, Heinz (Koordination)	Argenx, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, LTS, Merck, Merck, Merck, Merck, Novartis Deutschland, Novartis International, Roche Deutschland, Roche International, Roche International, Sanofi Deutschland, Toleranzia, UCB	Alexion, Argenx, Biontech, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Janssen, Janssen, Idorsia, Merck, Novartis international, Novartis international, Sandoz-Hexal, uniQure, Viatris	Argenx, CEMCAT, Biogen, Genzyme / Sanofi, Merck, Novartis, Roche	Hogrefe-Verlag, Kohlhammer-Verlag, SpringerMedizin Verlag, Thieme-Verlag	Alexion Pharma Germany GmbH, Alexion / Syneos Health iVH UK Ltd., Biogen, CSL Behring GmbH, DFG, DFG, DFG, Deutsche Myasthenie-Gesellschaft, EU, Merck Serono GmbH, Roche Pharma AG, UCB Pharma SRL, UCB Biopharma / Parexel International (IRL) Limited, UCB Biopharma SRL, Biogen International GmbH, Cellerys AG, Roche Pharma AG, Winicker Norimed GmbH, Winicker Norimed GmbH, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, argenx BV, argenx BV	keine	Mitglied: International Society of Neuroimmunology, Mitglied: Vertreter der ISNI im Koordinationsgremium Neurowissenschaften/Translationale Neurologie der European Academy of Neurology (EAN), Mitglied: Mitglied des Koordinationsgremiums Neurowissenschaften/Translationale Neurologie der EAN, Mitglied: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Mitglied: Koordinator der DGN-Therapieleitlinie Myositis und Myasthenia gravis, Mitglied: Mitglied im Fachkollegium Neurowissenschaften der DFG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Entzündliche Prozesse des Nervensystems und Neuroimmunologie Immunregulation bei Multipler Sklerose und Autoimmunerkrankungen des Nervensystems Entzündliche Mechanismen und Neurodegeneration Immunvermittelte Mechanismen der Neurodegeneration Einwanderung von Immunzellen ins ZNS Biomarker und Biosignaturen (mit Bezug zur MS, Immuntherapie und deren Nebenwirkungen), Klinische Tätigkeit: Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems	AdBoards und industriegelenkter Studienzum Thema „Behandlung der Myasthenia gravis“. Bzgl. der Teilaktualisierung sind außerdem Präparate aufgeführt, die genau die ergänzten/angepassten Empfehlungen betreffen und somit moderaten Produktbezug zur LL aufweisen. COI: moderat: Enthaltung bei Präparaten/Themen mit Bezug zum LL-Inhalt und Hinzuziehen eines 3. Koordinators ohne COIs.

							und Neuroimmunologie Neuroonkologie Immuntherapie	
Prof. Dr. Zimprich, Fritz	Nein	Janssen Pharmaceutica NV,	CSL Behring, Referent NM-Focusday, Fa Kyoups GmbH (Sponsor Argenx), Referent, eLearning teamworx mediamanagement GmbH (Sponsor Argenx), Referent für MED AHEAD, Vortrag (Sponsor Alexion), Egger Consulting GmbH - Medwhizz (Sponsor Biogen), CSL Behring GmbH, Alexion Pharma Austria GmbH c/o AstraZeneca Österr, Argenx Germany GmbH	Nein	Argenx Germany GmbH	Nein	Mitglied: Österr. Gesellschaft für Neurologie, Vorstandsmitglied, Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Neuromuskuläre Erkrankungen. Aktiv im Rahmen von Fortbildungsseminaren der ÖGN zur genetischen und neuromuskulären Themen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuromuskulär/Genetik, Klinische Tätigkeit: Leiter einer neuromuskulären Ambulanz, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausbildungsseminare zum FA/Neurologie, Persönliche Beziehung: Nein	Die einmalige Mitarbeit in einem Advisory Board (Janssen) zu einem noch nicht zugelassenen und in den LL nicht empfohlenen Medikament werte ich als geringen IK. Moderater IK: mehrere von Argenx finanzierte Vorträge und Schulungen sowie mehrere von Argenx finanzierte klinische Studien COI: moderat: Stimmenthaltung

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Friedrichstr. 88, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:
Prof. Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Marburg
Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt