

# Diagnostische Odyssee bei Muskelschwäche

Sebastian Jander

Klinik für Neurologie  
Marien Hospital Düsseldorf

[sebastian.jander@vkkd-kliniken.de](mailto:sebastian.jander@vkkd-kliniken.de)

# Anamnese (1)

- 31-jährige Patientin
- Seit 2013 zunächst intermittierend, dann ständig, Doppelbilder und Schluckstörung, nasale Sprache
- In den letzten Monaten 10 kg Gewichtsverlust

## Anamnese (2)

- Juni 2016 auswärtige stationär-neurologische Abklärung
- Apparative Diagnostik inkl. EEG, VEP, AEP, Blinkreflex, Schädel-MRT nativ und mit KM, intrakranielle MR-Angiographie unauffällig
- Diagnose:  
Anpassungsstörung mit Somatisierung

# Anamnese (3)

- August 2016 ambulant auswärtige Neuroophthalmologie
- Diagnose:  
Beidseitige horizontale Blickparese und Verdacht auf Skew Deviation des linken Auges
- Erneute neurologische Abklärung empfohlen

# Anamnese (4)

- Oktober 2016 ambulant auswärtige Neurologie
- Dekrement N. facialis negativ, AChR-Ak negativ
- Diagnose:  
Anpassungsstörung mit Somatisierung

Verdachtsdiagnose?  
Was könnte man diagnostisch noch ergänzen?

***Antikörper gegen Muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK): mit 1.49 nmol/l pathologisch.***

# AChR-Antikörper bei generalisierter Myasthenie

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.



# Antikörper gegen den nikotinischen AChR

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

nach A. Vincent

- IgG1-Subklasse
- Führt zu komplementvermittelter AChR-Degradation

# Auto-Ak bei SNMG binden an MuSK

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

•DOI: [10.1038/85520](https://doi.org/10.1038/85520)

# MuSK: Muskel-spezifische Tyrosin-Kinase

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

<https://doi.org/10.1002/mus.1218>

---

# Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis

---

Amelia Evoli,<sup>1</sup> Pietro A. Tonali,<sup>1</sup> Luca Padua,<sup>1</sup> Mauro Lo Monaco,<sup>1</sup> Flavia Scuderi,<sup>2</sup>  
Anna P. Batocchi,<sup>1</sup> Mariapaola Marino<sup>2</sup> and Emanuela Bartoccioni<sup>2</sup>

- Häufig schwere Myasthenie mit bulbären und respiratorischen Symptomen, Kopfhalteschwäche (dropped head sign)
- Schlechtes Ansprechen auf Standardtherapie
- Häufig wiederholte Plasmaseparationen erforderlich
- Defektzustände mit persistierender Muskelatrophie
- Kein Benefit von Thymektomie

# Anamnese (5)

- Probatorisch Pyridostigmin bis 300 mg/d
- Kein Therapieeffekt, aber Crampi und Durchfälle
- Dann Prednisolon bis 1 mg/kg KG/d über 6 Wochen ohne nachhaltige Besserung
- Dann Beginn Rituximab, 1. Zyklus mit je 1 g zweimalig im Abstand von 14 Tagen
- Deutliche Besserung, nach 6 Monaten anhaltend beschwerdefrei
- Erneuter Zyklus Rituximab 2 x 1 g nach 1 Jahr, seither ohne Medikation anhaltend in Remission

# MuSK+ Myasthenie

- 5 % aller generalisierten Myasthenien, häufig schwere Verläufe
- Unzureichendes Ansprechen auf immunsuppressive Standardtherapie
- Oft sehr gutes und nachhaltiges Ansprechen auf Rituximab (formal aber off-label)
- Eculizumab bei MuSK+ MG keine Option, da anti-MuSK-Autoantikörper nicht komplementaktivierend (IgG4!)

