



Neuromuskuläre Erkrankungen: Neues zur Myasthenia gravis & M. Pompe

P. Urban

Asklepios Klinik Barmbek

Darlegung potentieller Interessenkonflikte



Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Der Referent versichert, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags keine Interessenkonflikte bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

QUALITÄTSHANDBUCH für Myasthenie Syndrome

Wichtiger Hinweis

Die Empfehlungen basieren auf dem aktuellen Wissensstand. Die Autoren haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erarbeitet bzw. aktualisiert. Änderungen und Abweichungen sind in Abhängigkeit von der Entwicklung der weiteren Datenlage bzw. bei Entscheidungsänderungen der Behörden möglich. Für eventuell auftretende Druckfehler übernehmen die Herausgeber keine Gewähr. Die Anwender sind daher darauf hingewiesen, dass jede Applikation oder Dosierung in ihrer eigenen Verantwortung liegt. Sie sind angehalten, alle hier getroffenen Angaben anhand der Beipackzettel der verwendeten Präparate zu überprüfen. Zur besseren Lesbarkeit wird zumeist das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Zur Installation als App

Besuchen Sie die Seite „[Technische Informationen](#)“ (auch im Menü unter FAQ). Hier finden Sie alles, was Sie für die Benutzung des digitalen Qualitätshandbuchs wissen müssen.

Vorwort

Seit einigen Jahren werden stetig neue Behandlungsmöglichkeiten für die Myasthenen Syndrome entwickelt. Neben den altbewährten Präparaten werden immer häufiger neue Medikamente genutzt. Eine Entwicklung, die einerseits große Chancen, andererseits Risikopotential und Unsicherheiten für die Behandler mit sich bringt.

Therapieentscheidungen werden zu großen Herausforderungen.

Um Neurologen auf diesem Feld zu unterstützen, stellt die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. dieses Qualitätshandbuch zur Verfügung.

Dieses wurde von erfahrenen Ärzten aus unserem Ärztlichen Beirat und in guter Zusammenarbeit mit dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) verfasst und wird in regelmäßigen Abständen aktualisiert.

Der Vorstand der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V.

Mehr über unsere Arbeit erfahren Sie auf unserer Website unter: www.dmg.online

Wir freuen uns sehr über Ihren Besuch!

Wirkstoffe

- Azathioprin
- Ciclosporin
- Cyclophosphamid
- Eculizumab
- Efgartigimod
- Glukokortikosteroide (GKS)
- Intravenöse Immunglobuline
- Methotrexat (MTX)
- Mycophenolat Mofetil
- Ravulizumab
- Rituximab
- Rozanolizumab
- Tacrolimus
- Zilucoplan

Spezielsituationen

- Impfungen
- Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)
- perioperatives Management
- PLEX IA
- Schwangerschaft
- Thymektomie bei Myasthenia gravis
- intensivmedizinisches Management

Patientenaufklärungen

[Patientenaufklärungen](#)

FAQ

[Technische Informationen](#)



Bisher: Eskalationsansatz

- Beginn mit niedrigpotenten Medikamenten unabhängig von aktueller Krankheitsaktivität
- bei weiter bestehender Erkrankungsaktivität Eskalation mit potenteren Medikamenten

Neu: Krankheitsaktivitätsgeleitete Therapie

- niedrigpotente Medikamente bei milden/moderaten Verläufen
- (begleitende) Initiierung einer Medikation höherer Wirkeffizienz für (hoch-)aktive Verläufe, ggf. schon frühzeitig nach Diagnosestellung

Medikamentöse Therapie der MG: Abgrenzung (hoch-) aktive Form

(Hoch-) aktive generalisierte MG (gMG) (inklusive „therapierefraktärer“ MG) kann definiert werden als

1) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIg, PE, IA)

innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomat. Therapie

oder

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

oder

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

Anteil ‚Therapie-refraktärer‘ Patienten: 10 – 20% (je nach Definition)

DGN - Leitlinie



Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert							
		AChR-Ak positiv ^{&}		MuSK-Ak positiv					
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl				
	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin • <i>Mycophenolat-Mofetil</i>^f • <i>Ciclosporin A</i> • <i>Methotrexat</i> 	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin • Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycophenolat-Mofetil</i>^f • <i>Ciclosporin A</i> • <i>Methotrexat</i> • <i>Tacrolimus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycophenolat-Mofetil</i>^f • <i>Ciclosporin A</i> • <i>Methotrexat</i> • <i>Tacrolimus</i> 			
<ul style="list-style-type: none"> • Korrektur-OP 	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere ^a (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere							
	Krise/Krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d, Zilucoplan^d) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e, Rozanolixizumab^e) • <i>CD20-Antikörper</i> (z.B. <i>Rituximab</i>) • Thymektomie^b 				<ul style="list-style-type: none"> • <i>IVIG</i>^f • <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i> • <i>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid</i>^h 	<ul style="list-style-type: none"> • FcRn-Modulator (Rozanolixizumab^e) • <i>CD20-Antikörper</i> (z.B. <i>Rituximab</i>) • FcRn-Modulator (Nipocalimab) • <i>CD19-Antikörper</i> (Inbelizumab) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>IVIG</i>^f • <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i> • <i>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid</i>^h 	
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>IVIG</i>^f • <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i> • Steroidpulstherapie^g 							

Hocheffektive Therapieoptionen

- **Komplement-Inhibition**
- **FcRn-Inhibition**
- **B-Zell-Depletion**



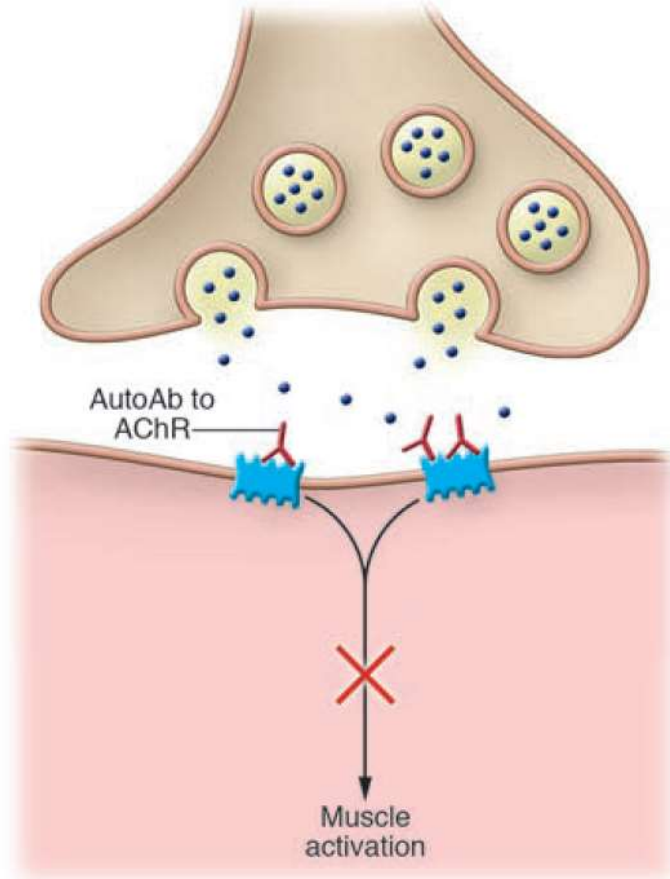
Komplement - Inhibition

- **Eculizumab (Soliris[®]): i.v.**
- **Ravulizumab (Ultomiris[®]): i.v.**
- **Zilucoplan (Zilbrysq[®]): s.c.**

Molekulare Ursachen der Myasthenia gravis

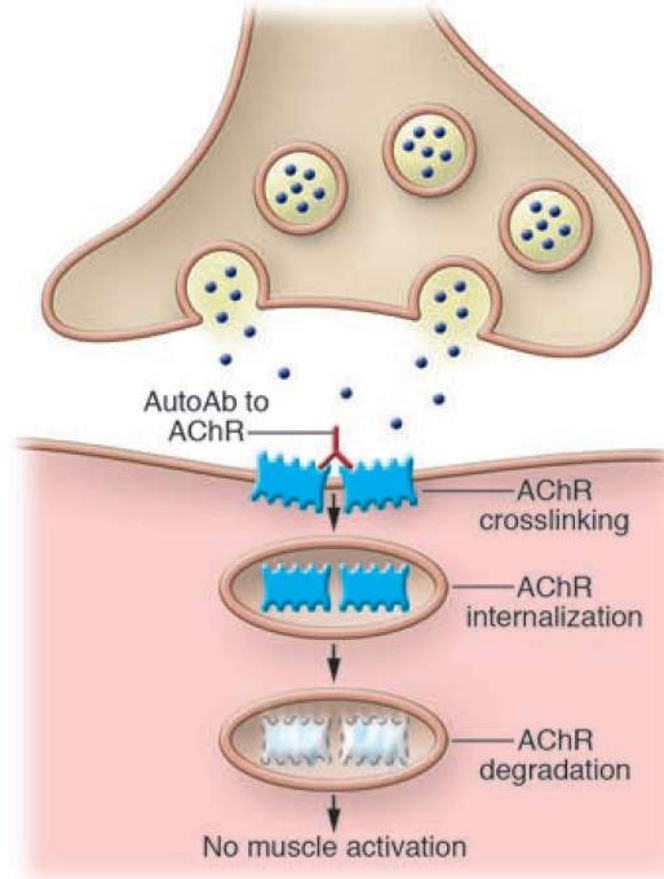


C Functional AChR block



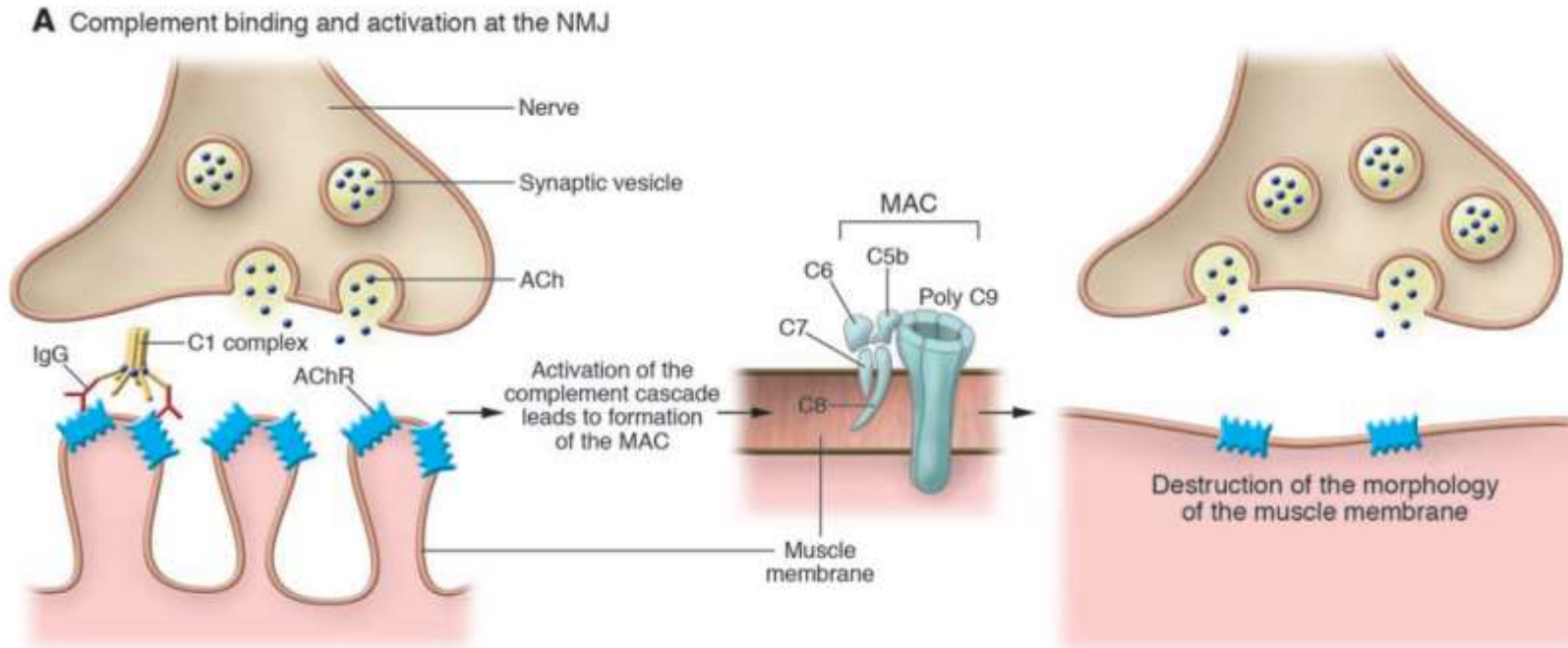
Autoantikörper blockieren ACh-Rezeptoren

B Antigenic modulation

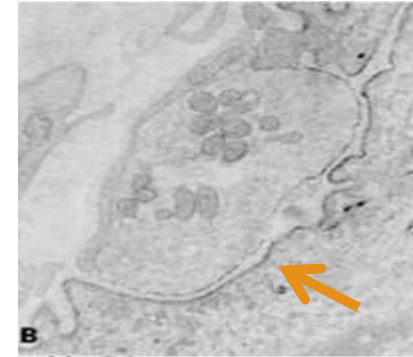


Autoantikörper vernetzen ACh-Rezeptoren ⇒ vorzeitiger Abbau

Komplementaktivierung bei AChR-Ak positiver Myasthenia gravis



Normale neuromuskuläre Endplatte mit C9-Reaktion

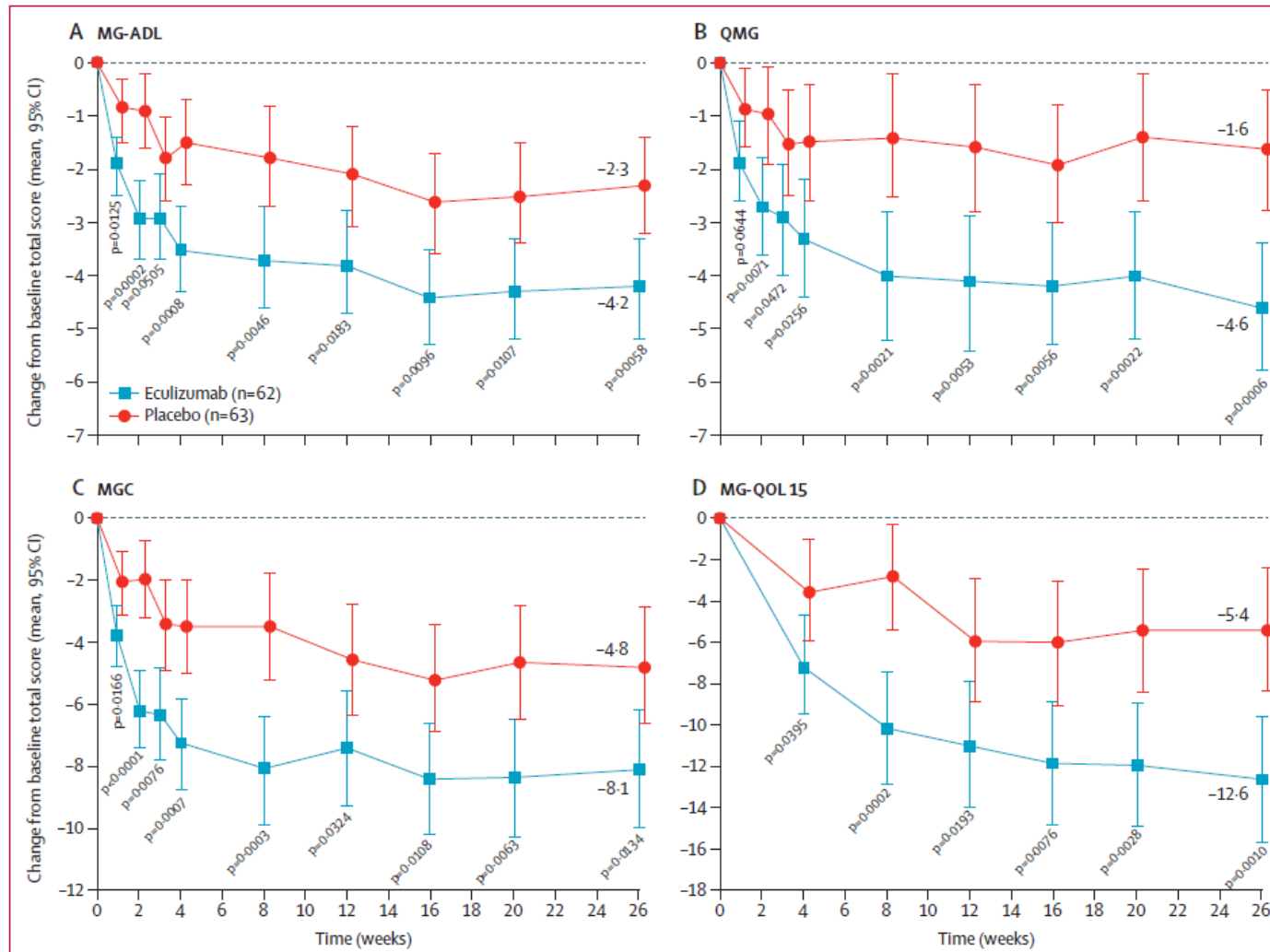


Zerstörte postsynaptische Membran

Nur AChR-Antikörper (= Subtyp IgG1/3) aktivieren die Komplementkaskade und MAC (membran attack complex)
⇒ Destruktion der postsynaptischen Membran.

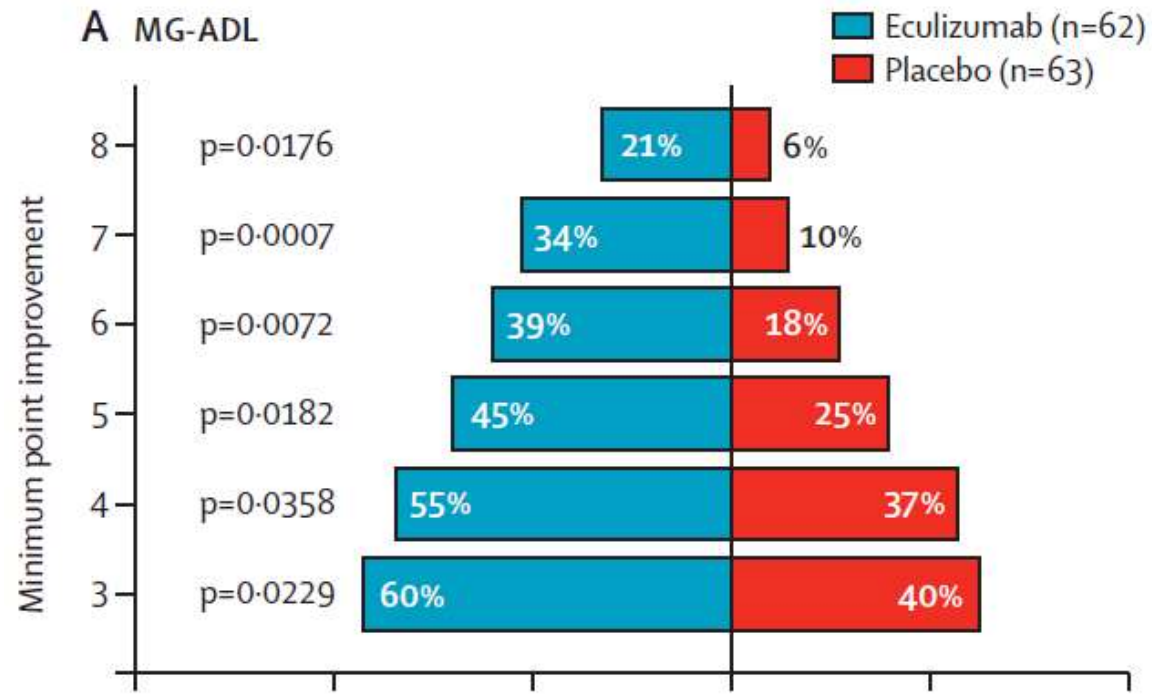
Anti-MuSK-Antikörper gehören dem IgG4-Subtyp an und aktivieren nicht Komplement.

