

Myasthenia gravis und myasthene Syndrome – Update

Teil 2: Therapie

Ulrich W. Buettner^a, Harold Köndgen^b

^a Aarau/Erlinsbach

^b Neurologische Klinik, Inselspital Bern

Quintessenz

- Die Therapie der Myasthenia gravis berücksichtigt drei Aspekte: die symptomatische Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern, eine geeignete Immunsuppression und gegebenenfalls die Thymektomie.
- Der Einsatz von Kortikosteroiden erfordert eine sorgfältige Abwägung, da mit unerwarteten Verschlechterungen der Symptomatik gerechnet werden muss, wenn die Anpassungen der Dosierungen nicht äusserst vorsichtig vorgenommen werden.
- Bereits in der Einstellungsphase müssen die verschiedenen Untergruppen der Myasthenia gravis berücksichtigt werden.
- Bei schweren Verläufen und akuten Verschlechterungen stehen verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung, die jedoch in der Regel vom Spezialisten überwacht werden sollten.
- Das myasthene Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) hat eine präsynaptische Pathologie, tritt meist in Zusammenhang mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom auf und erfordert eine völlig andere Therapie als die Myasthenia gravis.

Die Therapie der Myasthenia gravis (MG) stützt sich auf drei grundlegende Prinzipien, die je nach Charakterisierung, Stadium und Verlauf der Krankheit variiert und ergänzt werden müssen:

1. Acetylcholinesterasehemmer (ACH-Hemmer)
2. Immunsuppression
3. Thymektomie

Ziel der Therapie ist die Remission oder nahezu Remission und Normalisierung der Lebensqualität (Tab. 1 [↔](#)). Eine Übersicht über Myasthenie-induzierende und -aggravierende Substanzen sowie alternative Wirkstoffe bietet Tabelle 2 [↔](#).

Acetylcholinesterasehemmer

Die verfügbaren AChE-Hemmer sind mit ihren wichtigsten Eigenschaften in Tabelle 3 [↔](#) aufgeführt. Die Therapie beginnt in der Regel mit viermal 30–60 mg/die Pyridostigmin (Mestinon) beim Erwachsenen, bei Kindern mit einer oralen Dosis von 0,5–1,0 mg/kg Pyridostigmin. Die Wirkung tritt nach ca. 30 Minuten ein, die Wirkungsdauer beträgt ca. 4–6 Stunden mit starken interindividuellen Variationen. Die Medikation muss individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden, wobei Dosen im Bereich von 600 mg/Tag und

Intervalle unter drei Stunden auf eine begrenzte Wirkung des Medikaments hinweisen.

Gelegentlich müssen wegen Nebenwirkungen alternative ACH-Hemmer (Ambenoniumchlorid) eingesetzt werden. Ambenoniumchlorid (Mytelase) ist bei Bromunverträglichkeit oder ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen von Pyridostigmin indiziert.

Es kann nicht genügend betont werden, dass die erfolgreiche Therapie einer Zielmuskelgruppe in anderen Muskeln die Zeichen einer Überdosierung (Zuckungen) verursachen kann und auch häufig zu schwer ertragbaren autonomen Nebenwirkungen führt, die entsprechend zum Beispiel mit Atropin behandelt werden müssen. Selten können ein Asthma bronchiale oder ein peptisches Ulcus ausgelöst werden. Die verfügbare Retard- bzw. Timespan-Präparation des Pyridostigmin wird generell nur zur Überbrückung der Nacht empfohlen, da die Pharmakokinetik unsicher ist.

Ephedrin verstärkt die ACH-Freisetzung und kann symptomatisch kurzzeitig hilfreich sein, doch ist es mit ernstlichen Nebenwirkungen belastet und kann nicht generell empfohlen werden. Auch Terbutalin, ein β_2 -adrenerger Agonist, kann für einige Patienten hilfreich sein.

Viele Patienten sind aufgrund ihrer Erfahrung in der Lage, Anpassungen der Einnahmezeiten und auch der Dosierungen in einem gewissen Rahmen selbst zu vollziehen und somit auch jeweils speziellen körperlichen Belastungen Rechnung zu tragen.