# IgG4- vs. IgG1-medierte Autoimmunität

## **IgG4-Auto-Ak, z.B. MuSK+ MG, Contactin1+ CIDP:**

- Komplementunabhängige Blockade von Protein-Protein-Interaktionen, v.a. von sog. „Bridging“-Proteinen
- Gutes Ansprechen auf B-Zell-Depletion

## **IgG1-Auto-Ak, z.B. AChR+ MG, AQP4+ NMO:**

- Komplementvermittelte Destruktion von Kanalproteinen
- Gutes Ansprechen auf Komplement-Inhibition

Huijbers et al., Ann NY Acad Sci 2018

# Eskalationstherapien bei MG

- **Komplementinhibition: Eculizumab**
- **B-Zell-Depletion: Rituximab**
- **IgG-Depletion: anti-FcRn**



# Eskalationstherapien bei MG

- **Komplementinhibition: Eculizumab**
- B-Zell-Depletion: Rituximab
- IgG-Depletion: anti-FcRn

# Komplementinhibition: Eculizumab

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

# REGAIN

## (Eculizumab for Refractory Generalized Myasthenia Gravis)

A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study  
to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects  
With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)



in Generalized Myasthenia Gravis

*James F. Howard, Jr., MD, Kimiaki Utsugisawa, MD, PhD, Michael Benatar, MD, PhD,  
Hiroyuki Murai, MD, PhD, Richard J. Barohn, MD, Isabel Illa Sendra, MD, PhD,  
Saiju Jacob, MD, DPhil, John Vissing, MD, DMSci, Ted M. Burns, MD, Carlos Casasnovas Pons, MD, PhD,  
Jan De Bleecker, MD, PhD, John T. Kissel, MD, Srikanth Muppidi, MD, Richard J. Nowak, MD, Tuan Vu, MD,  
Gary R. Cutter, PhD, Fanny O'Brien, PhD, Jing Jing Wang, MD, Renato Mantegazza, MD;*  
AND the REGAIN Study Group

# REGAIN – Wichtige Einschlusskriterien

- Generalisierte Myasthenie MGFA  $\geq$ II, MG-ADL  $\geq$ 6
- ***AChR-Antikörper positiv (!)***
- ***„Refraktäre“ MG***  
d.h. erfolglose, mindestens 12-monatige Vorbehandlung mit
  - $\geq$ 2 immunsuppressiven Therapien ***ODER***
  - $\geq$ 1 immunsuppressiven Therapie ***UND*** intravenösen Immunglobuline oder Plasmaseparation mindestens 4x pro Jahr

# Outcome in REGAIN

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1)