Eculizumab: REGAIN – Studie: Ergebnisse

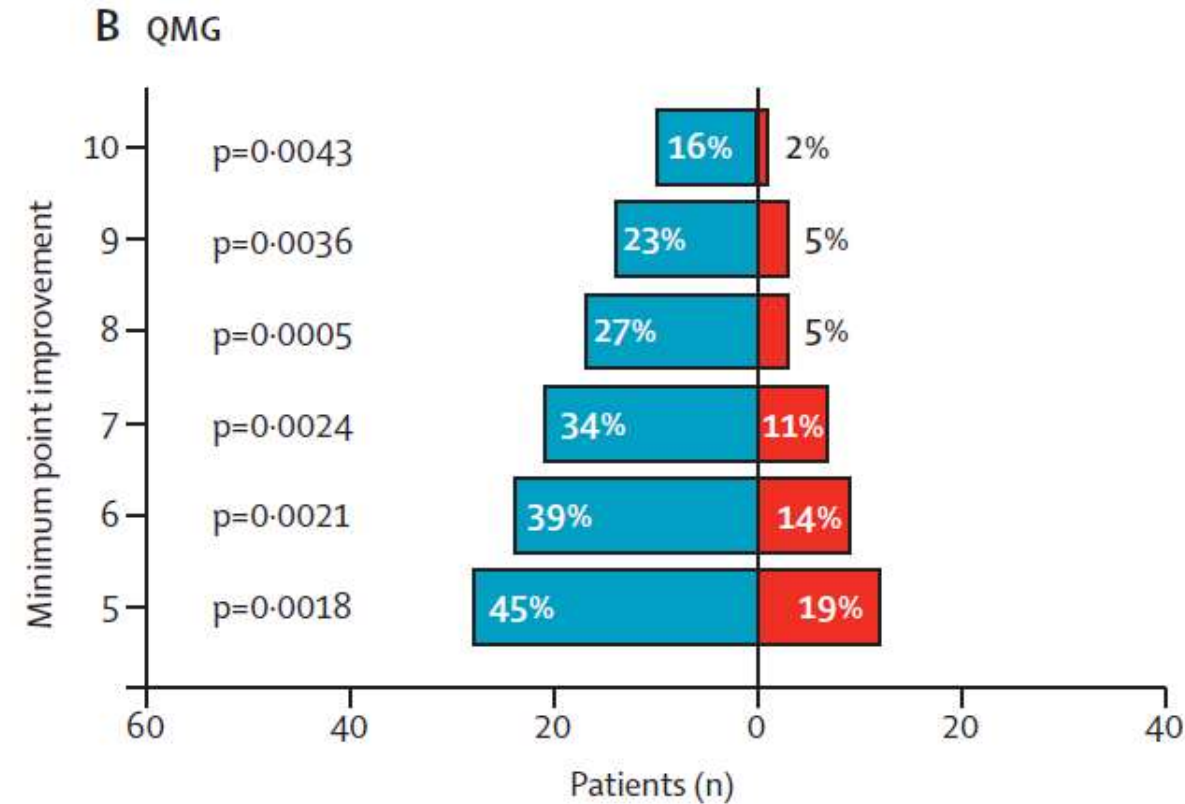


- **Zulassung Eculizumab (Soliris®): Therapie-refraktäre AchR-Ak positive generalisierte MG**

Eculizumab (Soliris®): Responderanalyse (26. Woche)



Responder: MG-ADL \geq 3 Punkte: 60%

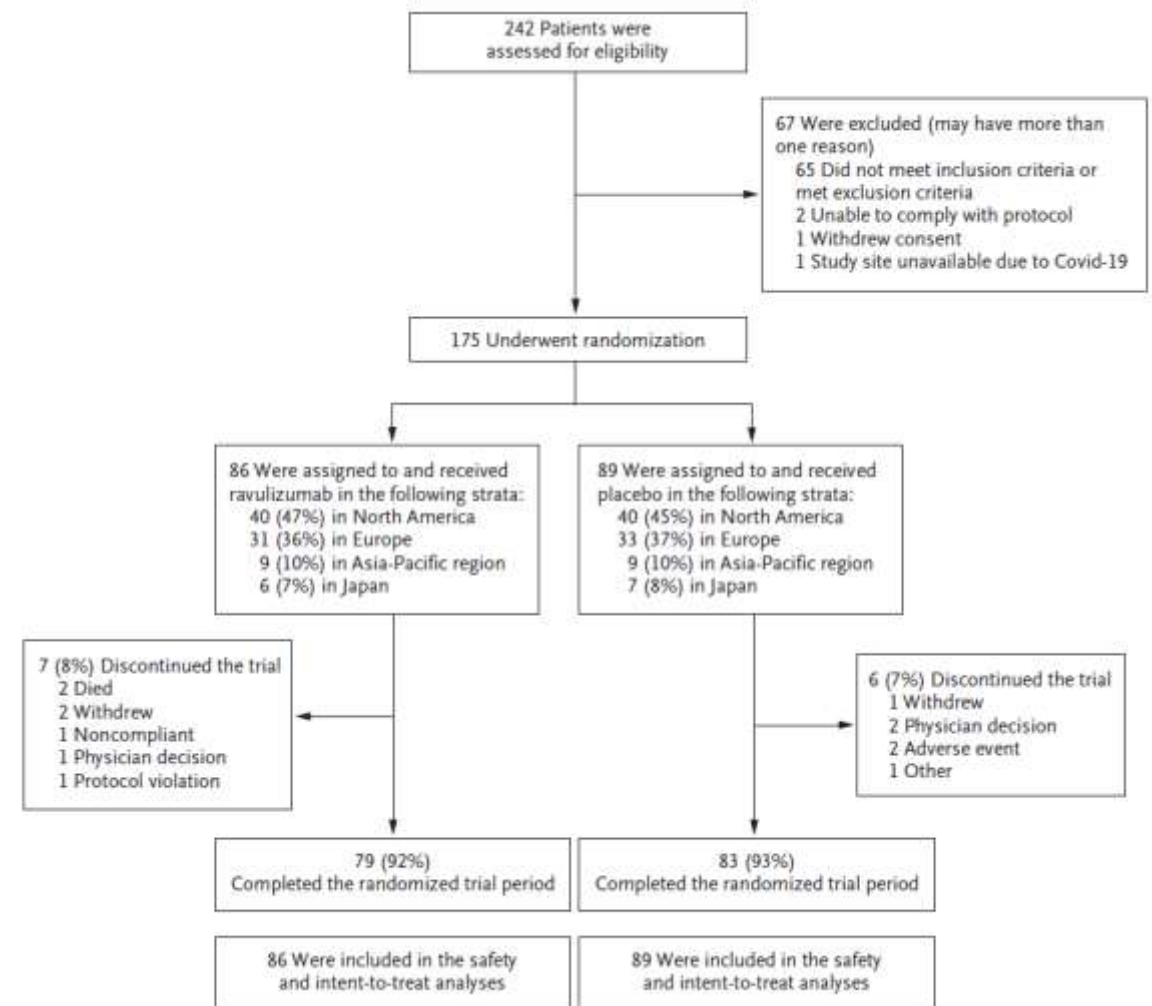


QMG \geq 5 Punkte: 45%

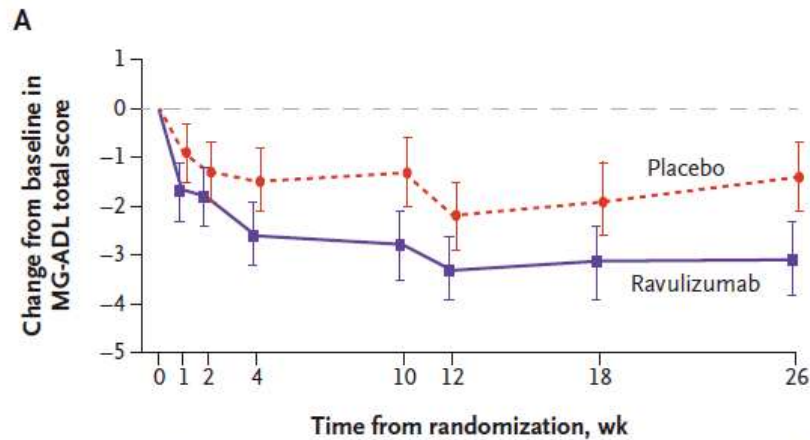
Ravalizumab: CHAMPION - Studie



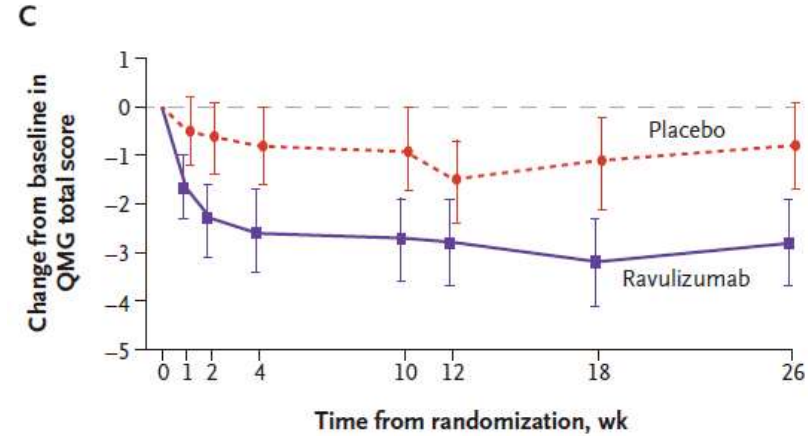
- Monoklonaler humanisierter Ak der an das terminale Complement Protein C5 bindet.
- Ravalizumab - Infusion iv (Initialdosis 2.700mg bei 60-100 kgKG), nach 2 Wo Beginn mit Erhaltungsdosis **alle 8** Wo 3.000 mg (unabhängig vom KG)



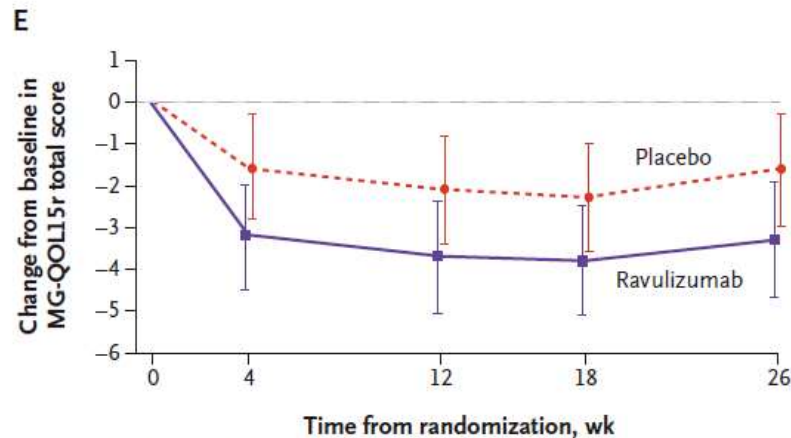
Ravulizumab: CHAMPION - Studie



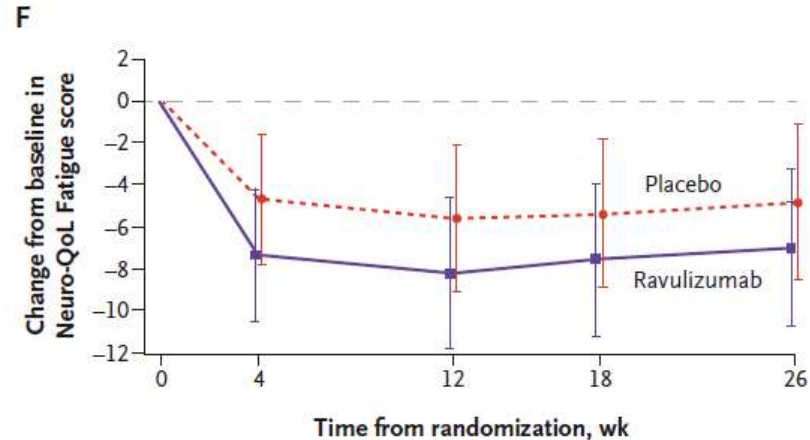
Ravulizumab	86	83	86	84	84	83	82	78
Placebo	89	85	87	84	86	84	82	82



Ravulizumab	86	81	84	79	80	73	79	76
Placebo	89	81	84	76	77	72	72	78



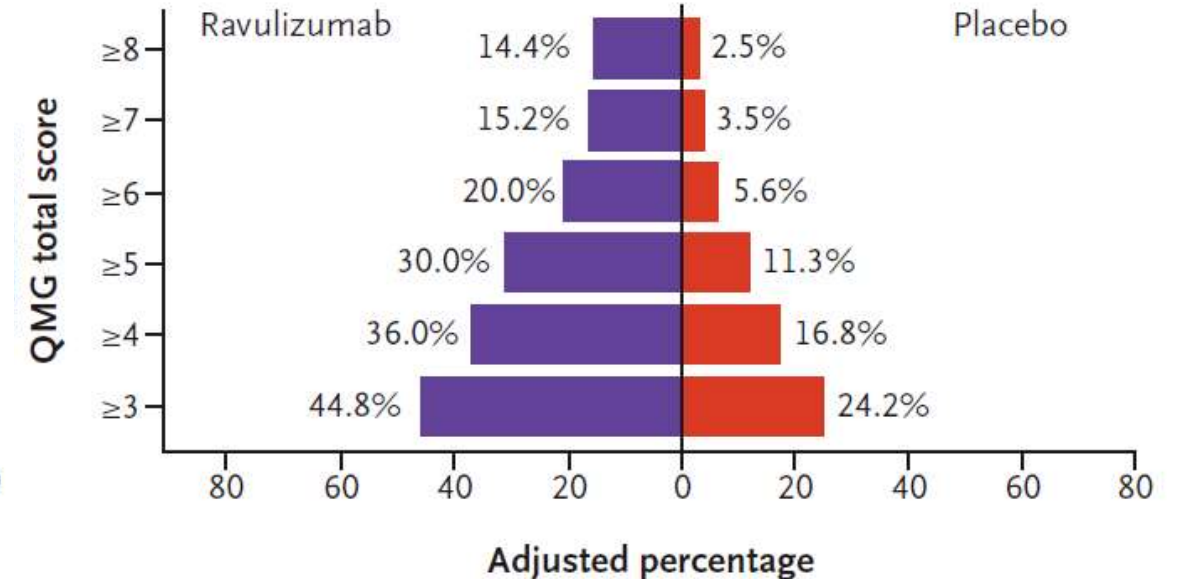
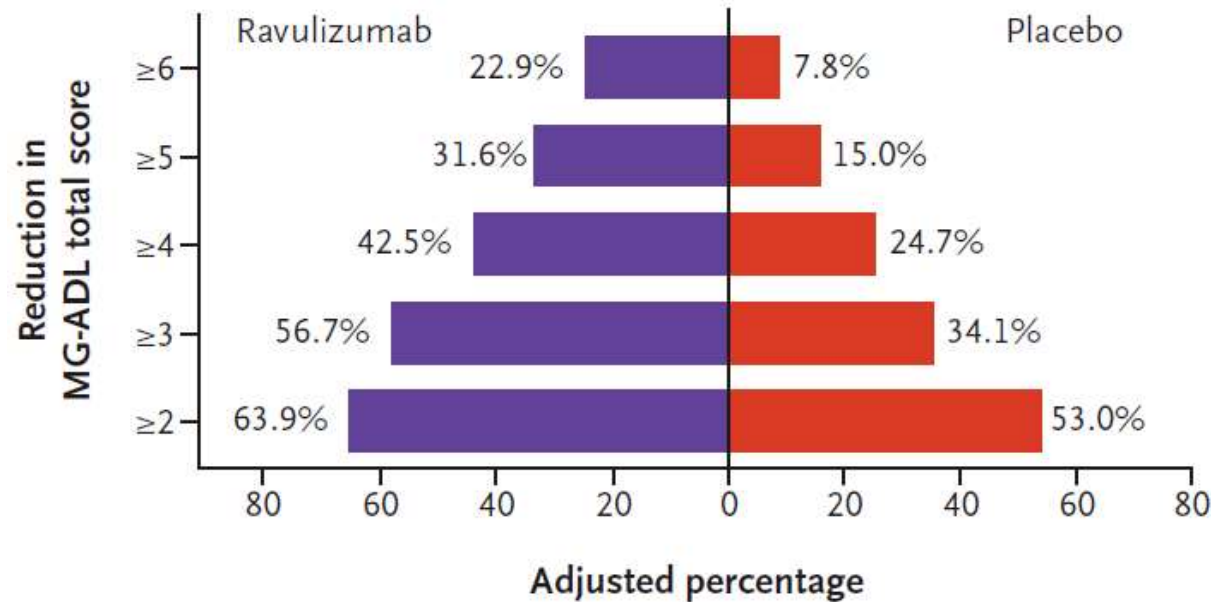
Ravulizumab	86	85	84	82	78
Placebo	89	85	87	81	82



Ravulizumab	86	83	83	82	77
Placebo	89	83	86	82	82

- **Zulassung Ravulizumab (Ultomiris®):** Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen **Anti-AChRec-Ak** positiven Patienten mit generalisierter MG.

Ravulizumab: CHAMPION – Studie – Responderanalyse (26. Woche)

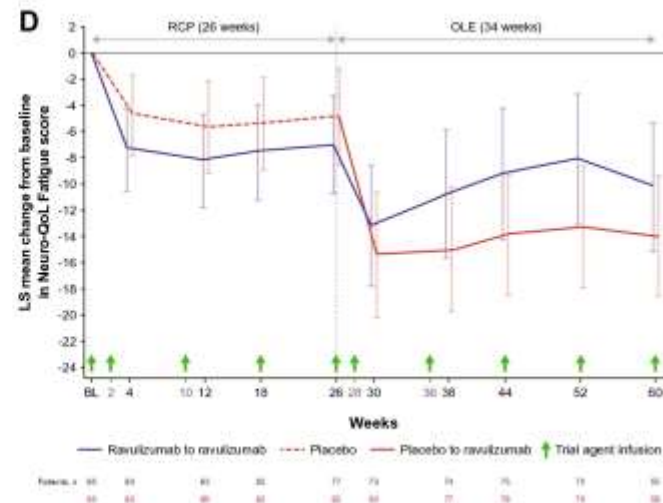
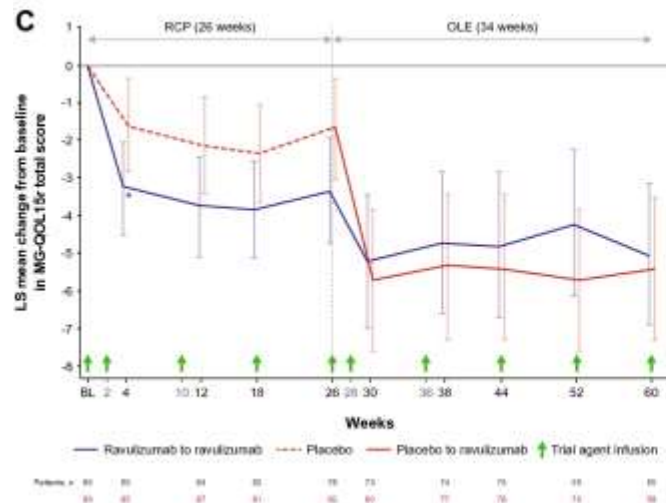
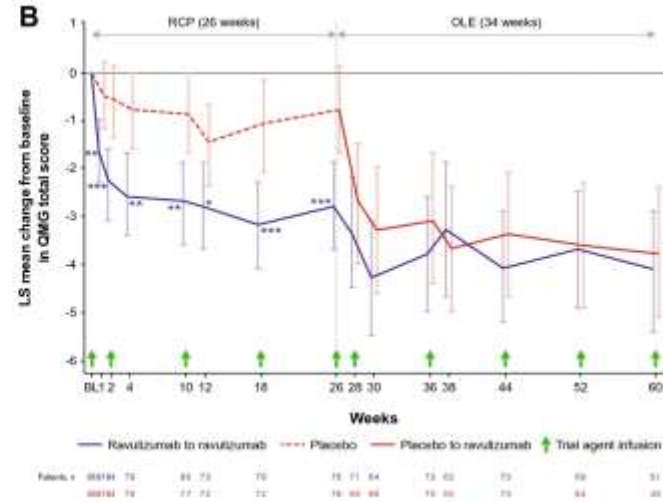
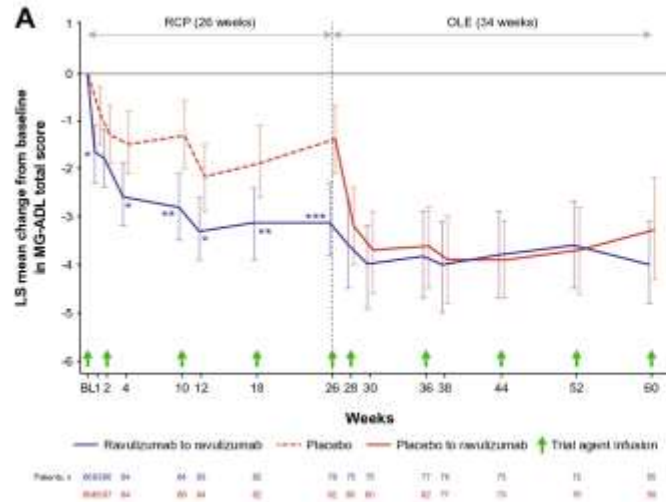