Immunsuppression

Eine Immunsuppression stellt das zweite Standbein der Therapie dar und ist zumindest bei mittelgradigen und schweren generalisierten Myasthenien indiziert [1]. Kortikoide haben verschiedene Angriffspunkte, so beeinflussen sie unter anderem die Verteilung und Migration von T-Zellen und Monozyten. Jedenfalls kann der günstige Effekt auf die MG als gesichert gelten. Es besteht keine einheitliche Regel, wie die Kortikoide anzuwenden seien. Es ist bekannt, dass zu Beginn einer Therapie häufig eine Verschlechterung der Symptomatik auftritt und dies meist durch eine vorsichtig, über mehrere Wochen einschleichende Dosierung (über 10 mg/Tag bis max. 1 mg/kg) vermieden werden kann. Ein positiver Effekt der Therapie stellt sich dann frühestens nach 2–3 Wochen ein. Alternativ kann besonders bei hospitalisierten Patienten, die zudem noch eine Plasmapherese erhalten, auch eine Hochdosisbehandlung (80–100 mg/Tag) durchgeführt werden. Eine Langzeitreduktion des Kortikoids gelingt meist nur, wenn eine weitere Immunsuppression



Ulrich W. Buettner

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Therapiekonzept bei Myasthenia gravis [30].


Einstellungsphase	
Pyridostigmin (Mestinon)	4- bis 8-mal täglich 60–90 mg (maximal 600 mg/Tag), retardierte Form nur zur Überbrückung der Nachtruhe
Thymektomie	Bei Thymom in jedem Lebensalter; falls kein Thymom, zwischen 10 und 65 Jahren (entsprechend Richtlinien American Academy of Neurology, Gronset und Barohn, 2000)
Kortikosteroide	60–100 mg Prednison/Tag bis zur Remission (Eingangsdosierung in der Regel einschleichend), dann niedrigst mögliche Dosis einstellen (evtl. alternierend)
Langzeitprophylaxe	
Azathioprin (Imurek), allenfalls in Kombination mit Kortikosteroiden	2,5–3 mg/kg/Tag
Eskalationstherapie	
Plasmapherese, Immunadsorption	Bei akuten Verschlechterungen (Atemlähmung, Schluckstörung) Serien oder Intervallbehandlungen
Immunglobulin i.v.	Alternative zu Plasmapherese (0,4 g/kg/Tag z.B. über 5 Tage)
Ciclosporin A	3–5 mg/kg/Tag
Mycophenolat Mofetil (CellCept)	500 mg/Tag einschleichend, nach 2–3 Tagen Einstellung auf 25 mg/kg/Tag
Experimentell	
Cyclophosphamid (Endoxan)	Myeloablative Therapie mit hohen Dosen Cyclophosphamid (50 mg/kg/Tag i.v. über 4 Tage [18]), anschliessend Gabe von GCSF (granulocyte colony stimulating factor)
Rituximab (Mabthera)	Jedenfalls bei schwerer therapierefraktärer MG bei sehr guten Fallserien, obwohl kontrollierte Studien fehlen. Spezielle Dosierungsrichtlinien liegen noch nicht vor.

als Dauerbehandlung begonnen wird. Trotzdem benötigen viele Patienten eine dauernde Kortikoidbehandlung, meist in niedriger Dosierung [2]. Auf die zahlreichen Nebenwirkungen einer Langzeit-Kortikoidbehandlung wird hier nicht eingegangen [1].

Die Immunsuppression sollte gleichzeitig oder kurz nach Beginn einer Kortikoidtherapie mit dem Purin-Analogen Azathioprin vervollständigt werden. Azathioprin interferiert mit der Proliferation von T- und B-Zellen. Es ist ausgesprochen gut verträglich, obgleich idiosynkratische Reaktionen schon zu Beginn der Therapie mit Krankheitsgefühl, Exanthem und gastrointestinalen Störungen auftreten können. Auch auf die Wechselwirkung mit Allopurinol und konsekutiver Akkumulation von Azathioprin muss hingewiesen werden. Zudem tritt die Wirkung des Azathioprin erst nach 6–12 Wochen ein und erlaubt frühestens dann ein Ausschleichen des Kortikoids. Die Reduktion der Kortikoidbehandlung muss sehr langsam erfolgen, zum Beispiel vierwöchentlich um 5 mg bis zum erneuten Auftreten oder der Verschlechterung der myasthenen Symptome. Die Wirksamkeit von Azathioprin ist durch zahlreiche nicht kontrollierte und eine doppelblinde kontrollierte Studie mit Prüfung von Prednison allein gegen Azathioprin zusammen mit Prednison nachgewiesen worden [3]. Um mögliche Lang-