Howard et al., Lancet Neurol 2017

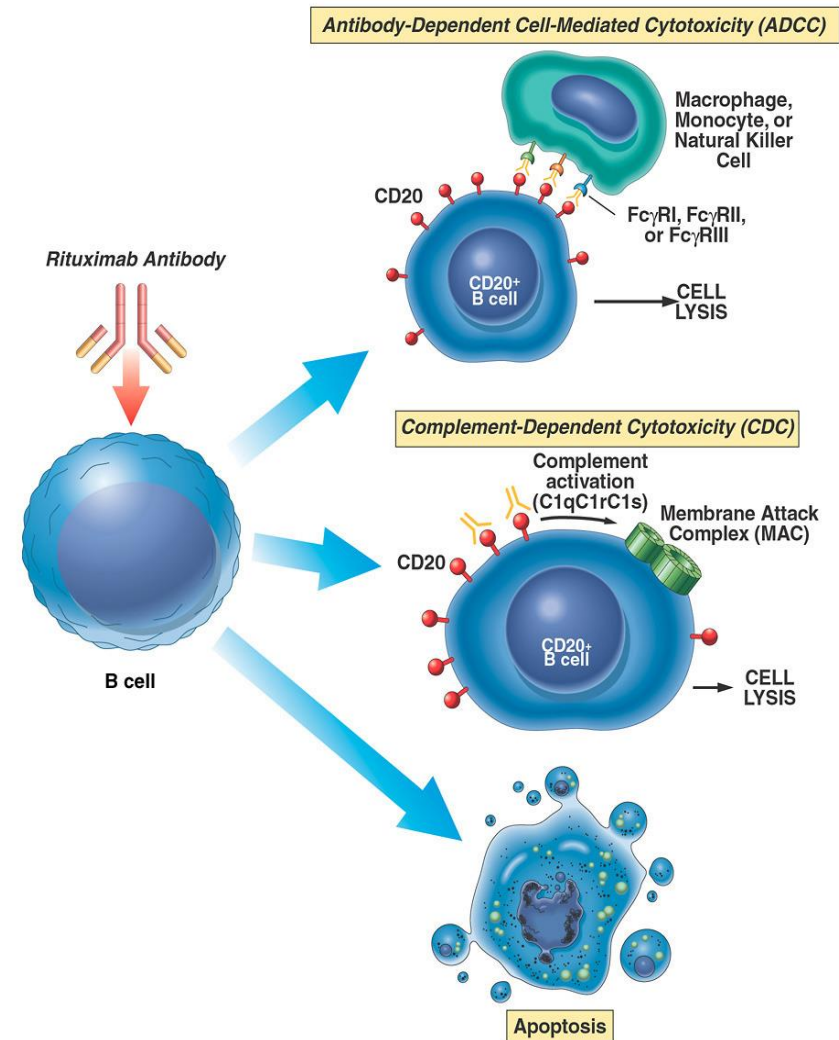
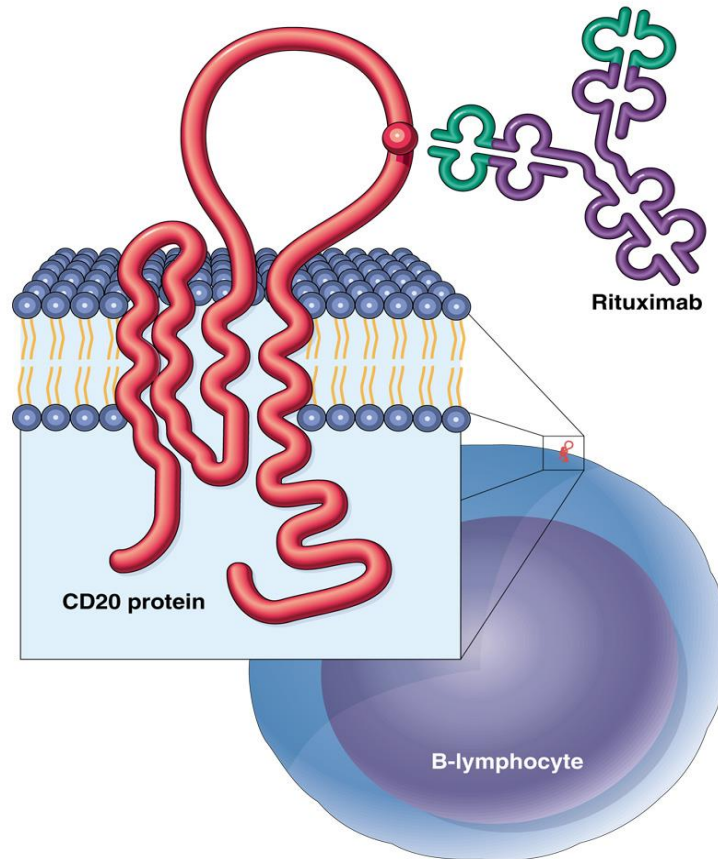
# Komplementinhibition mit Eculizumab

- Eskalationstherapie bei ***refraktärer, AChR-Ak+ generalisierter*** MG (zugelassen)
- Relativ rascher Wirkeintritt innerhalb von 2-6 Wochen
- Gute Verträglichkeit, auch in Langzeit-Anwendung
- Grundsätzlich (zunächst) Fortführung der Immunsuppressiva
- ***CAVE:*** Alle Patienten ***müssen*** vor Therapiebeginn gegen Meningokokken geimpft werden

# Eskalationstherapien bei MG

- Komplementinhibition: Eculizumab
- **B-Zell-Depletion: Rituximab**
- IgG-Depletion: anti-FcRn