Responder: MG-ADL ≥ 3 Punkte: 57%
 MG-ADL ≥ 2 Punkte: 64%

QMG ≥ 5 Punkte: 30%
QMG ≥ 3 Punkte: 45%

Reevaluation (Responder?) nach zwei Infusionen (d.h. vor Drittgabe nach 8 Wochen) sinnvoll

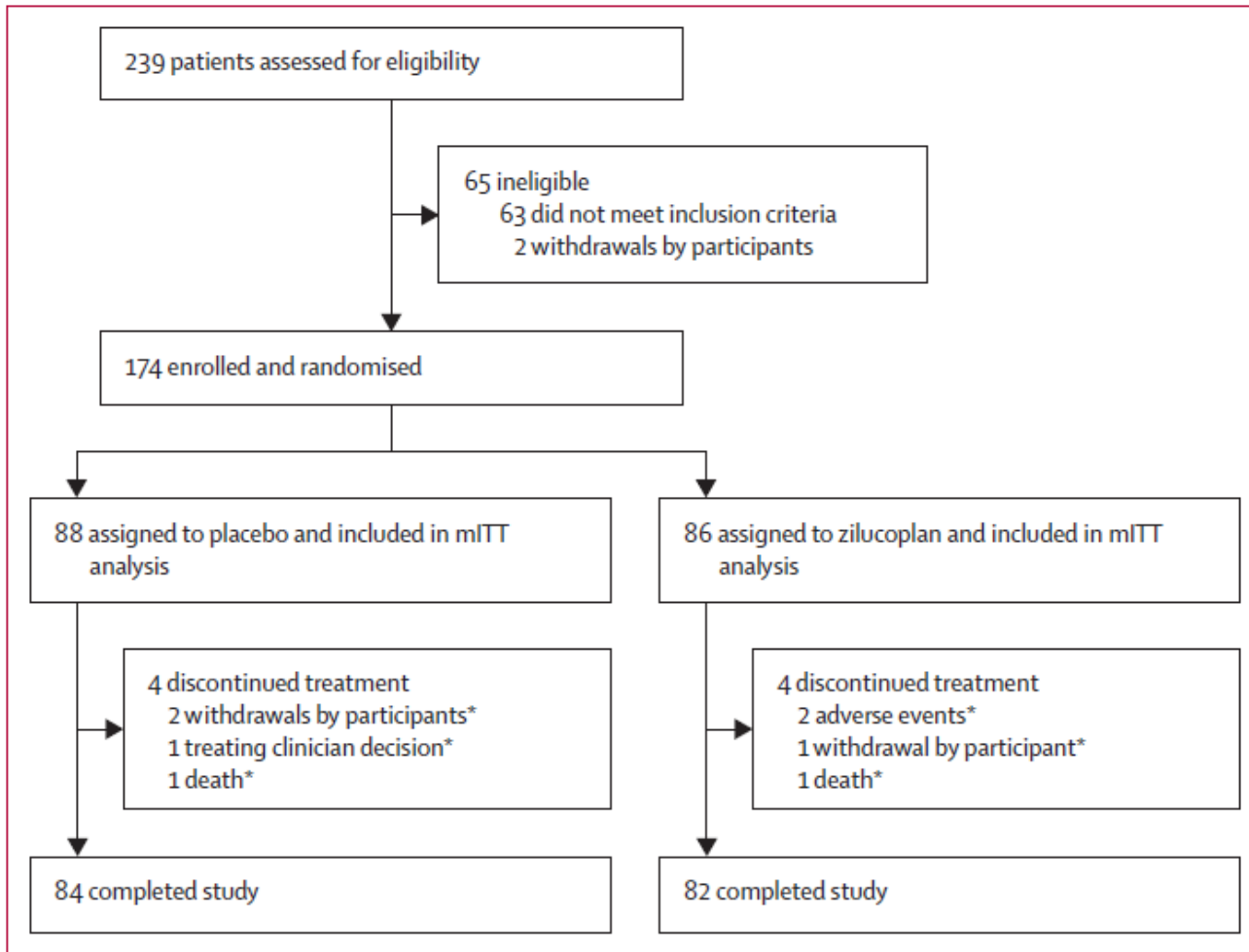
Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension



Open-label Extensionsstudie:
Nach 6 Mo (26 Wo) wurden die Placebo-Patienten auf Ravulizumab umgestellt

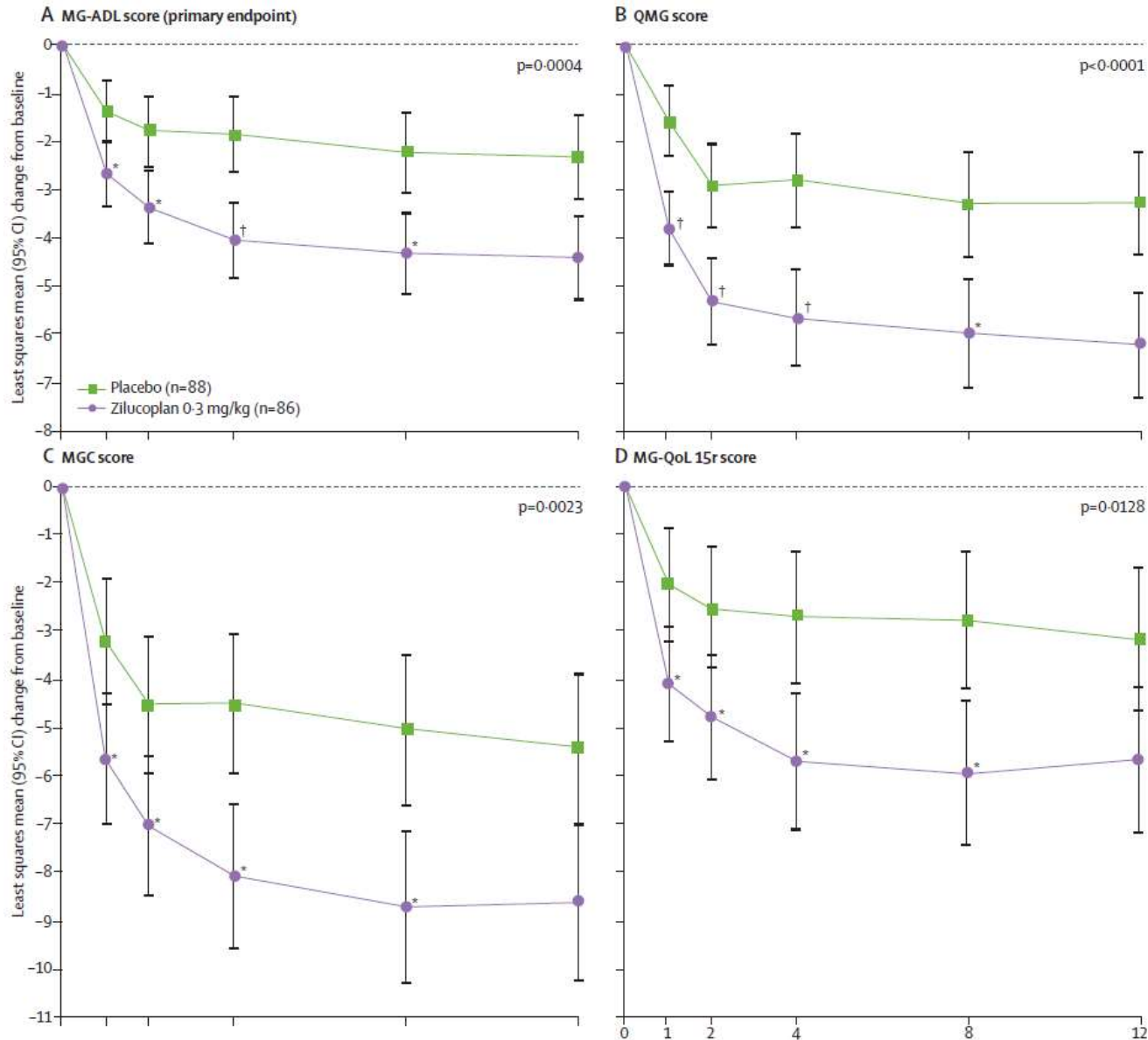
Ergebnis:
Bis zum Beobachtungszeitpunkt nach 15 Monaten erfolgte in allen Scores eine Angleichung an die Patienten, die primär Ravulizumab erhalten haben.

Zilucoplan: RAISE - Studie



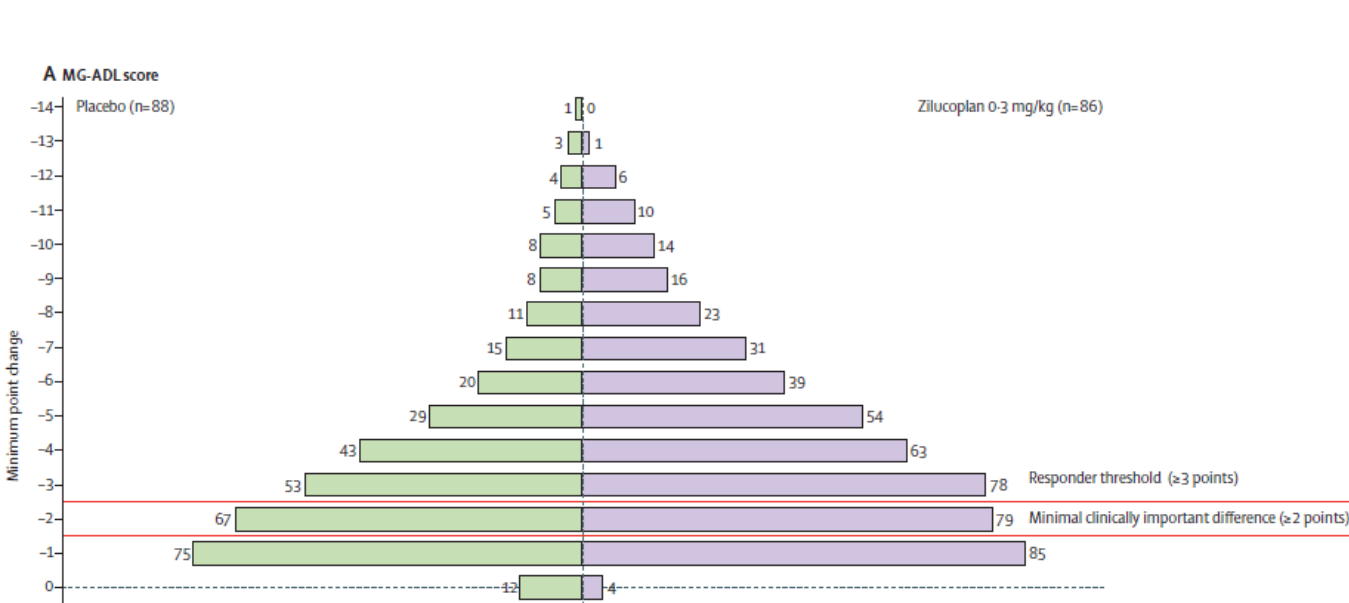
- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie über 12 Wochen
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score \geq 6
- Patienten mit generalisierter, AchR-Ak-positiver MG
- **Zilucoplan ist kein monoklonaler Ak, sondern ein synthetisches makrozyklisches Peptid aus 15 Aminosäuren, das an das terminale Complement C5 bindet**
- **Zilucoplan-s.c. Injektion 1x/d mit 0,3mg/kgKG**

Zilucoplan: RAISE - Studie

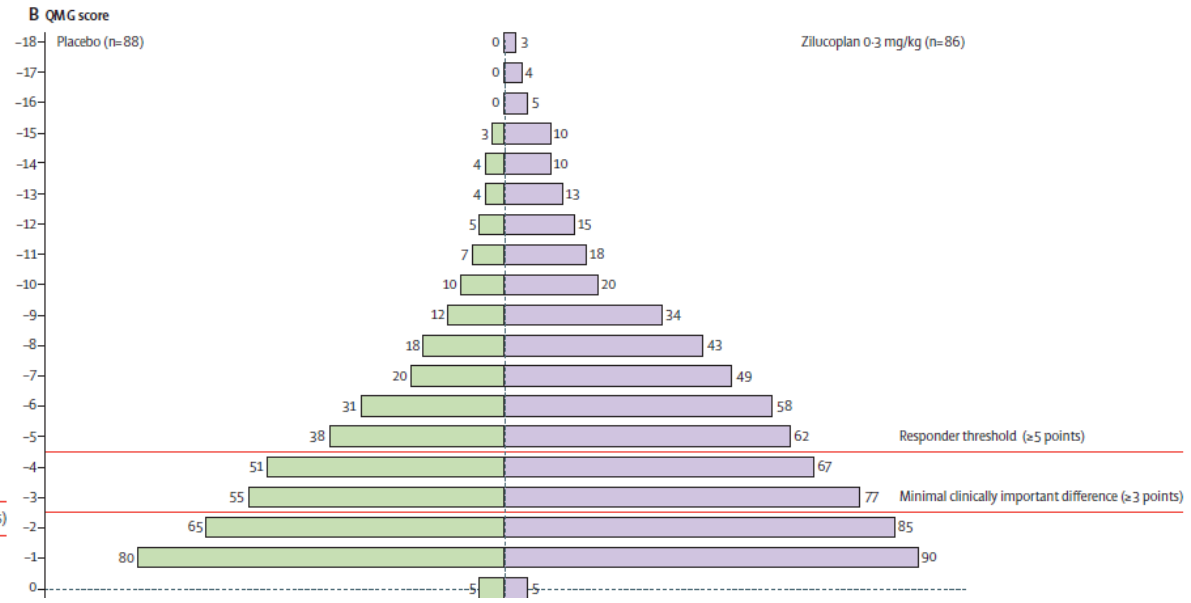


	Placebo (n=88)	Zilucoplan (n=86)	Difference, OR, or HR vs placebo (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Change from baseline to week 12, least squares mean (95% CI)				
MG-ADL score	-2.30 (-3.17 to -1.43)	-4.39 (-5.28 to -3.50)	-2.09 (-3.24 to -0.95)	0.0004
Secondary endpoints				
Change from baseline to week 12, least squares mean (95% CI)				
QMG score	-3.25 (-4.32 to -2.17)	-6.19 (-7.29 to -5.08)	-2.94 (-4.39 to -1.49)	<0.0001
MGC score	-5.42 (-6.98 to -3.86)	-8.62 (-10.22 to -7.01)	-3.20 (-5.24 to -1.16)	0.0023
MG-QoL 15r score	-3.16 (-4.65 to -1.67)	-5.65 (-7.17 to -4.12)	-2.49 (-4.45 to -0.54)	0.013

Zilucoplan: RAISE – Studie – Responderanalyse (12. Woche)



Responder: MG-ADL \geq 3 Punkte: 53%
MG-ADL \geq 2 Punkte: 67%



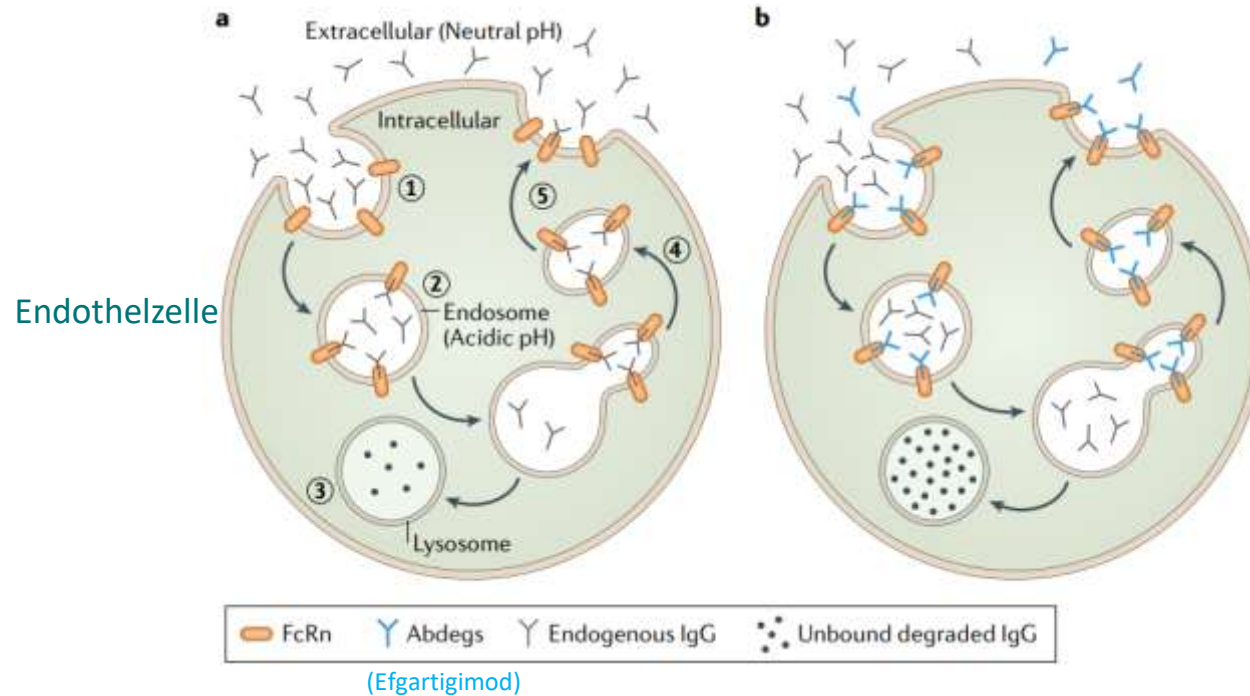
QMG \geq 5 Punkte: 38%
QMG \geq 3 Punkte: 55%

Zulassung Zilucoplan (Zilbrysq®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak positiver MG, zusätzlich zur Standardtherapie

FcRn - Inhibition

- Efgartigimod (Vyvgart[®]): i.v. oder s.c.
- Rozanolixizumab (Rystiggo[®]): s.c.
- Nipocalimab (Imaavy[®]): i.v.