zeit-Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte zumindest nach wenigen Jahren ein Ausschleichversuch mit dem Risiko der Exazerbation der MG gemacht werden. Die Dosierung sollte zwischen 1–3 mg/kg so eingestellt werden, dass bei Monotherapie das weisse Blutbild um ca. 4000/µl, die Lymphozyten zwischen 800 und 1000/µl betragen. Bei Kombinationstherapie mit Prednison sollte das weisse Blutbild zwischen 6000 und 8000/µl betragen. Alternativen für Azathioprin bei Therapieversagen sind Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A sowie Cyclophosphamid. Es handelt sich um Substanzen, für die ausreichend Belege ihrer Wirksamkeit bei MG vorliegen, zum Teil aus kontrollierten Studien (Ciclosporin A), die jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungen (Ciclosporin A, Cyclophosphamid) oder der noch nicht ausreichenden Datenlage (Mycophenolat Mofetil) momentan erst bei Unverträglichkeit oder Versagen der Azathioprin-Therapie eingesetzt werden sollten [1].

Insbesondere bei unzureichend beherrschter generalisierter Symptomatik werden zunehmend Antikörper eingesetzt, die bisher nur in Fallserien dokumentiert wurden, jedoch offensichtlich hohes therapeutisches Potential haben. An dieser Stelle ist besonders Rituximab (anti-CD20, B-Zell-Hemmer) zu nennen, das in verschiedenen Fallserien sowohl bei AChR-AK- als auch bei MuSK-positiver MG zu Langzeit-Therapieerfolgen und zu einer Ersparnis von anderen immunsuppressiven Medikamenten geführt hat [4–8]. Ein einheitliches Therapier regime liegt aktuell nicht vor. In den Studien wurden Dosierungen von Rituximab von 1000 mg zweimal im Abstand von 14 Tagen oder jeweils 375 mg viermal im Wochenabstand gegeben.

Bei akuten Verschlechterungen und myasthenen Krisen (Tab. 4 ) kommen zwei Therapieverfahren in Betracht: die Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline IgG (IV-IgG). In einer randomisierten Studie konnte die grundsätzliche Gleichwertigkeit gezeigt werden, wobei bei der Plasmapherese mit früherem Wirkungseintritt und vermehrten Nebenwirkungen gegenüber den Immunglobulinen gerechnet werden muss [9, 10]. Bei der Plasmapherese (Zentrifuge, Zellseparation oder Immunadsorption) kann es schon nach 24 Stunden zu einem Effekt durch Entfernung direkt wirkender Autoantikörper kommen. Die Immunglobuline müssen bei der Immunadsorption nicht ersetzt werden. Eine Reihe potentieller Nebenwirkungen (z.B. erhöhtes Blutungsrisiko) erfordert eine sorgfältige Abwägung der Vor- und Nachteile von Plasmapherese und IV-IgG [1].

Thymektomie

Die Thymektomie ist als grundsätzlich sicheres Therapieprinzip in der Frühphase der MG akzeptiert, darüber hinaus bestehen jedoch nur durch empirische Berichte gestützte Empfehlungen. Die Thymektomie wird bei seronegativer und MuSK-positiver Myasthenie nicht empfohlen. Thymektomien bei rein okulären Myasthenien sind umstritten [1], doch sicher zu rechtfertigen, wenn die Symptomatik anders schlecht beherrscht wird, da die Thymektomie mit einer geringen Morbidität belastet ist. Allerdings besteht über das operative Verfahren

Tabelle 2

Auswahl von Myasthenie-induzierenden und -aggravierenden Substanzen sowie alternative Medikamentenauswahl [28, 29].

Indikationsgruppe	Ungünstige Wirkstoffe	Alternativen
Antibiotika	Aminoglykoside Ciprofloxacin Erythromycin Lincomycin Clindamycin Ampicillin Tetracycline Sulfonamide, Makrolide	Cephalosporine Ofloxacin Chloramphenicol Nitrofurane Penicilline (bis mittlere Dosis) Metronidazol Rifampicin INH, Myambutol
Malariamittel	Chloroquin	Mefloquin Pyrimethamin + Sulfadoxin
Antiepileptika/ Kanalblocker	Phenytoin Barbiturate Benzodiazepine Lokalanästhetika	Digitalis Nitropräparate Antikoagulantien
Antiarrhythmika/ Kardiaka	Lokalanästhetika Mexiletin Ca-Antagonisten Ajmalin Betablocker	Digitalis Nitropräparate Antikoagulantien
Antihypertensiva	Hydrochlorothiazid Benzothiadiazine Captopril*	Furosemid Spironolacton Andere ACE-Hemmer? Reserpin Methyldopa
Antirheumatika	D-Penicillamin* Chloroquin Resochin	ASS Indometacin? Diclofenac
Psychopharmaka/ Hypnotika/ Analgetika	Lithium Benzodiazepine Chlorpromazin Trizyklische Antidepressiva Metamizol Morphin	SSRI Chloralhydrat Thioridazin Tetrazyklische Antidepressiva Paracetamol Pentazozin
Parkinson-Mittel	Amantadin	L-Dopa-Präparate Dopaminagonisten
Hormone	Kortikosteroide (initial häufig Symptomzunahme) Trijodthyronin Thyroxin	
Laxantien	Magnesiumsalze	Leinsamen Bisacodyl
Kontrastmittel	Gadolinium Jodhaltige Röntgen-Kontrastmittel	
Narkosemittel	Succinylcholin	Atracurium Halothan Lachgas
Sonstiges	Botulinumtoxin	