# B-Zell-Depletion: Rituximab (anti-CD20)





REVIEW

## **Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis**

**Raffaele Iorio · Valentina Damato ·  
Paolo Emilio Alboini · Amelia Evoli**

- ***Meta-Analyse von 37 (nicht-randomisierten) Studien mit 168 Patienten***
- ***91 AChR-Ak+, 70 MuSK+***

# Metaanalyse Rituximab bei MG

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.  
DOI 10.1007/s00415-014-7532-3

# Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia



J. Díaz-Manera, MD  
E. Martínez-Hernández,  
MD  
L. Querol, MD  
R. Klooster, PhD  
R. Rojas-García, MD,  
PhD  
X. Suárez-Calvet  
J.L. Muñoz-Blanco, MD  
C. Mazia, MD  
K.R. Straasheijm  
E. Gallardo, PhD  
C. Juárez, MD, PhD  
J.J. Verschuuren, MD  
I. Illa, MD, PhD

Correspondence & reprint  
requests to Dr. Illa:  
iilla@santpau.cat

## ABSTRACT

**Objective:** Rituximab has emerged as an efficacious option for drug-resistant myasthenia gravis (MG). However, reports published only describe the short-term follow-up of patients treated and little is known about their long-term clinical and immunologic evolution. Our objective was to report the clinical and immunologic long-term follow-up of 17 patients (6 MuSK+MG and 11 AChR+MG) and compare the response between AChR+MG and MuSK+MG patients.

**Methods:** Myasthenia Gravis Foundation America postintervention status and changes in treatment and antibody titers were periodically determined. Lymphocyte subpopulations, total immunoglobulin, immunoglobulin G (IgG) anti-MuSK subclasses, and anti-tetanus toxoid IgG before and after treatment were also studied.

**Results:** After a mean post-treatment period of 31 months, 10 of the AChR+MG patients improved but 6 of them needed reinfusions. In contrast, all MuSK+MG patients achieved a remission (4/6) or minimal manifestations (2/6) status and no reinfusions were needed. Consequently, in the MuSK+MG group, prednisone doses were significantly reduced and concomitant immunosuppressants could be withdrawn. Clinical improvement was associated with a significant decrease in the antibody titers only in the 6 MuSK+MG patients. At last follow-up MuSK antibodies were negative in 3 of these patients and showed a decrease of over 80% in the other 3.

**Conclusion:** In view of the long-lasting benefit observed in MuSK+MG patients, we recommend to use rituximab as an early therapeutic option in this group of patients with MG if they do not respond to prednisone.

**Classification of evidence:** This study provides Class IV evidence that IV rituximab improves the clinical and immunologic status of patients with MuSK+MG. *Neurology*® 2012;78:189-193

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

[10.1212/WNL.0b013e3182407982](#)

# B-Zell-Depletion mit Rituximab

- Eskalationstherapie bei schwer verlaufender („refraktärer“) generalisierter MG (Off-label)
- Insbesondere bei MuSK-Ak+ MG häufig exzellente Wirksamkeit mit stabiler Langzeit-Remission nach wenigen Therapiezyklen

# Eskalationstherapien bei MG

- Komplementinhibition: Eculizumab
- B-Zell-Depletion: Rituximab
- **IgG-Depletion: anti-FcRn**

# Neuer Ansatz: „Intrazelluläre Plasmapherese“ durch anti-FcRn-Therapie

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

- IgG-FcRn-Komplexbildung verhindert lysosomalen IgG-Abbau und recycelt IgG in die Zirkulation
- Anti-FcRn interferiert mit IgG-FcRn-Komplexbildung und erhöht intrazelluläre IgG-Degradation

# In Entwicklung befindliche anti-FcRn-Antagonisten

- Efgartigimod (ARGX-113)
- Rozanolixizumab (UCB7665, „Rosimab“)
- Nipocalimab (M281)
- ...



# Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis

James F. Howard, Jr., MD, Vera Bril, MD, Ted M. Burns, MD, Renato Mantegazza, MD, Malgorzata Bilinska, MD, Andrzej Szczudlik, MD, Said Beydoun, MD, Francisco Javier Rodriguez De Rivera Garrido, MD, Fredrik Piehl, MD, PhD, Mariarosa Rottoli, MD, Philip Van Damme, MD, PhD, Tuan Vu, MD, Amelia Evoli, MD, Miriam Freimer, MD, Tahseen Mozaffar, MD, E. Sally Ward, PhD, Torsten Dreier, PhD, Peter Ulrichs, PhD, Katrien Verschueren, MSc, Antonio Guglietta, MD, Hans de Haard, PhD, Nicolas Leupin, MD, and Jan J.G.M. Verschuuren, MD, PhD, on behalf of the Efgartigimod MG Study Group

## Correspondence

Dr. Leupin

nleupin@argenx.com

*Neurology*<sup>®</sup> 2019;92:e2661-e2673. doi:10.1212/WNL.0000000000007600

# Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

A Phase 2 Randomized Control Trial

Vera Bril, MD, FRCP, Michael Benatar, MD, PhD, Henning Andersen, MD, PhD, John Vissing, MD, PhD, Melissa Brock, PharmD, Bernhard Greve, MD, Peter Kiessling, PhD, Franz Woltering, MSc, Laura Griffin, PhD, and Peter Van den Bergh, MD, PhD, on behalf of the MG0002 Investigators

## Correspondence

Dr. Bril

Vera.bril@utoronto.ca

*Neurology*<sup>®</sup> 2021;96:e853-e865. doi:10.1212/WNL.0000000000011108

# Phase 2-Studie Efgartigimod bei gMG

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.  
[10.1212/WNL.00000000000007600](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007600)

Howard et al.,  
Neurology  
2019

# Erweiterung des therapeutischen Arsenalts bei schwer verlaufender Myasthenie

- Komplementinhibition bei refraktärer AChR-Ak+ MG
- B-Zell-Depletion vor allem bei MuSK-Ak+ MG, dort evtl. First-line-Therapie
- Anti-FcRn-Therapien in fortgeschrittener klinischer Entwicklung, evtl. Alternative in der Krisenintervention, Stellenwert in der LZ-Therapie noch offen

# Zusammenfassung: Diskussion im Panel



- Vorgestellt wurde eine 31-jährige Patientin mit einer zunächst intermittierend, dann ständig vorhanden Symptomatik bestehend aus Doppelbildern, Schluckstörung und nasaler Sprache. Die neurologische Zusatzdiagnostik war unauffällig einschließlich repetitiver Stimulation, die Acetylcholinrezeptor-Antikörper waren negativ, nach weiteren Antikörpern wurde nicht gesucht. Als Diagnose wurde mehrfach eine somatoforme Störung angenommen.
- Nach Bestimmung der übrigen Myasthenie-Antikörper wurde eine MuSK-positive Myasthenie diagnostiziert und schließlich erfolgreich mit Rituximab behandelt.

→ **Es ist essentiell, bei Verdacht auf eine Myasthenie sämtliche Antikörper zu bestimmen!**

## Die MuSK-Antikörper-positive Myasthenie

- macht etwa 5% aller generalisierten Myasthenien aus und ist häufig durch schwere Verläufe gekennzeichnet
- kann sich untypisch präsentieren
- spricht meistens auf die symptomatische und immunsuppressive Standardtherapie nicht gut an
- zeigt aber oft ein sehr gutes Ansprechen auf Rituximab (B-Zell-Depletion), was mit der IgG4-medierte Autoimmunität zusammenhängt
- Komplementinhibition bei refraktärer AChR-Ak+ MG
- B-Zell-Depletion vor allem bei MuSK-Ak+ MG, dort evtl. First-line-Therapie
- Anti-FcRn-Therapien in fortgeschrittener klinischer Entwicklung, evtl. Alternative in der Krisenintervention, Stellenwert in der LZ-Therapie noch offen