Wirkmechanismus FcRn-Inhibition: Blockade des zellulären IgG-Recyclings

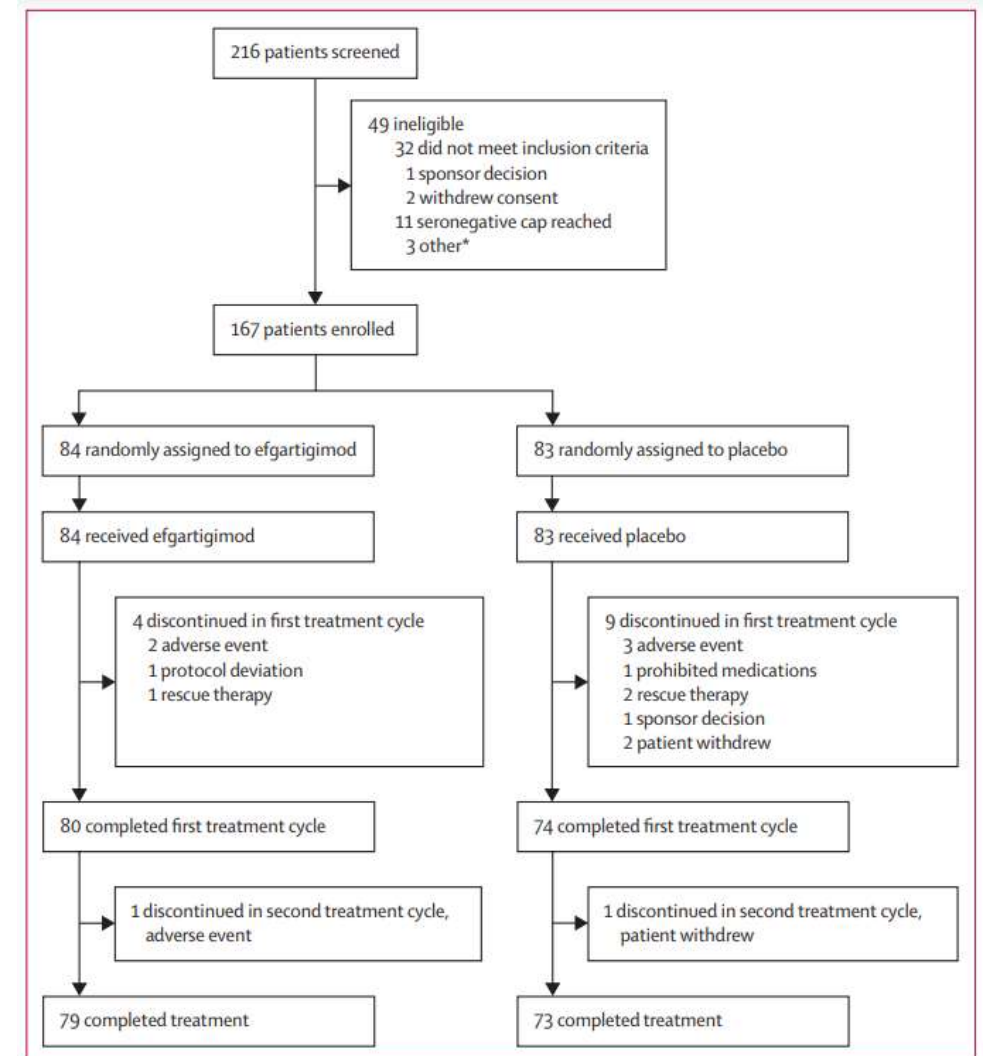


IgG wird kontinuierlich durch Pinozytose von Endothelzellen aufgenommen. Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) in den Endosomen bindet IgG und schützt IgG vor dem lysosomalen Abbau. Efgartigimod (humanes IgG1-Ak-Fragment) blockiert den FcRn in den Endosomen. Dadurch werden IgG-Ak in Lysosomen überführt, abgebaut und es sinkt die Konzentration aller IgG-Ak (alle Subtypen) im Blut, einschließlich pathogener ACh-Rec-Ak, MUSK-Ak. Somit pharmakologische Ak-Depletion analog PE oder IA.

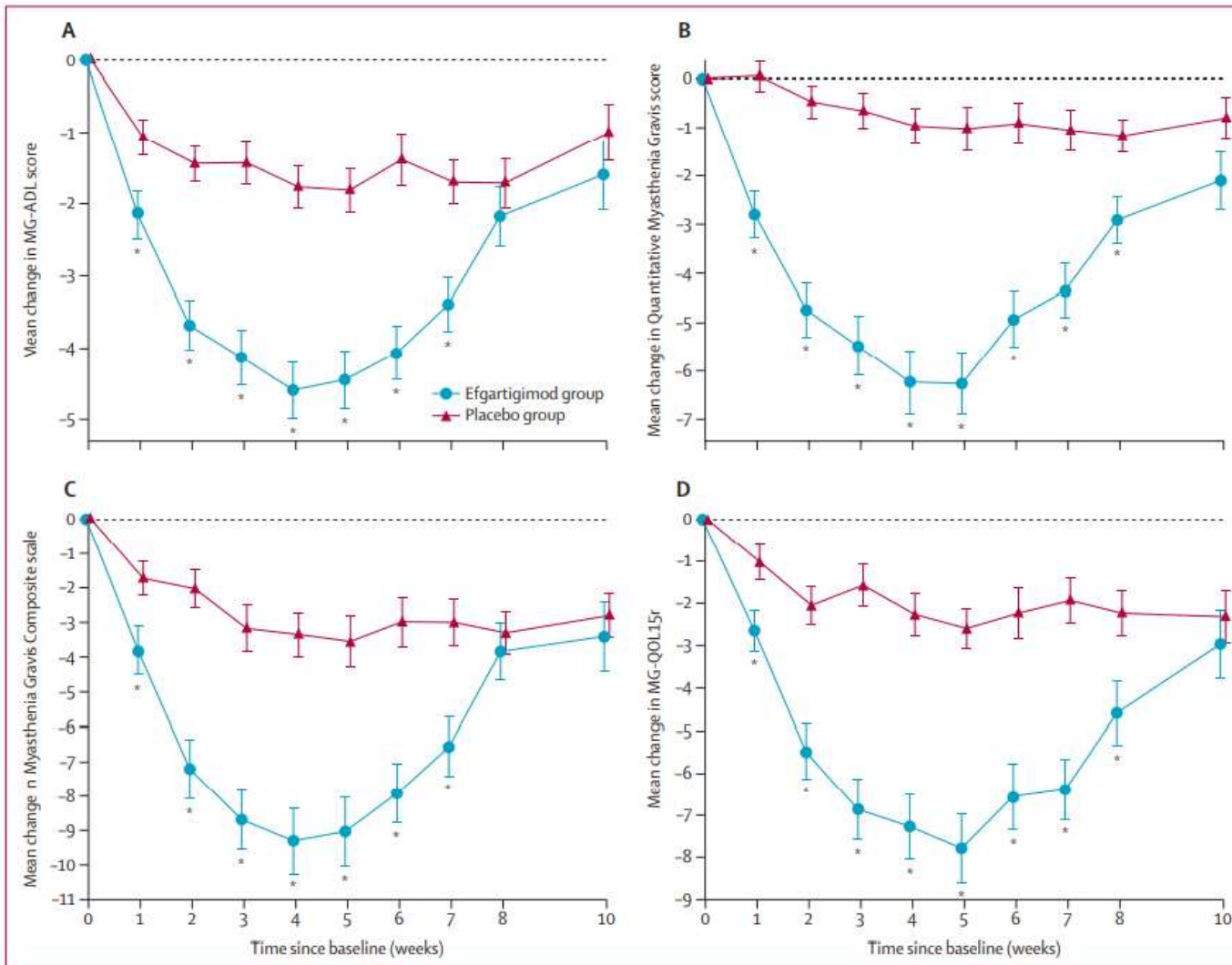
Efgartigimod: ADAPT - Studie



- Efgartigimod: humanes IgG1-Ak Fc-Fragment und natürlicher Ligand am FcRn
- Efgartigimod – i.v.: 10mg/kg iv (max. 1.200mg) über 1 h
- 1. Zyklus: **1x/Wo über 4 Wochen,**
- 2. Zyklus (über 4 Wo): frühestens 7 Wo nach der ersten
- Infusion des 1. Zyklus
- Primärer Endpunkt: MG-ADL (≥ 2 Pkte Verbesserung über ≥ 4 Wo)
- Abstand der Cyclen nach klinischem Effekt (< alle 7 Wo: formal Off-Label, gute Doku!)



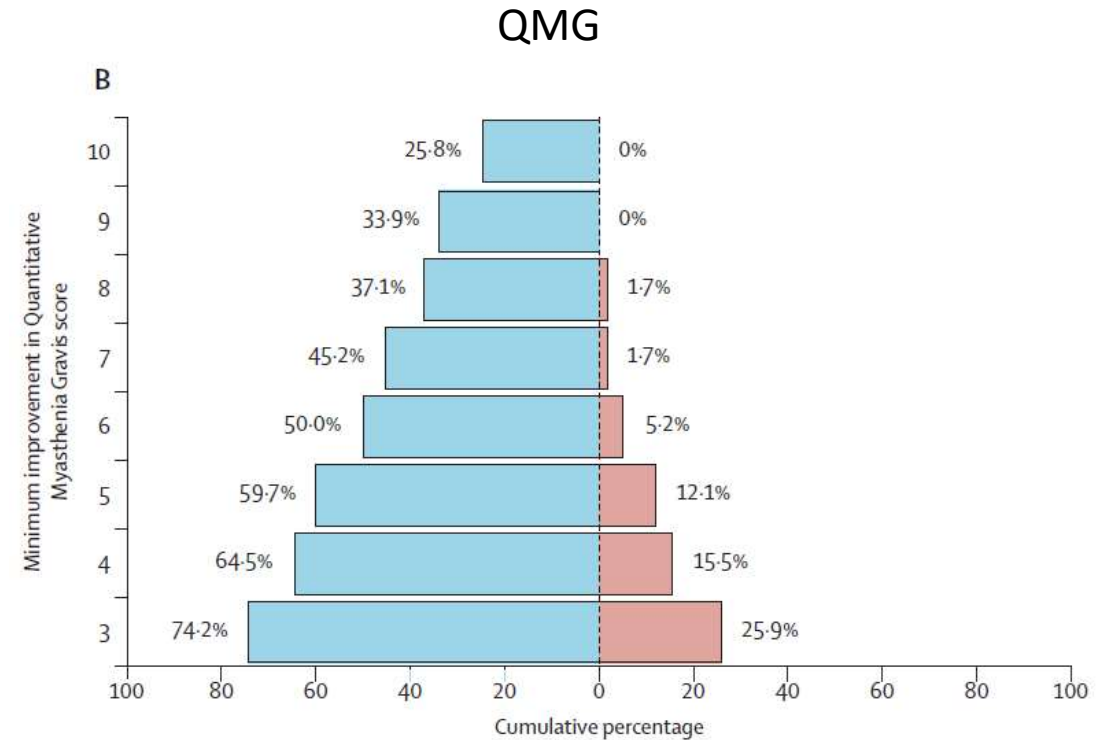
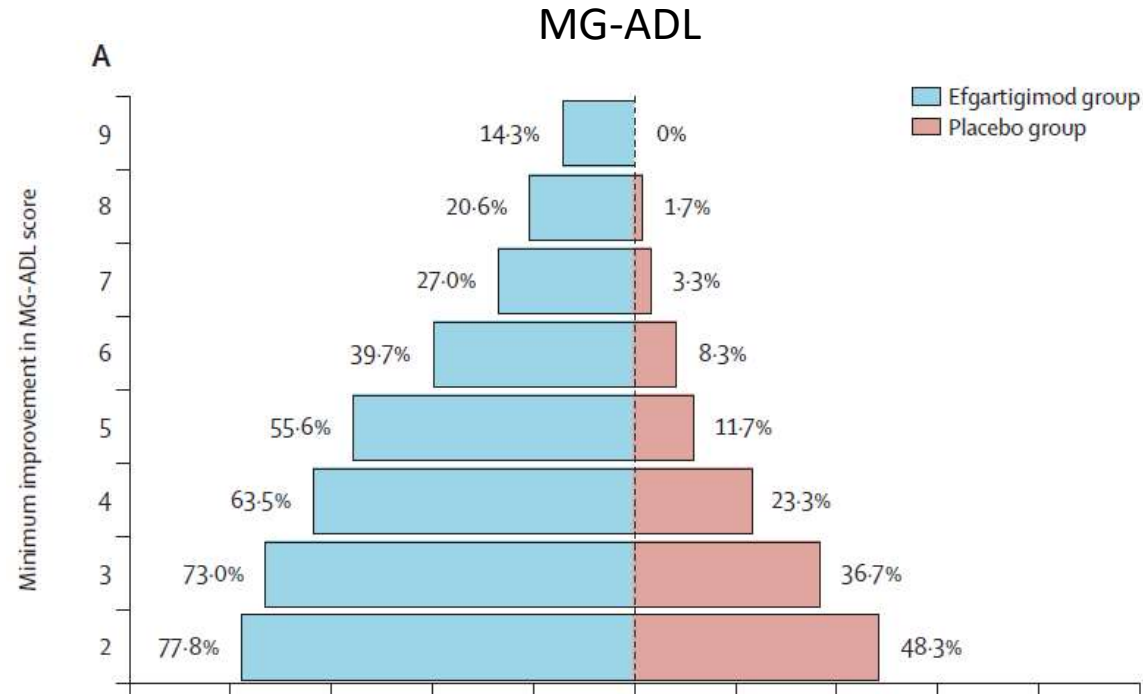
Efgartigimod: ADAPT - Studie



Effekt nach 1 Cyclus

- **Zulassung Efgartigimod (Vyvgart®):**
Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen **Anti-AChRec-Ak** positiven Patienten mit generalisierter MG.

Efgartigimod: ADAPT – Responderanalyse (5. Woche-1 Wo nach letzter Inf.)



Responder: MG-ADL \geq 3 Punkte: 73%
MG-ADL \geq 2 Punkte: 78%

QMG \geq 5 Punkte: 60%
QMG \geq 3 Punkte: 74%

Wichtig (auch für MD): Dokumentation des klin. Befundes vor Beginn der Therapie und während der ersten 2 Zyklen. Dazu erforderlich: MG-ADL, QMG, (MG-QOL 15). Responder/Non-Responder kann nach 2 Zyklen geklärt werden.



Efgartigimod (Vyvgart[®])

i.v. versus s.c.

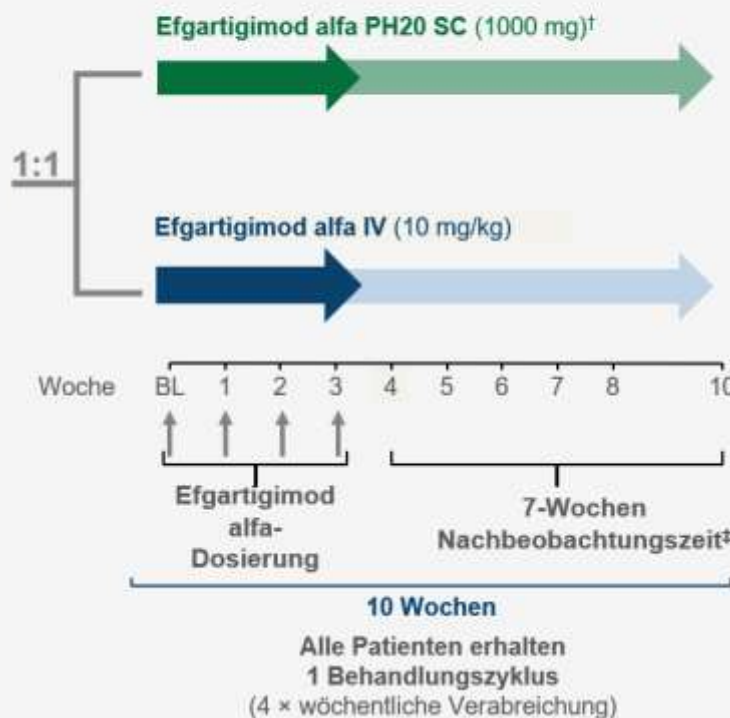
Efgartigimod: ADAPT – SC 2001 Studie



ADAPT-SC 2001

110 erwachsene Patienten mit gMG

- Einschlusskriterien:**
- MGFA-Klasse II-IV
 - MG-ADL-Wert ≥ 5
 - Bei ≥ 1 stabiler gMG-Behandlung*



	Efgartigimod alfa PH20 SC (n=55)	Efgartigimod alfa IV (n=55)
Alter, Jahre (SD)	50.9 (15.8)	55.8 (15.4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	24 (43.6)	21 (38.2)
Weiblich	31 (56.4)	34 (61.8)
Gewicht, Median (Spanne)	78.3 (42.0-150.2)	78.0 (45.0-139.3)
Zeit seit gMG-Diagnose, Jahre (SD)	6.3 (6.4)	7.7 (8.5)
MGFA-Krankheitsklasse bei der Untersuchung, n (%)		
Klasse II	29 (52.7)	22 (40.0)
Klasse III	24 (43.7)	30 (54.5)
Klasse IV	2 (3.6)	3 (5.5)
Vorherige Thymektomie, n (%)	16 (29.1)	13 (23.6)
AChR-Ab positiv, n (%)	45 (81.8)	46 (83.6)
MG-ADL-Gesamtwertung, Mittelwert (SD)	8.8 (2.6)	8.5 (2.6)
QMG-Gesamtwertung, Mittelwert (SD)	14.9 (4.4)	15.5 (4.5)
MG-Therapie bei Studienbeginn, n (%)		
Jedes Steroid	40 (72.7)	33 (60.0)
Jede NSIST	23 (41.8)	25 (45.5)
Jedes AChEI	48 (87.3)	47 (85.5)
Steroid + NSIST	19 (34.5)	16 (29.1)
Nur AChEI	11 (20.0)	12 (21.8)

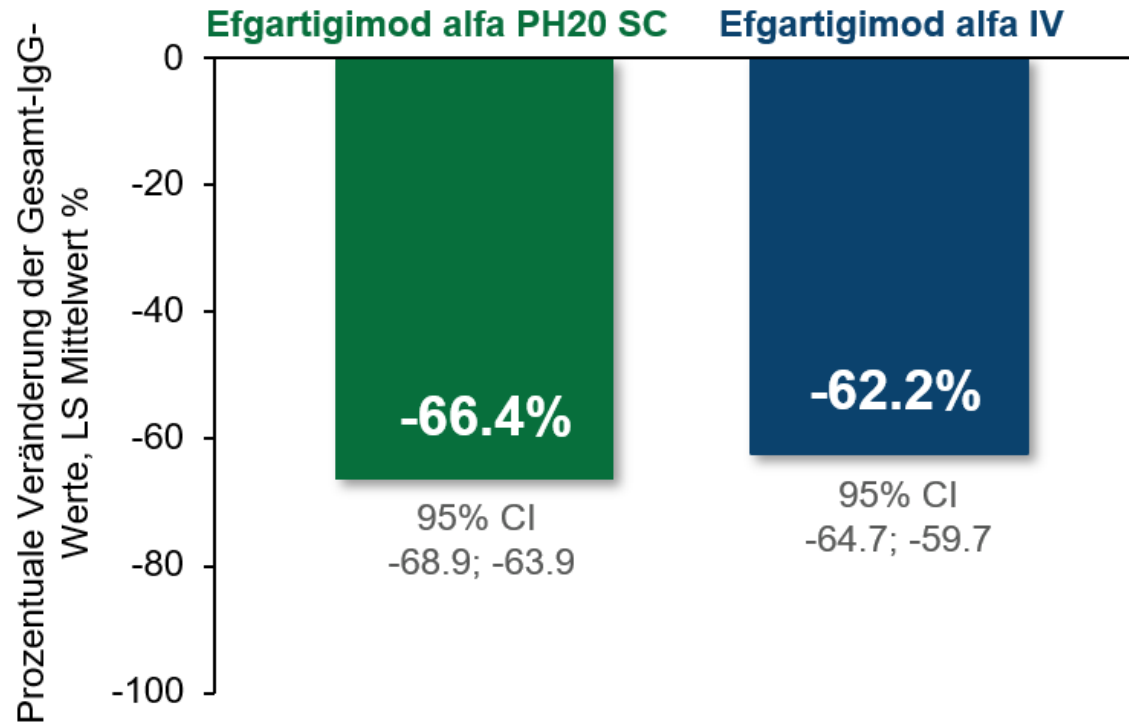
Efgartigimod - subcutan: 1.000 mg fix s.c. (5,6 ml über 30-90 s)

1. Zyklus: **1x/Wo über 4 Wochen**, 2. Zyklus (über 4 Wo: frühestens 7 Wo nach der ersten Infusion der 1. Zyklus



Primärer Endpunkt

Prozentuale Gesamt-IgG-Reduktion vom
Ausgangswert an Tag 29
Gesamte Studienpopulation