* Myasthenie-induzierend

(transsternale Thorakotomie versus videoassistierte endoskopische Operation) keine Einigkeit. Die Thymektomie ist ein Wahleingriff und sollte möglichst früh im Verlauf der Erkrankung bei generalisierten Myasthenien im Alter zwischen 10 und 60 Jahren durchgeführt werden. Die Besserung der Symptomatik tritt zum Teil mit grosser zeitlicher Latenz auf.

Bei Nachweis eines Thymoms besteht allgemein Konsens, dass der Tumor operativ entfernt werden muss,

auch altersunabhängig, wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation erlaubt. Eine Klassifikation durch Staging und Histologie dient der Operations- und weiteren Therapieplanung [12, 13]. Bei nicht-invasiven eingekapselten Tumoren wird die Operation als kurativ angesehen, während bei invasiv wachsenden Thymomen postoperativ eine Radio- und Chemotherapie notwendig ist.

Die okuläre Myasthenie

Die okuläre Myasthenie weist einige therapeutisch relevante Besonderheiten auf. Etwa 50–80% der Patienten entwickeln innert 2–3 Jahren eine generalisierte MG, wobei die immunsuppressive Frühbehandlung eine Generalisierung verzögert oder verhindert. Eine Thymektomie verbessert das Outcome der Patienten nicht. Die Ptosis ist mit Pyridostigmin und Immunsuppression behandelbar, die extraokuläre Muskulatur dagegen lässt sich nur mit Immunsuppression behandeln. Insbesondere das Fehlen von AchR-AK bedeutet in den meisten Fällen eine gute Prognose [14–16].

Myasthenes Lambert-Eaton-Syndrom

Bei einer proximal und beinbetonten myasthenen Symptomatik in höherem Lebensalter muss an das seltene myasthene Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) gedacht werden [17–20]. In ca. 60–70% der Fälle tritt es als paraneoplastisches Syndrom auf, meist bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC), seltener bei anderen Tumorerkrankungen. Vermutlich ist das LEMS unterdiagnostiziert, da eine allgemeine Schwäche Ausdruck zahlreicher Erkrankungen ist. Man geht davon aus, dass etwa 1–3% der Patienten mit SCLC ein LEMS haben. In den Fällen, in denen auch nach Jahren die paraneoplastische Genese nicht gesichert werden kann, ist das LEMS Ausdruck eines anderen organspezifischen Autoimmunprozesses wie perniziöse Anämie, Hashimoto-Thyreoiditis etc.

Die neuromuskuläre Transmission ist durch eine präsynaptische Pathologie mit verminderter Freisetzung von ACH-Quanten aus den Vesikeln gekennzeichnet. Vorübergehend kann die ACH-Freisetzung durch repetitive Stimulation verstärkt werden. Als Ursache konnten Antikörper gegen spannungsabhängige Ca-Kanäle vom P/Q-Typ (VGCC) in motorischen und postganglionären autonomen Nervenendigungen identifiziert werden [21]. Differentialdiagnostisch muss unter anderem an Myopathien, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica und an die zervikale Myelopathie gedacht werden. Okuläre Symptome sind ungewöhnlich, der Thymus ist atroph, die Reflexe sind schwach und nach Vorinnervation des entsprechenden Muskels verstärkt. Die Diagnose sollte durch die klinischen Charakteristika, die Elektrophysiologie und den Nachweis von VGCC-Autoantikörpern gestellt werden können.