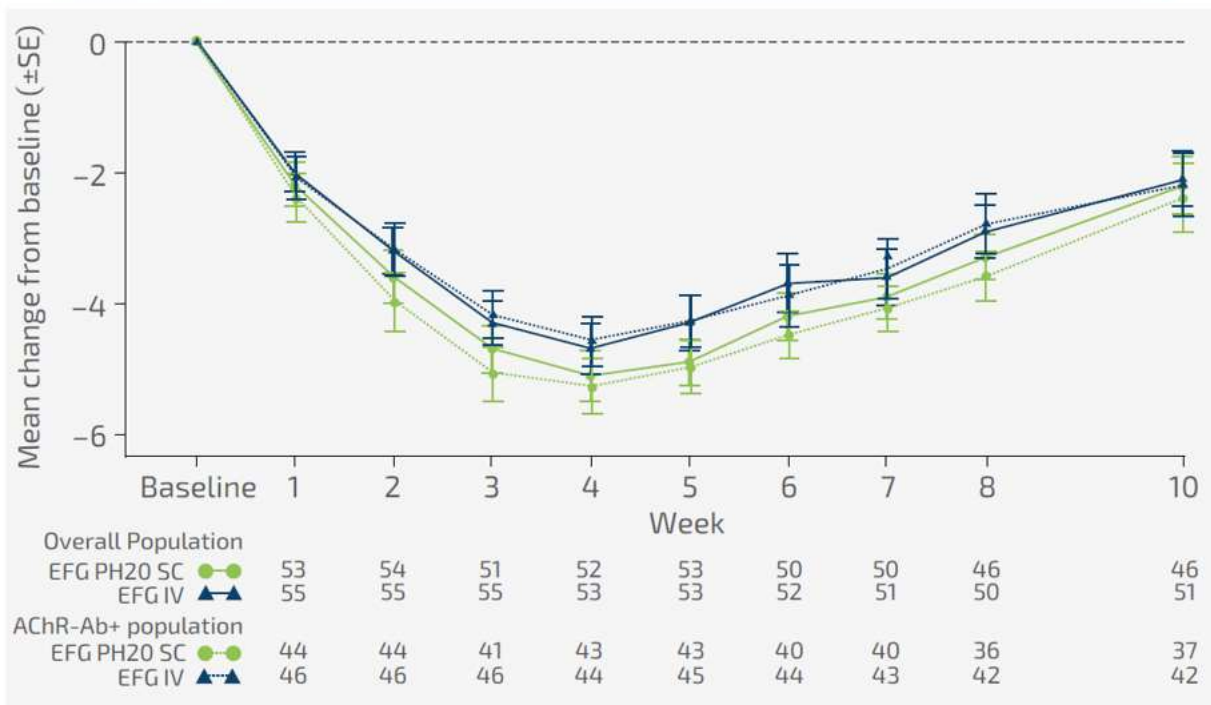
Der primäre Endpunkt wurde erreicht:

Efgartigimod PH20 SC 1000 mg war der Behandlung mit Efgartigimod alfa IV 10 mg/kg nicht unterlegen.¹

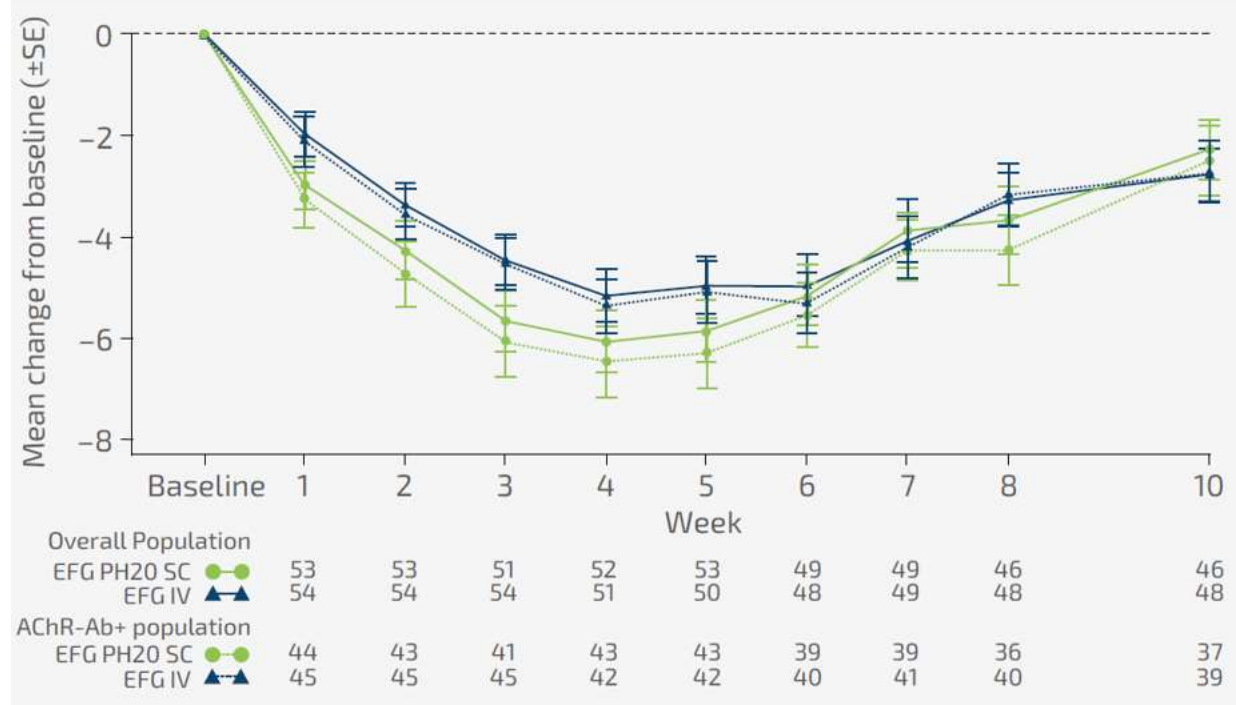


Sekundäre Endpunkte

Mittlere Veränderung des MG-ADL-Scores vom Ausgangswert im Zeitverlauf² Gesamt- und AChR-Ak+-Population



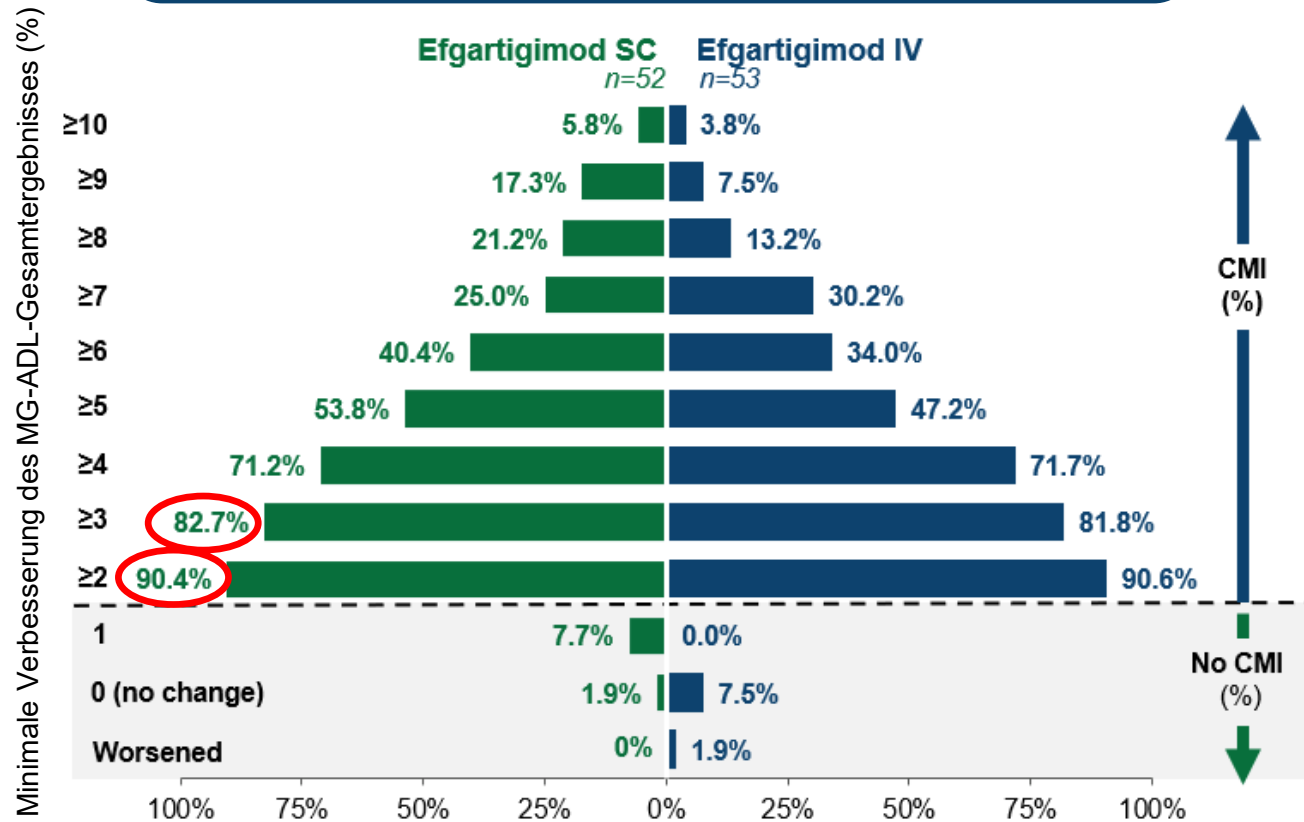
Mittlere Veränderung des QMG-Wertes gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf² Gesamt- und AChR-Ak+-Populationen



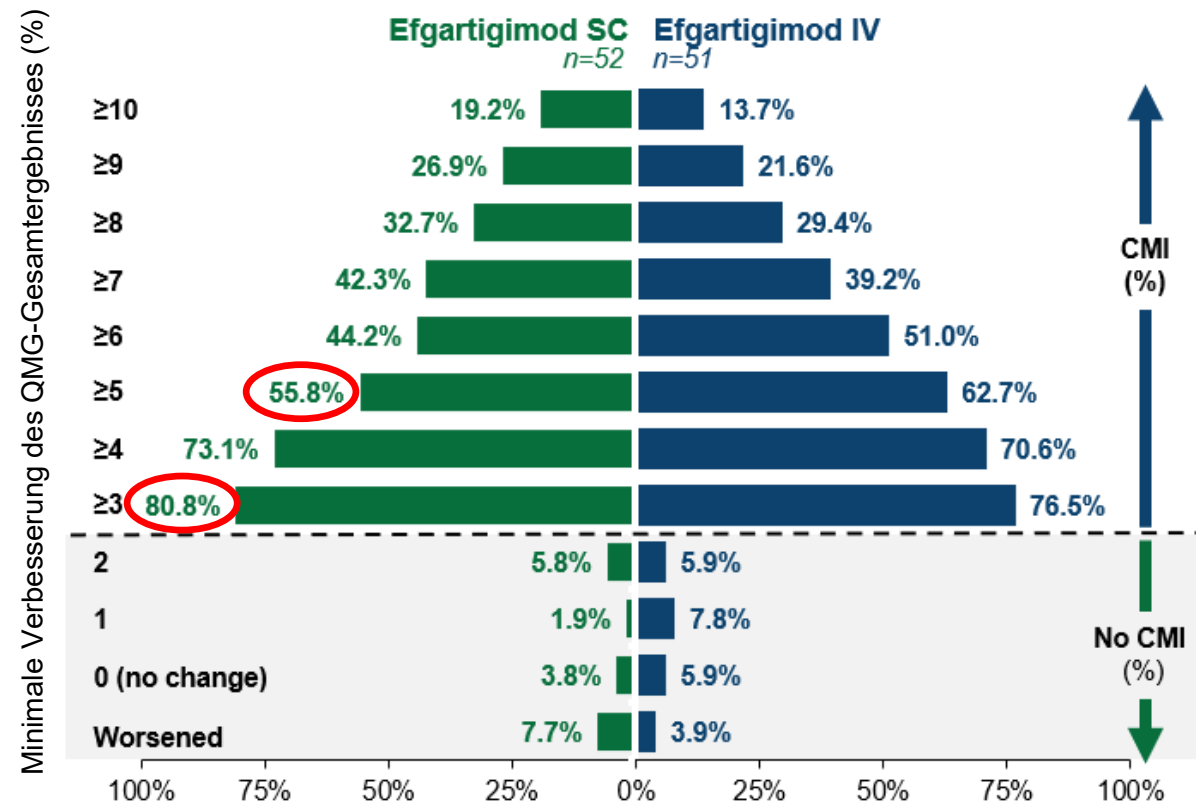
ADAPT-SC 2001: Anteil der Patienten mit MG-ADL und QMG-Gesamtwertänderung (5. Woche-1 Wo nach letzter Inf.)



Veränderung des MG-ADL-Gesamtergebnisses



Veränderung des QMG-Gesamtergebnisses



Efgartigimod alfa SC Efgartigimod alfa IV

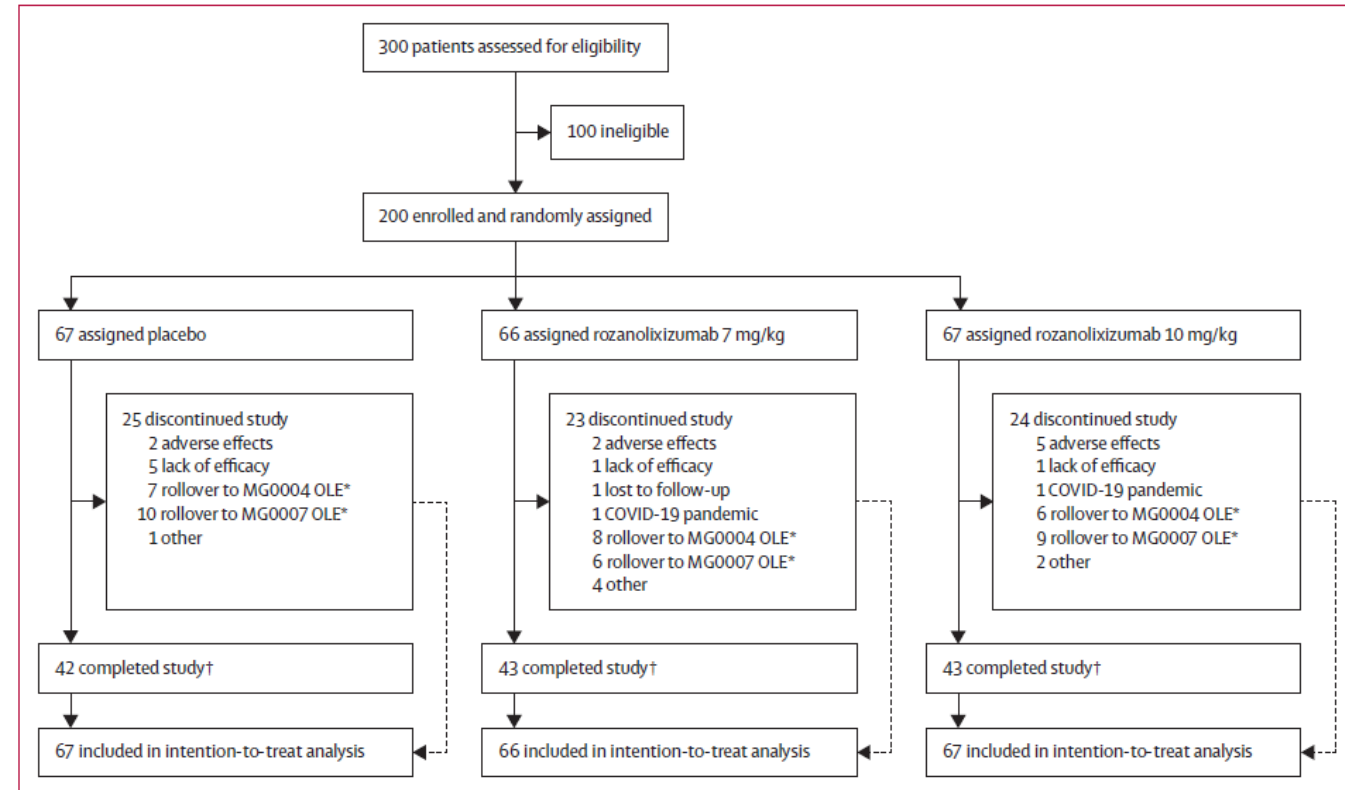
CMI, klinisch bedeutsame Verbesserung; IV, intravenös; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis; SC, subkutan.

1. Mantegazza R, et al. Präsentiert auf dem 7. Internationalen Myologiekongress; 12. bis 15. September 2022; Nizza, Frankreich. Interne Daten, die noch nicht veröffentlicht sind, werden auf Anfrage von argenx zur Verfügung gestellt.

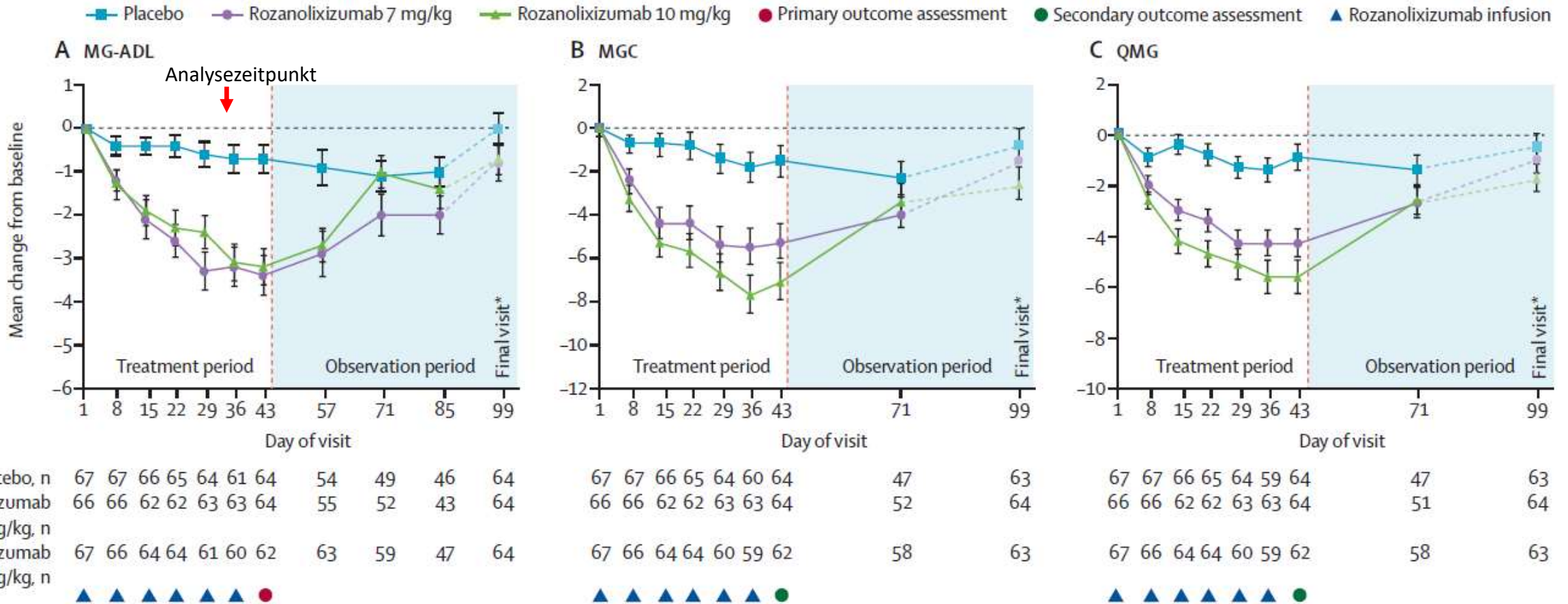
Rozanolixizumab (sprich: ‚Rosimab‘): MycarinG - Studie



- Rozanolixizumab: humanes IgG1-Ak Fc-Fragment und Ligand am FcRn
- 3-armige Studie: Rozanolixizumab 7 oder 10 mg/kg sc vs Plazebo 1x/Wo über 6 Wo
- Applikation als s.c.-Infusion über Pumpe oder als ‚manual push‘
- Primärer Endpunkt: MG-ADL
- Meist 4 Zyklen/Jahr



Rozanolixizumab: MycarinG - Studie



MG-ADL responder rates vs placebo:*

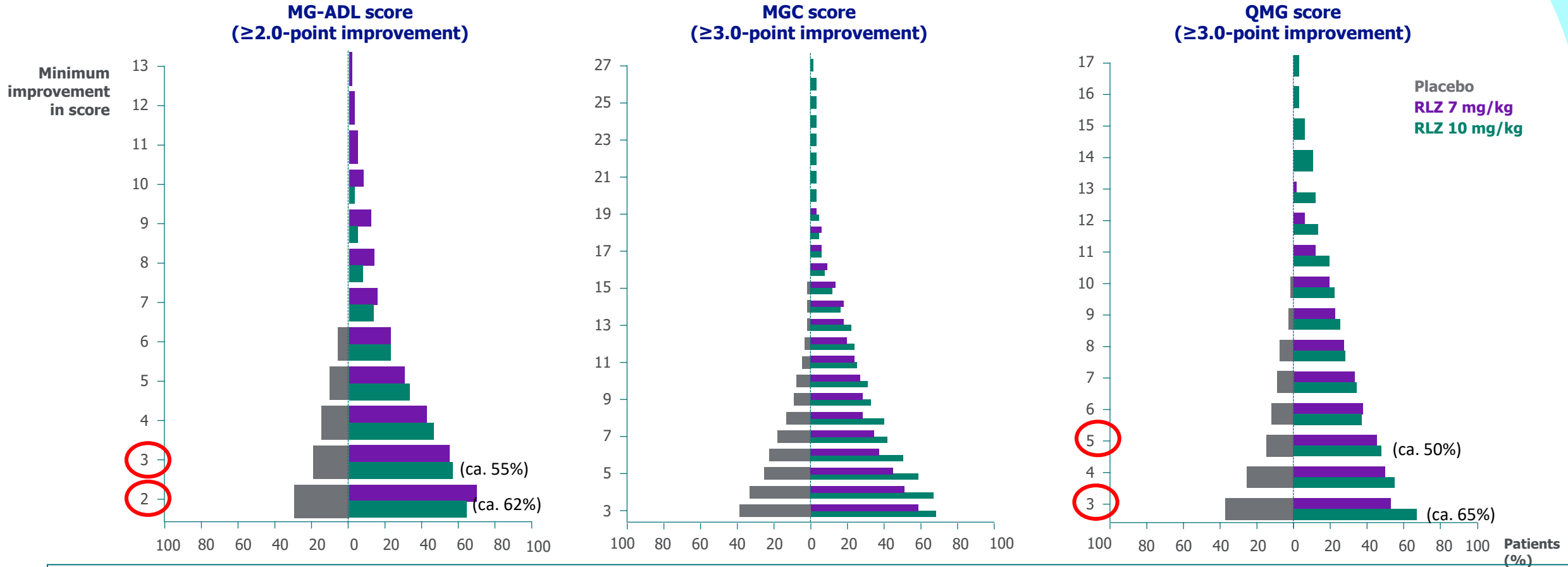
- 7 mg/kg: OR 7.918 (CI 2.068, 30.314), $p < 0.001$
- 10 mg/kg: OR 7.191 (CI 1.911, 27.055), $p < 0.001$

- **Wirkeintritt: ab Tag 8 signifikant**
- **Wirkung bei MUSK-Ak vergleichbar**

• **Zulassung Rozanolixizumab (Rystiggo®):** Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen **Anti-AChRec-Ak** oder **Anti-MUSK-**positiven Patienten mit generalisierter MG.

MycarinG MG-ADL, MGC and QMG response at Day 43

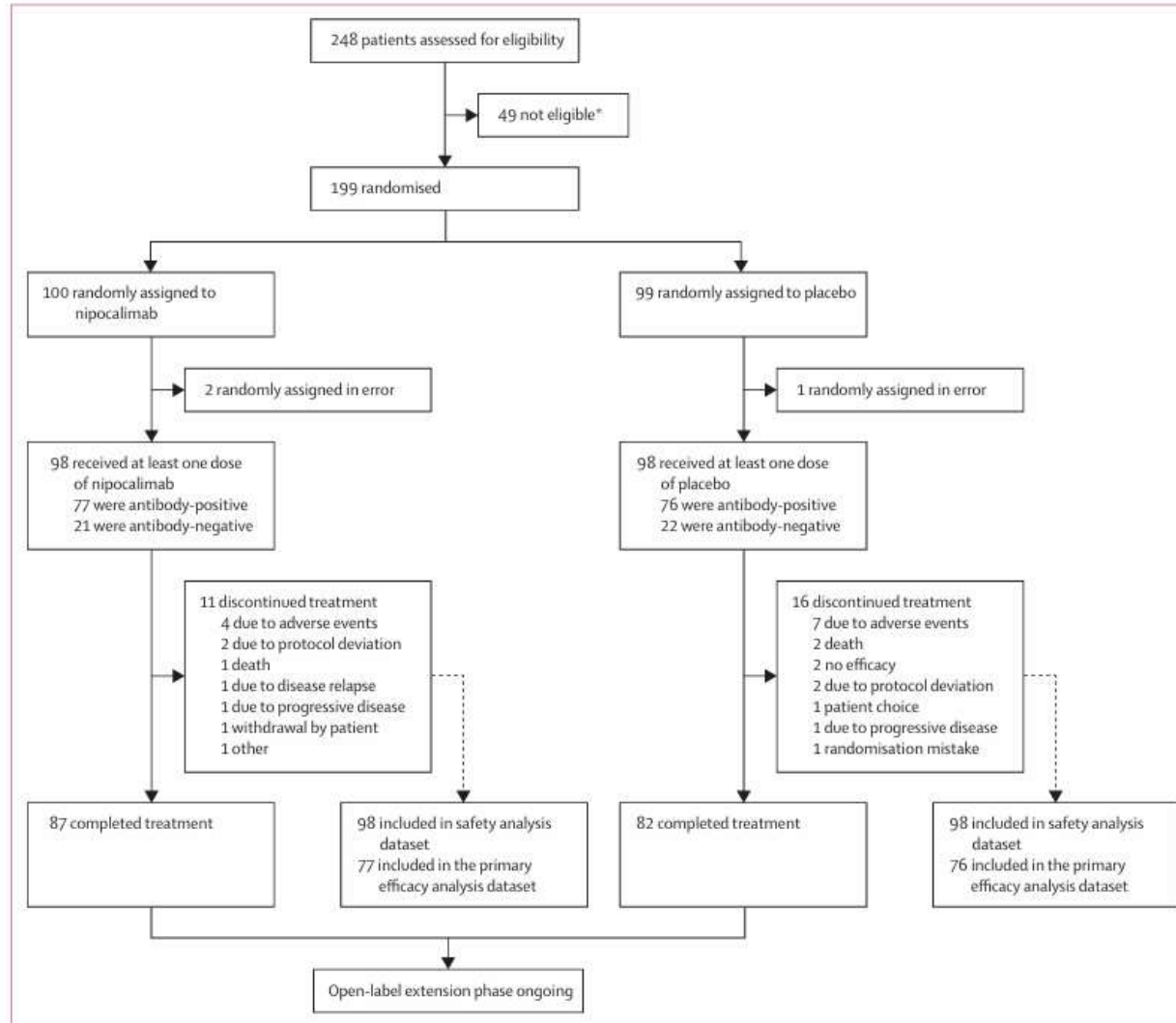
A greater proportion of patients receiving rozanolixizumab versus placebo achieved high levels of improvement from baseline for MG-ADL, MGC and QMG response at Day 43



Wichtig (auch für MD): Dokumentation des klin. Befundes vor Beginn der Therapie und während der ersten 2 Zyklen. Dazu erforderlich: MG-ADL, QMG, (MG-QOL 15). Responder/Non-Responder kann nach 2 Zyklen geklärt werden.

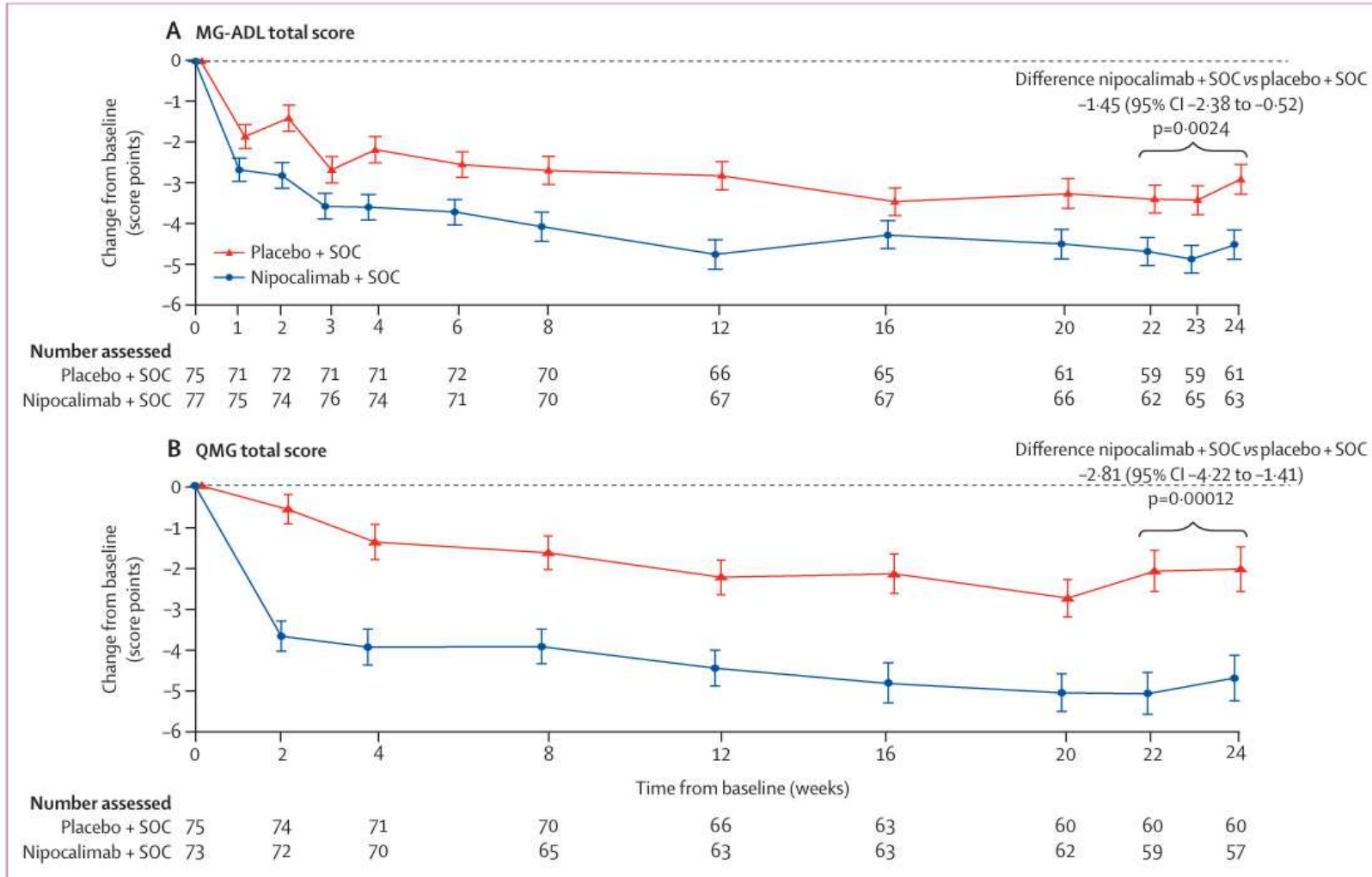
Responder-Definition: MG-ADL ≥ 3 Punkte, QMG-Gesamtscore: ≥ 5 Punkte

Nipocalimab: Vivacity-MG3-Studie



- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score \geq 6
- Alle MG-Patienten unabhängig vom Ak-Status
- Nipocalimab: humanisierter monoklonaler AK gegen IgG1-Ak Fc-Fragment
- Zweiarmlige Studie mit
- Nipocalimab **alle 2 Wo als iv-Infusion**;
- initial 30mg/kgKG; danach 15 mg/kgKG über 24 Wochen
- Primärer Endpunkt: MG ADL

Nipocalimab: Vivacity-MG3-Studie



- **Zulassung Nipocalimab (Imaavy®):**
Zusatzbehandlung zur Standardtherapie
ab 12. LJ bei generalisierter MG mit
AchR-Ak oder **MUSK-Ak**



B-Zell - Inhibition

- Rituximab (off-label): i.v.
- Inebilizumab (Uplizna[®]): i.v.

Rituximab (off-label)

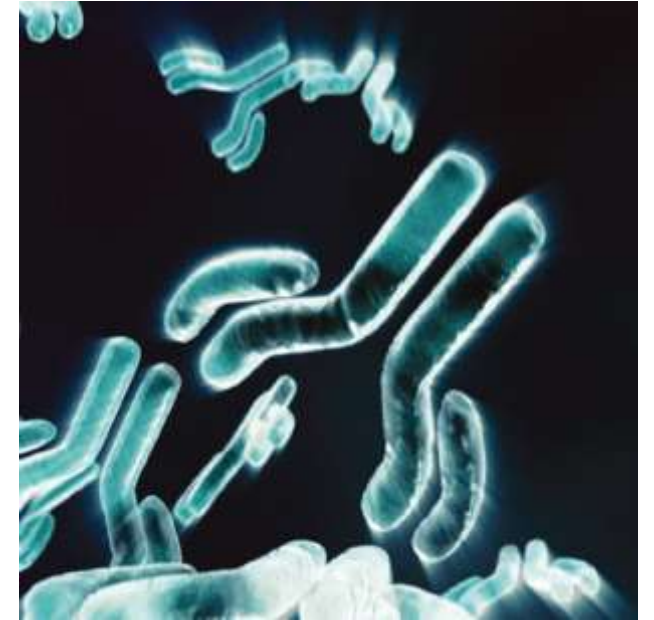


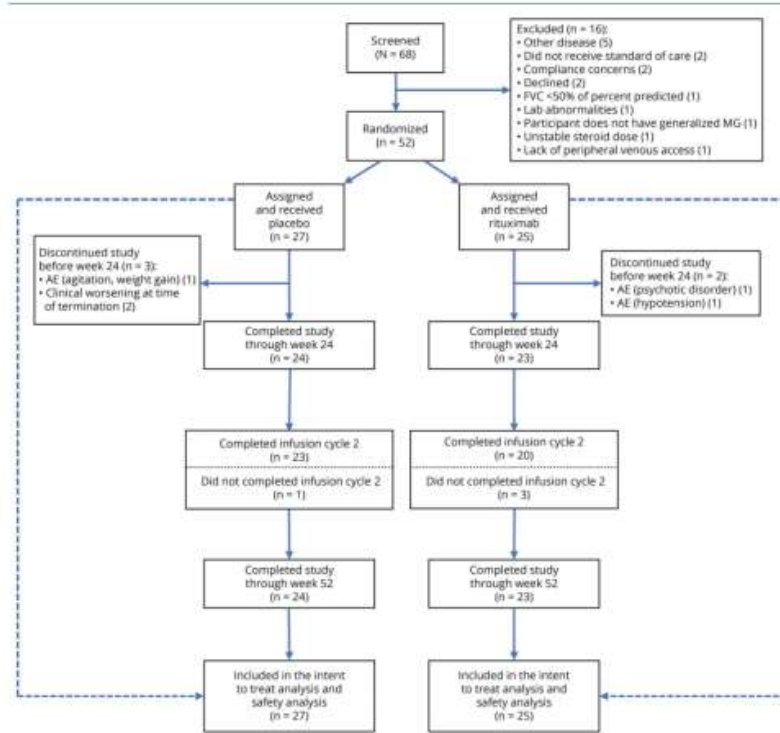
- Monoklonaler, chimärer AK
- **Wirkmechanismus:**
 - bindet an **CD20** auf B-Lymphozyten (nicht exprimiert auf Plasmazellen)
 - induziert u.a. Herunterregulation des B-Zell-Rezeptors und Apoptose



lang anhaltende B-Zell Depletion

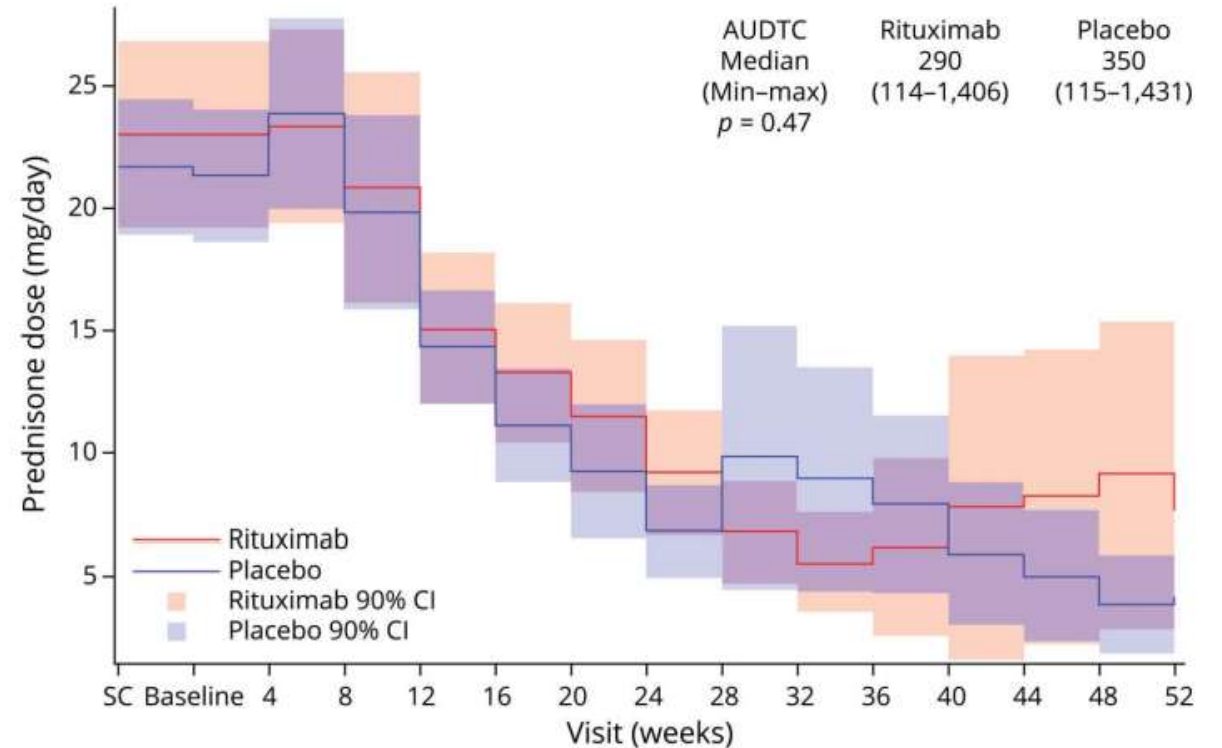
⇒ verminderte AK-Produktion, Antigenpräsentation,
T-Zell- und Makrophagenaktivierung, Zytokinproduktion





RTX: ‚Lymphom-Schema‘ 1. Monat und 6. Monat: je 375 mg/m²Ko (ca. 750mg bei 80 kg/180cm=2qm) viermal im Abstand von 1 Woche

Figure 2 Steroid-Sparing Effect



In einem Nicht-Überlegenheits-Design zeigte sich **kein Vorteil für RTX**

– Kommentar von Simon Faissner und Ralf Gold, Bochum

Ungewöhnliches Studiendesign mit fragwürdigem Endpunkt

RTX als ‚single shot‘ zu Erkrankungsbeginn (RINOMAX-Studie)



- Phase II-Studie: doppelblind, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch in Schweden
- Einschlusskriterium: generalisierte MG (MGFA II), KH-Dauer: < 12 Monate, QMG > 6 Punkte
- Diagnose: 2 Kriterien erfüllt: pos. AchR-Ak, Dekrement /pathol. SF-EMG, pos. pharmakologischer Test
- Jeweils 25 Patienten: RTX: 500 mg i.v. einmalig vs. Plazebo, Beobachtungszeit: 48 Wochen