Die Therapie ist symptomatisch und am erfolgreichsten mit 3,4-Diaminopyridin (3,4-DAP), das die ACH-Freisetzung durch Verlängerung des präsynaptischen Ak-

Tabelle 3

Vergleich der verschiedenen Acetylcholinesterasehemmer.

Substanz	Dosis p.o.	Dosis i.v.	Dosis i.m.	Wirkungsbeginn	Wirkungsdauer (max.)
Pyridostigminbromid (Mestinon)	60–90 mg	1–2 mg	2 mg	15–45 min (oral)	3–6 h
– Retardform	90–180 mg	–	–	60 min	6–10 h
Neostigmin (Prostigmin)*	15 mg	0,5 mg	1 mg	10–30 min (oral)	2–3 h
Ambenoniumchlorid (Mytelase)	10 mg	–	–	60 min	6–8 h
Distigmin (Ubretilid)	5–10 mg	–	–	3 d	24 h
Edrophoniumchlorid (Tensilon)	–	10 mg	–	30 sec	5–10 min

* Neostigmin ist in der Schweiz für die orale Anwendung nicht erhältlich.

Tabelle 4

Therapie der myasthenen Krise.

1. Atemwege freimachen, Intensivmonitoring, allenfalls Intubation und Beatmung. Bei Vitalkapazität (VK) unter 15 ml/kg Körpergewicht (nur verwertbar, falls Mundschluss vollständig ist) alternativ arterieller pO₂ unter 75 mm Hg und pCO₂ über 45 mm Hg
2. 30°-Lagerung des Patienten, Sauerstoff 1–2 Liter/min
3. i.v. Neostigmin-Bolus 0,5 mg, dann mit Perfusor 0,15–0,5 mg/h (entspricht 3,6–12 mg/Tag)
4. Atropin 0,5 mg s.c., viermal/24 h
5. Antibiose frühzeitig bei Infekt, vorzugsweise Cephalosporine
6. Allenfalls Plasmapherese vorbereiten (je nach Akuität i.v. Immunglobuline 0,4 g/kg/Tag)
7. Kortikosteroide hochdosiert i.v. für 5 Tage (Methylprednisolon 250 mg), dann oral absteigend

tionspotentials verstärkt. Man beginnt mit viermal 10 mg/Tag, das verstärkt die Muskelkraft und verbessert die autonomen Symptome. Die Dosis kann bis 100 mg/Tag gesteigert werden. Nebenwirkungen durch zentrale Übererregbarkeit (Anfälle) sind selten. ACH-Hemmer haben einen geringen Effekt, während sowohl Plasmapheresen als auch IV-IgG zu einer deutlichen, zeitlich beschränkten Besserung führen. Eine erfolgreiche Therapie des Primärtumors vermindert die myasthene Symptomatik. Auch Prednisolon (1–1,5 mg/kg) in Kombination zum Beispiel mit Azathioprin kann in Phasen der Remission des LEMS eingesetzt werden.

Zur Prognose gibt es Daten, die zeigen, dass Patienten mit SCLC assoziiert mit LEMS eine günstigere Prognose haben als Patienten mit SCLC ohne LEMS [22].

Kongenitale myasthene Syndrome

Bei den kongenitalen myasthenen Syndromen handelt es sich um komplexe Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung mit präsynaptischen, synaptischen oder postsynaptischen Defekten, die zu Störungen der Freisetzung oder Resynthese von Acetylcholin, einem Defekt der subsynaptischen Membran sowie zu «Slow»- oder «Fast-channel»-Syndromen führen können. Wegen der Vielfältigkeit der pathophysiologisch zugrundeliegenden Prozesse und der – in Anbetracht des Alters der Patienten – sehr schwierigen Therapie muss auf weiterführende Literatur verwiesen werden [23–25].

Von den kongenitalen myasthenen Syndromen abzugrenzen ist die transiente neonatale Myasthenie, die sich bei bis zu 20% der Kinder myasthener Mütter entwickelt und einen grundsätzlich gutartigen Verlauf nimmt. Kinder myasthener Mütter müssen peripartal sorgfältig daraufhin überwacht werden, ob sich myasthene Symptome entwickeln. Diese verschwinden in der Regel nach 2–4 Monaten vollständig. Bis dahin müssen gegebenenfalls ACH-Hemmer eingesetzt werden. In schweren Fällen mit Ateminsuffizienz muss auch ein Plasmaaustausch erwogen werden.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Ulrich W. Buettner
Küttigerstr. 35A
CH-5018 Erlinsbach
[buettner\[at\]hin.ch](mailto:buettner[at]hin.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.