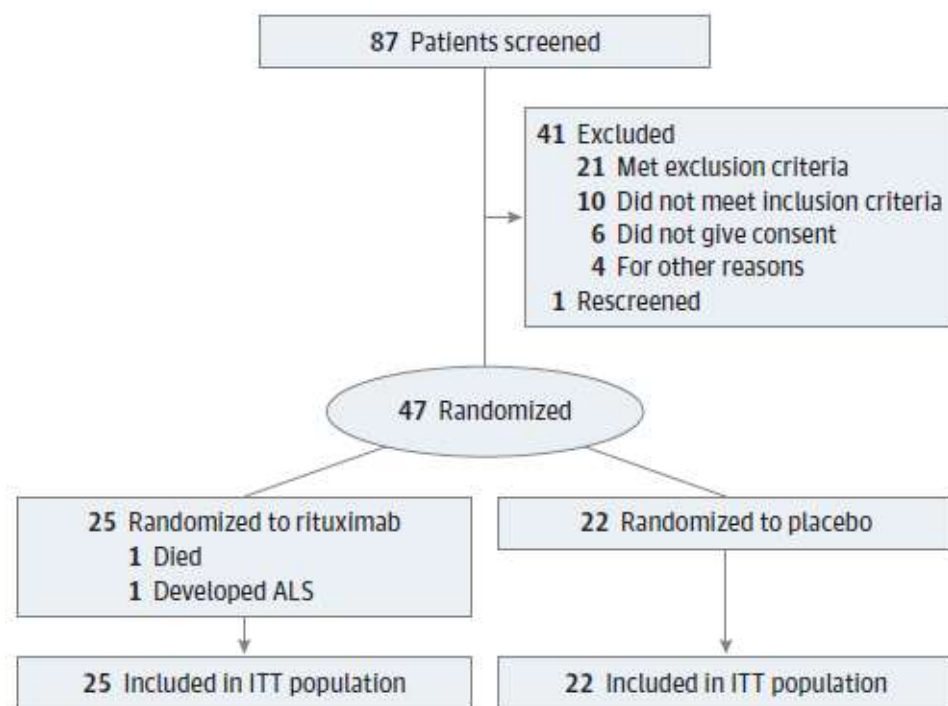


Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics

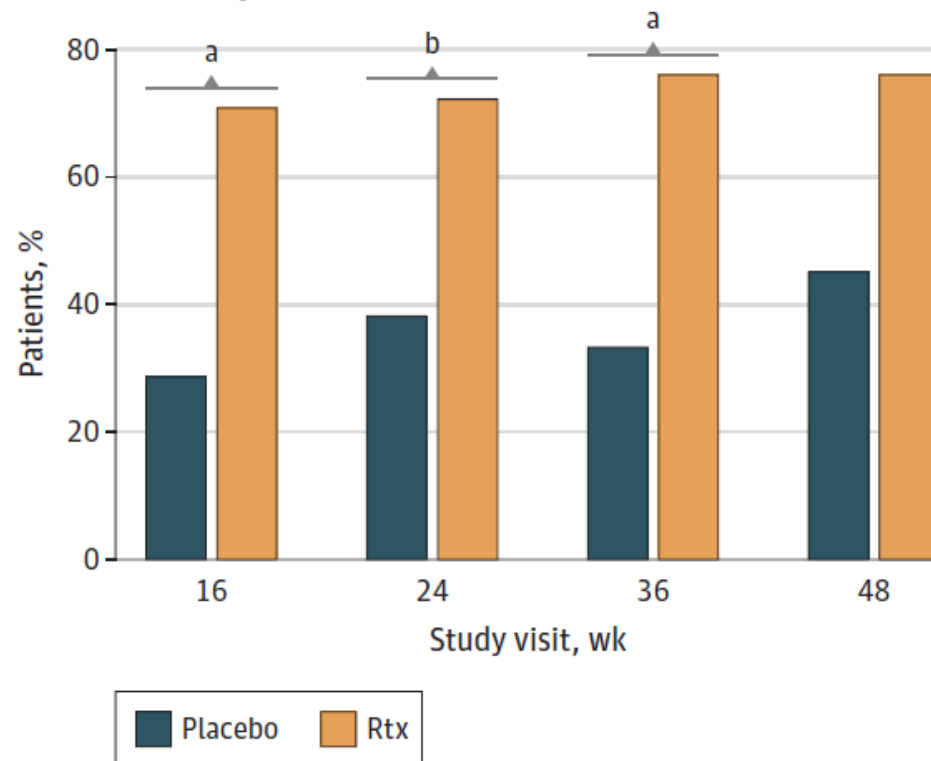
Characteristic	No. (%)	
	Rituximab (n = 25)	Placebo (n = 22)
Age at inclusion, mean (SD), y	67.4 (13.4)	58 (18.6)
Female	7 (28.0)	7 (31.8)
Male	18 (72.0)	15 (68.2)
BMI, mean (SD)	27.5 (3.7)	27.6 (5.7)
Subtype		
EOMG	2 (8.0)	6 (27.3)
LOMG	23 (92.0)	15 (68.2)
Thymoma ^a	0	1 (4.5)
AChR+	23 (92.0)	22 (100.0)
AChR titer, nmol/L	25.1 (18.7)	70.7 (117.3)
Time since onset of generalized myasthenia gravis, mean (SD), d	132.4 (91.5)	143.0 (93.3)
Ocular symptoms prior to generalization	4 (16.0)	2 (9.1)
QMG score at baseline, mean (SD)	9.4 (4.5)	9.3 (4.2)
MG-ADL score at baseline, mean (SD)	5.1 (3.2)	4.5 (2.7)
MG-QoL score at baseline, mean (SD)	20.1 (11.0)	22.2 (12.8)
MGFA class at baseline ^b		
2a	2 (11.8)	3 (17.6)
2b	7 (41.2)	3 (17.6)
3a	1 (5.9)	1 (5.9)
3b	7 (41.2)	10 (58.8)
Prednisolone at baseline	16 (64.0)	12 (54.5)
Prednisolone dose, mean (SD), mg/d	22.5 (10.8)	20.8 (9.0)
Previous immunoglobulins	8 (32.0)	8 (36.4)
Previous plasmapheresis	1 (4.0)	0 (0.0)

RTX als ‚single shot‘ zu Erkrankungsbeginn (RINOMAX-Studie)

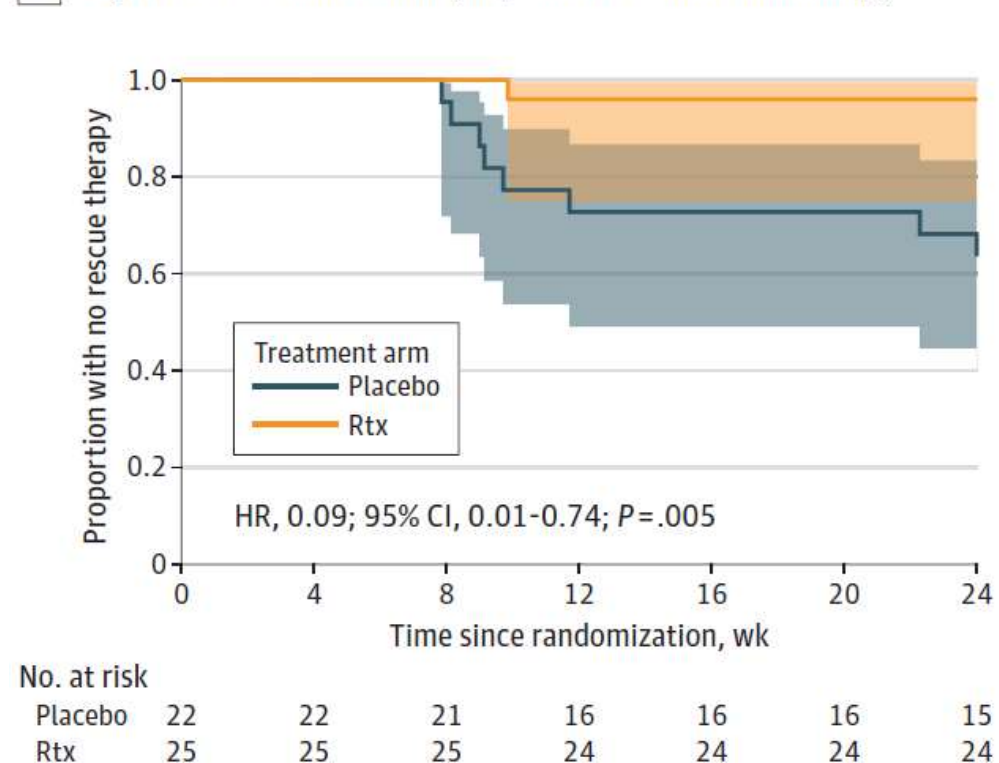


- **Ergebnisse:** unter RTX geringere Krankheitsaktivität im Beobachtungszeitraum, seltenere Notwendigkeit einer ‚Rescue-Therapie‘
- **Einschränkungen:** sehr kleine Fallzahl, kurze Beobachtungszeit, Ungleichgewichte in der Baseline zwischen den Gruppen, Off-Label in D

A Proportion of patients with minimal disease manifestations at each study visit



B Kaplan-Meier estimate of the proportion with no rescue therapy

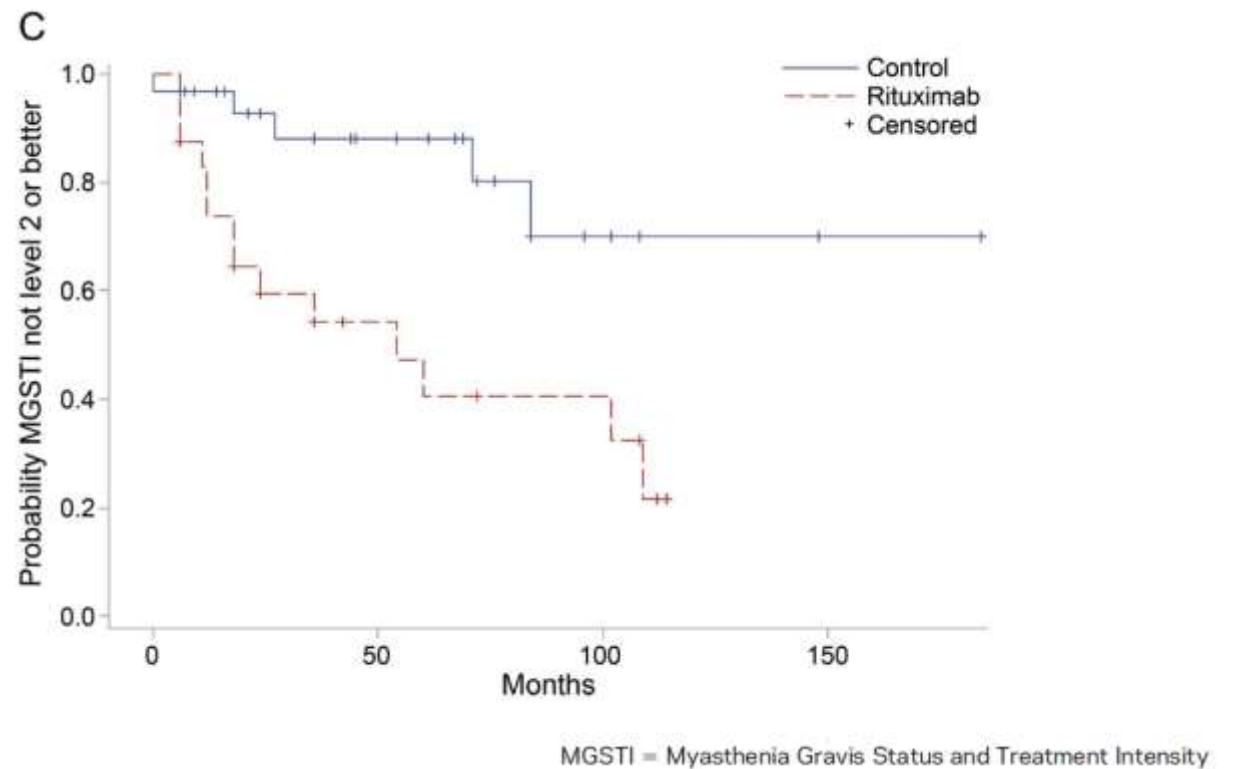
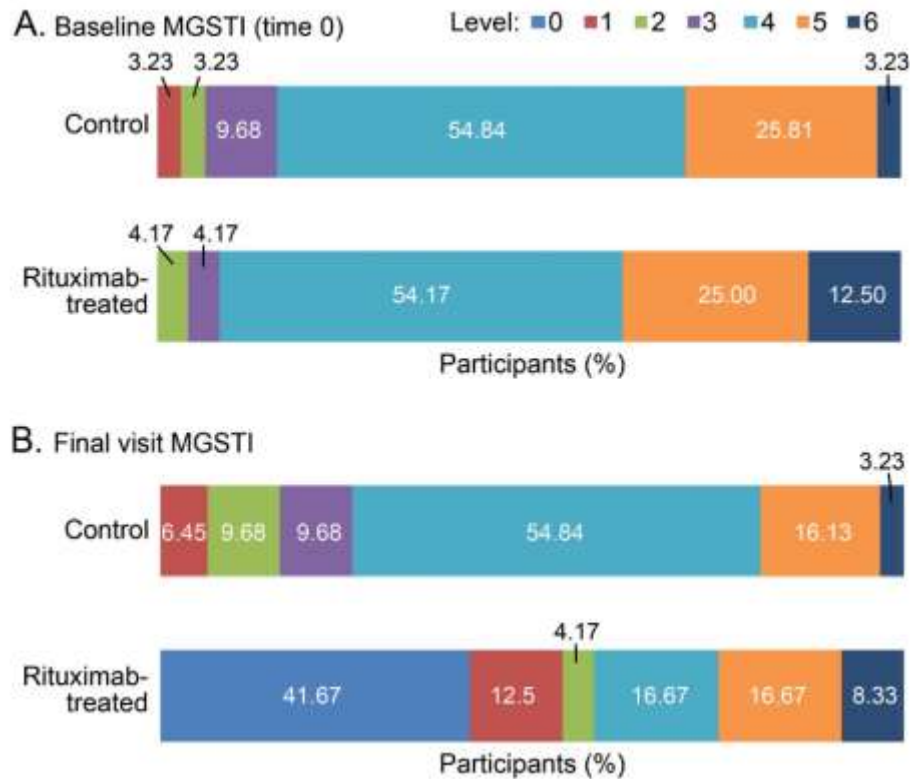


Eskalation bei anti-MuSK-Myasthenia gravis: Rituximab (off-label)



Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis

Multicenter blinded prospective review



2005 – 2015; N = 77

RITUXIMAB TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS: A SYSTEMATIC REVIEW



RUP TANDAN, MD, FRCP,¹ MICHAEL K. HEHIR II, MD,¹ WAQAR WAHEED, MD,¹ and DIANTHA B. HOWARD, MS²

Table 3. Rituximab regimens and treatment effect in myasthenia gravis.

	All MG (n = 169)	AChR MG (n = 99)	MuSK MG (n = 57)	P-value AChR vs. MuSK
Rituximab induction regimen				
375 mg/m ² per week × 4	135 of 168 (80%)	77 of 99 (78%)	48 of 57 (84%)	0.50
500 mg days 1 and 14	14 of 168 (8%)	11 of 99 (11%)	3 of 57 (5%)	
Other	19 of 168 (12%)	11 of 99 (11%)	6 of 57 (11%)	
Rituximab follow-up regimen				
Cycles of rituximab (n, % cases) (n, range of cycles)	32 of 168 (19%) (1–4)*	19 of 98 (19%) (1–2)	12 of 57 (21%) (1–4)	0.89
Infusions of rituximab (n, %) (n, range of infusions, range of intervals in months)	75 of 131 (57%) (1–8, 1–25)	46 of 79 (58%) (1–8, 1–25)	25 of 45 (56%) (1–8, 1–9)	0.77
Total number of rituximab infusions/case (initial + follow-up) (mean ± SD)	6.8 ± 3.7 (n = 167)	6.6 ± 3.3 (n = 98)	7.1 ± 4.2 (n = 57)	0.49
Treatment effect				
PIS-m MM or better (n, %)	75 of 169 (44%)	30 of 99 (30%)	41 of 57 (72%)	<0.001
PIS-m CSR or PR (n, %)	45 of 169 (27%)	16 of 99 (16%)	27 of 57 (47%)	<0.001
Any relapse after rituximab (n, %)	26 of 101 (26%)	21 of 63 (33%)	4 of 29 (14%)	0.05
Relapses after rituximab (n) (mean ± SD)	0.4 ± 0.9 (n = 100)	0.5 ± 1.0 (n = 62)	0.2 ± 0.6 (n = 29)	0.04
QMG score (mean ± SD)				
Number of cases	18	15	3	
Pre-rituximab	16.8 ± 5.5	17.7 ± 0.5	12.7 ± 4.5	0.15
Post-rituximab	8.7 ± 6.9	9.9 ± 6.7	2.3 ± 4.0	0.08
Change in score (absolute)	8.2 ± 5.1	7.7 ± 5.4	10.3 ± 2.5	0.44
Change in score (%)	52.6 ± 33.1	45.9 ± 30.9	86.3 ± 23.8	0.05

AChR, acetylcholine receptor; CSR, chronic stable remission; MM, minimal manifestations; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; MG, myasthenia gravis; PIS-m, postintervention scale—modified; PR, pharmacologic remission; QMG, quantitative myasthenia gravis.

Evtl. größerer RTX-Effekt
bei AChR-Ak-MG bei
früher Gabe (RINOMAX)?



Inebilizumab

(Uplizna[®])

- Monoklonaler, humanisierter AK
- **Wirkmechanismus:**
 - bindet an **CD19** auf Prä-P-Zellen und reifen B-Lymphozyten
 - induziert u.a. Herunterregulation des B-Zell-Rezeptors und Apoptose



lang anhaltende B-Zell Depletion

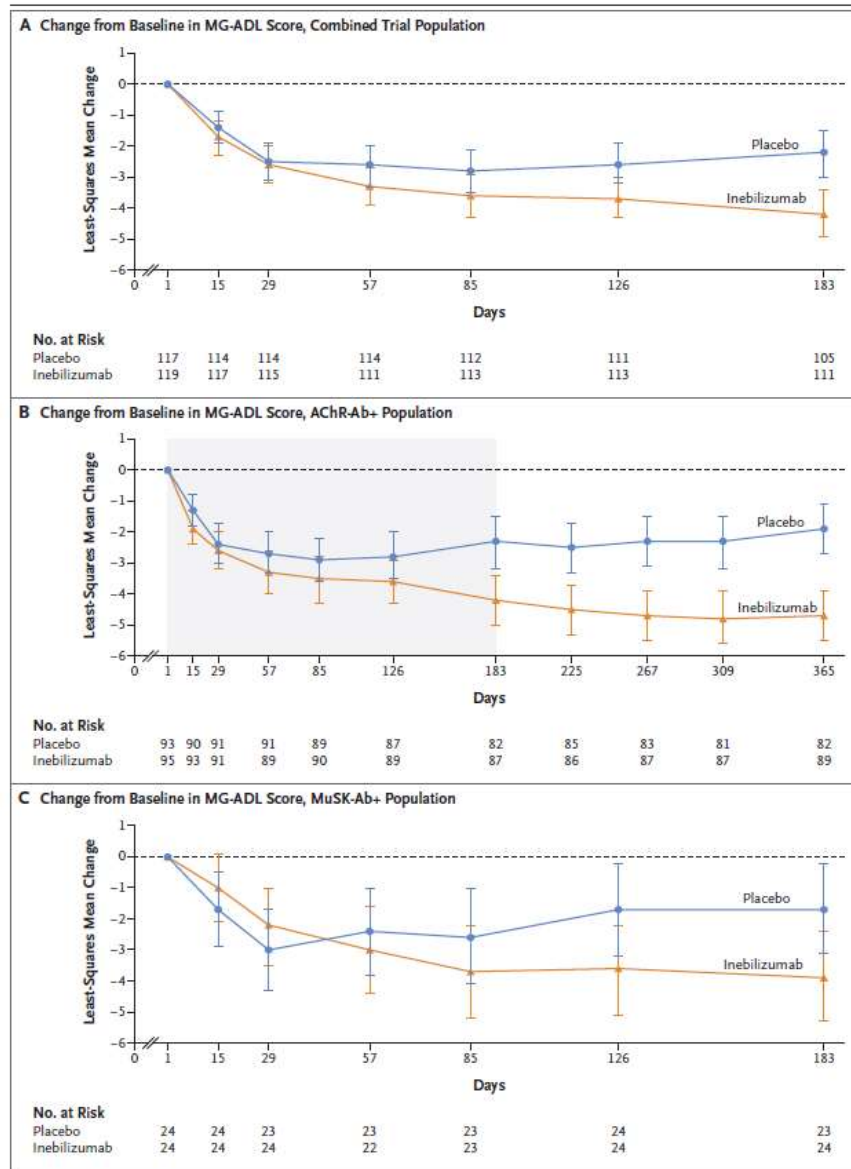
⇒ verminderte AK-Produktion, Antigenpräsentation,
T-Zell- und Makrophagenaktivierung, Zytokinproduktion





- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score ≥ 6
- Patienten mit generalisierter, AchR-Ak- oder MUSK-Ak-positiver MG
- **Primärer Endpunkt:** MG-ADL nach 26 Wochen in der Gesamt-Kohorte
- **Patienten:**
 - AchR-positiv: Inebilizumab (N=95), Plazebo (N=93)
 - MUSK-positiv: Inebilizumab (N=24), Plazebo (N=24)
- **Inebelizumab - Infusion iv (300 mg an Tag 1 und 15), dann alle 6 Monate 300 mg**

Inbelizumab: MINT – Studie: MUSK-Ak pos: (Studiendauer: 26 Wochen)



- **Zulassung Inbelizumab (Uplizna®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak oder Anti-MuSK - positiver MG, zusätzlich zur Standardtherapie**

Inbelizumab: MINT – Studie: Sekundäre Endpunkte

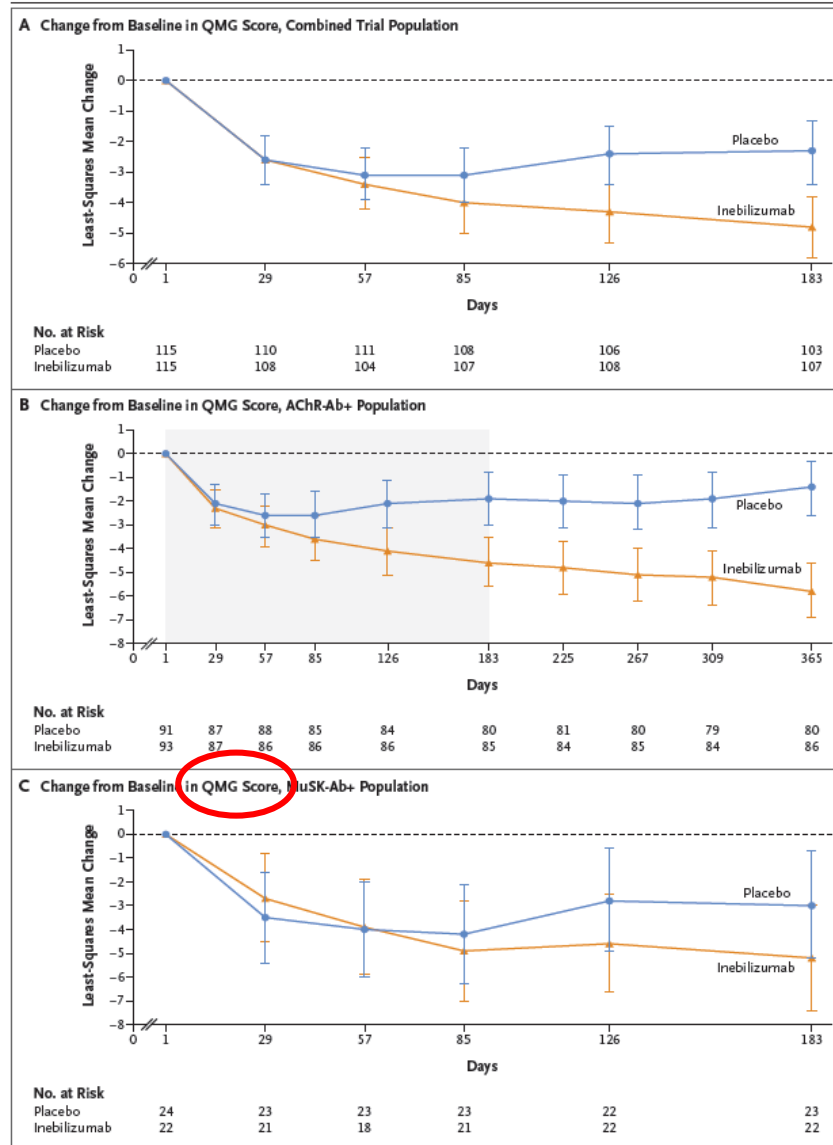


Table 2. Primary and Key Secondary End Points (Full Analysis Population).*

End Point	Placebo (N=117)	Inbelizumab (N=119)	P Value
Primary end point: change from baseline in MG-ADL score at wk 26 in the combined trial population†			
Least-squares mean (95% CI)	-2.2 (-3.0 to -1.5)	-4.2 (-4.9 to -3.4)	
Difference (95% CI)		-1.9 (-2.9 to -1.0)	<0.001
Key secondary end points			
Change from baseline in QMG score at wk 26 in the combined trial population			
Least-squares mean (95% CI)	-2.3 (-3.4 to -1.3)	-4.8 (-5.8 to -3.8)	
Difference (95% CI)		-2.5 (-3.8 to -1.2)	<0.001
Change from baseline in MG-ADL score at wk 26 in the acetylcholine receptor antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	93	95	
Least-squares mean (95% CI)	-2.4 (-3.2 to -1.6)	-4.2 (-5.0 to -3.4)	
Difference (95% CI)		-1.8 (-2.9 to -0.7)	0.002
Change from baseline in QMG score at wk 26 in the acetylcholine receptor antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	93	95	
Least-squares mean (95% CI)	-2.0 (-3.1 to -0.9)	-4.4 (-5.5 to -3.3)	
Difference (95% CI)		-2.5 (-3.9 to -1.0)	0.001
Change from baseline in MG-ADL score at wk 26 in the muscle-specific kinase antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	24	24	
Least-squares mean (95% CI)	-1.7 (-3.1 to -0.2)	-3.9 (-5.3 to -2.4)	
Difference (95% CI)		-2.2 (-4.2 to -0.2)	0.03
Change from baseline in QMG score at wk 26 in the muscle-specific kinase antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	24	24	
Least-squares mean (95% CI)	-3.0 (-5.2 to -0.7)	-5.2 (-7.4 to -3.0)	
Difference (95% CI)		-2.3 (-5.3 to 0.7)	0.13

QMG: n.s. ???

Inbelizumab: MINT – Studie: MUSK-Ak pos: (Studiendauer: 26 Wochen)



QMG: n.s. ???



Metabolische Myopathien

Klassifikation der Myopathien

Hereditäre Myopathien	Erworbene Myopathien
<ul style="list-style-type: none">▪ progressive Muskeldystrophien▪ kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten▪ metabolische Myopathien:<ul style="list-style-type: none">- Glykogenosen- Lipidmyopathien- mitochondriale Myopathien▪ Ionenkanalmyopathien	<ul style="list-style-type: none">▪ Myositiden:<ul style="list-style-type: none">- immunogen (z. B. Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis, Overlap-Syndrome)- erregerbedingt (z. B. Coxsackie-, Influenza-, Echo-, Epstein-Barr-Viren)▪ toxische Myopathien:<ul style="list-style-type: none">- medikamentös-toxisch (z. B. Statine, serotonerge Substanzen, Amiodaron)- andere exogene Toxine (z. B. Alkohol, Heroin, Kokain)▪ Critical-Illness-Myopathien▪ endokrine Myopathien<ul style="list-style-type: none">- bei Schilddrüsenfunktionsstörungen (z. B. thyreotoxische Myopathie, hypothyreote Myopathie)- bei Nebennierenrindenfunktionsstörungen (z. B. Steroidmyopathie)- bei Hyperparathyreoidismus

Störungen des

➤ **Kohlenhydrat-Stoffwechsels (Glykogenosen)**

„Saure α -Glucosidase“ - Mangel = Glykogenose II (Pompe)

Phosphorylase - Mangel = Glykogenose V (McArdle)

Phosphofruktokinase-Mangel = Glykogenose VII

➤ **Lipid-Stoffwechsels (Lipidosen)**

Carnitinmangel, Carnitin-Palmityl-Transferase-Mangel

➤ **Purin-Stoffwechsels**

Myoadenylat-Deaminase-Mangel (fehlender Ammoniakanstieg)



Metabolische Myopathien

Hauptenergiequellen des Muskels sind

Glykogen für kurzfristige anaerobe Leistungen

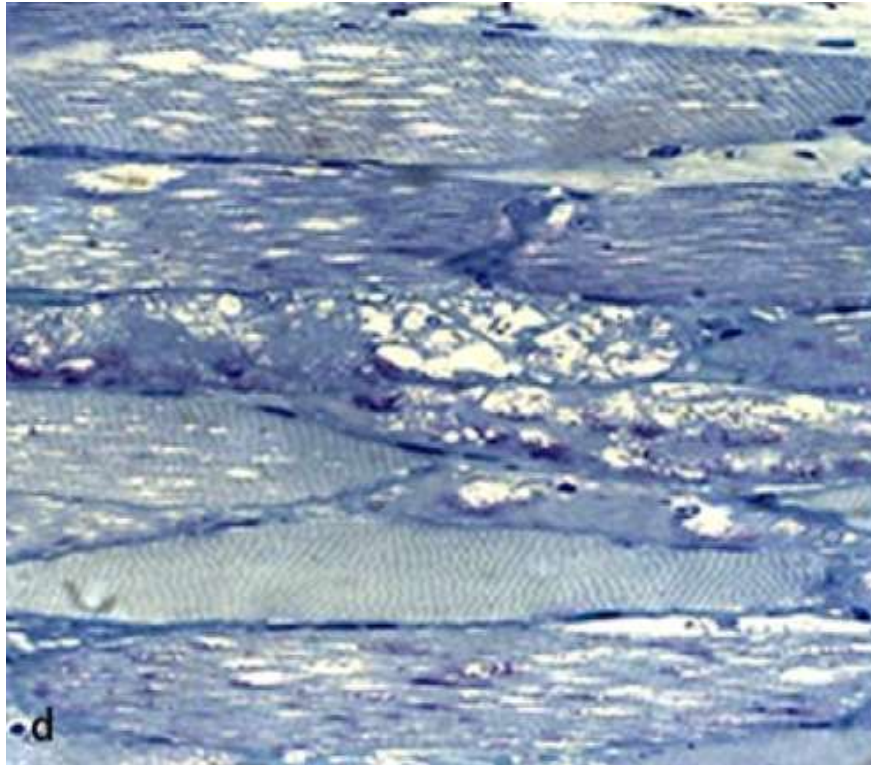
Langkettige Fettsäuren für aerobe Dauerleistungen

Dynamische Symptome: Störungen des Energiestoffwechsels führen meist zu belastungsabhängiger Muskelschwäche, Myalgien, Kontrakturen, z.T.

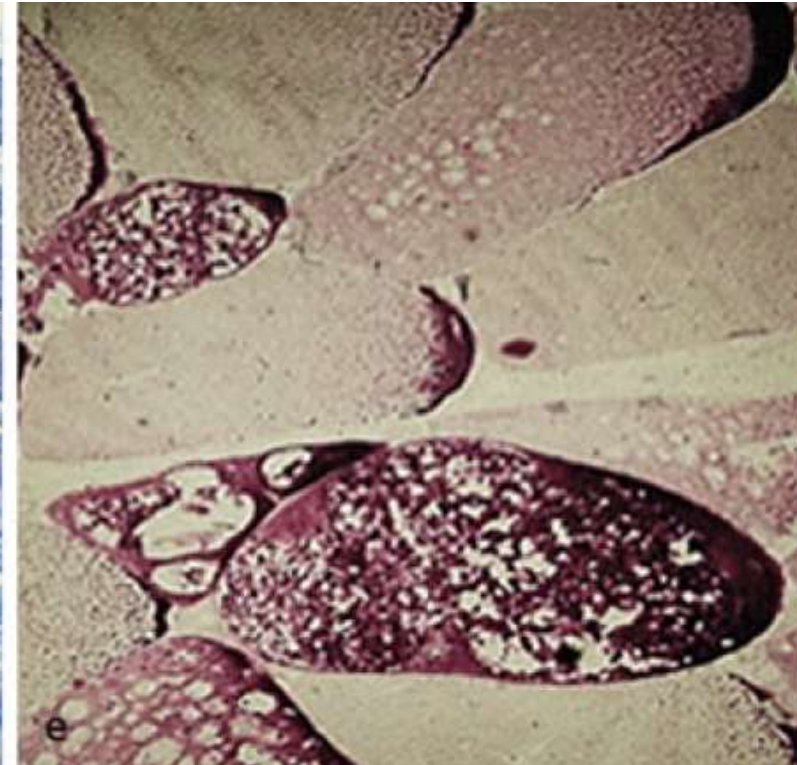
Myoglobinurie

Statische Symptome (permanente Muskelschwäche und Atrophien) durch **abnorme Einlagerungen von Glykogen** und Lipiden im Muskel (meist in Lysosomen).

M. Pompe (Glykogenose Typ II): Histologie



Vakuoläre Myopathie



PAS-Färbung: Glykogennachweis

Lysosomale Glyogen-Akkumulation, später Ruptur und Glykogenfreisetzung in Cytoplasma

M. Pompe (Glykogenose Typ II: saure α -Glucosidase)



- Autosomal-rezessiv erblich
- Mutation des GAA-Gens mit α -Glucosidase-Mangel
- Infantile Form (IOPD): Enzym-Restaktivität: 0-0,5 %
- Adulte Form (LOPD): Enzym-Restaktivität: 10-40 %
- Prävalenz adulte Form: 1:40.000 (kein Neugeborenen-Screening in D)



M. Pompe

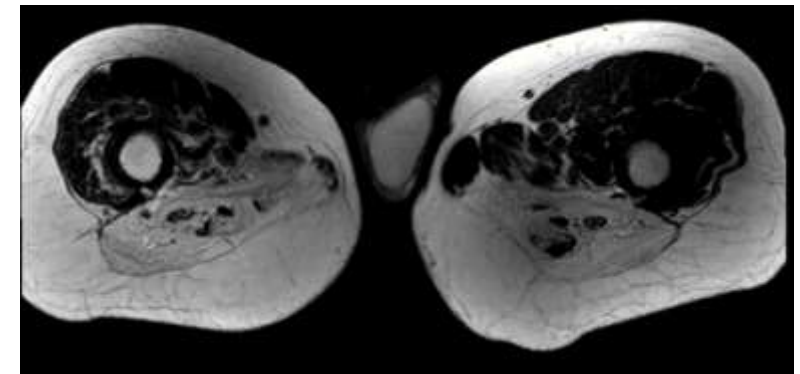
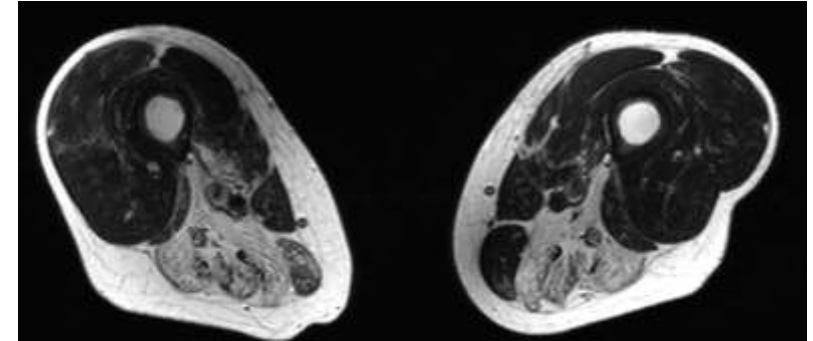


Herr T. stellt sich in der Notaufnahme vor mit Schwankschwindel, betont seit 3 Tagen. Der Schwindel würde in den letzten Tagen immer gegen Abend auftreten und würde über Stunden andauern, sei allerdings nur bei Bewegung vorhanden. Bei genauer Nachfrage gibt der Patient an, dass es sich insbesondere um eine Gangunsicherheit handele, "im Kopf drehe sich nichts". Gestürzt sei er bislang nicht. Übelkeit und Erbrechen werden verneint. Keine Ohrsymptome. Weitergehende neurolog. Ausfälle wie Doppelbilder habe er nicht wahrgenommen. Unter Schwindel habe er aber bereits gehäuft in den letzten Monaten und Jahren gelitten.

Auf Nachfrage (erst nach der neurologischen Untersuchung) berichtet Herr T., dass er seit ca. 10 Jahren einen zunehmenden Muskelschwund der Oberschenkelmuskulatur bemerkt habe. Dieser sei ohne Schmerzen verlaufen, würde in den letzten Jahren aber zu einer zunehmenden Gangunsicherheit führen, bislang ohne Stürze. Kein Gewichtsverlust. Keine B-Symptome. Die Kindheit und Jugend sei normal verlaufen, ebenso die motorische Entwicklung. Seit einer Meningitis 1999 habe er nicht mehr in seiner gelernten Tätigkeit als Maurer arbeiten können und ist umgeschult worden.

Die Familienanamnese bezüglich neurologischer Erkrankungen ist negativ.

M. Pompe (Glykogenose Typ II: = saure Maltase = saure α -Glucosidase-Mangel)



CK: 420 U/L, (Norm: <190 U/l)



M. Pompe: Neuromuskuläre Befunde bei LOPD

Häufig:

- Paresen: proximal und axial>distal, Beckengürtel > Schultergürtel, Positives Trendelenburg-Zeichen
- Muskuläre Belastungsintoleranz (Beine, **Belastungsdyspnoe**)

Seltener:

- Myalgien, Lumbalgien, Crampi
- Skoliose, Hpyerlordose
- Bent-Spine-Syndrom
- Facies myopathica
- Ptosis
- Makroglossie
- Dysphagie
- Dysarthrie
- **CK**: normal bis>15-fach erhöht
- **EMG**: paravertebral komplexe repetitive Entladungen (,pseudomyotone Serien‘)
- **MRT**: fettiger Umbau v.a. Adduktoren; Semimembranosus, Intermedius, paravertebral
- **EKG**: selten WPW-Syndrom

Symptome der Atemmuskelschwäche



- **Belastungsdyspnoe**

- Treppensteigen, Bergaufgehen, Allgemeine Schwäche

- **Orthopnoe**

- Kurzatmigkeit in flacher Rückenlage

- **Schlafbezogene Atemstörung**

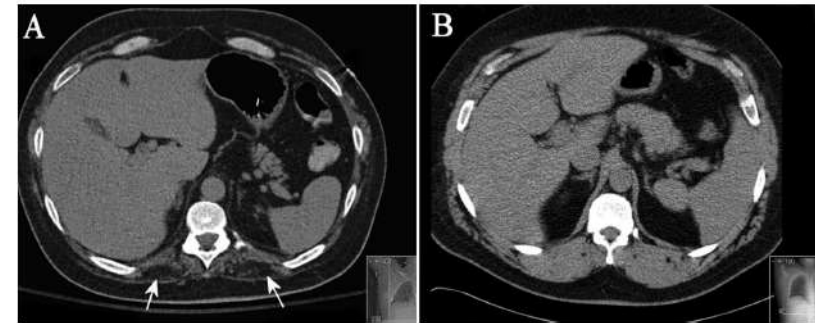
- Durchschlafstörung, Alpträume
- Morgendliche Kopfschmerzen
- Tagesmüdigkeit, Abgeschlagenheit
- Konzentrationsstörungen
- Schwindel
- Nervosität, Depression

Untersuchung:

- Einsatz Atemhilfsmuskulatur (SCM, Scaleni, Pectoralis)
- Paradoxe Atmung (Einsinken Abdomen bei Inspiration)
- **VK im Liegen < 20% gegenüber Untersuchung im Sitzen (Spirometer) als Hinweis auf Diaphragmaparesen**

Teaching NeuroImage: Axial muscle atrophy in adult-onset Pompe disease

Figure Noncontrast CT scan of the chest showing severe atrophy with fat replacement of the paraspinal (arrows) and chest wall muscles in the patient (A) compared to an age-matched normal subject (B)



A 38-year-old man presented with a 2-year history of dyspnea resulting in hypercarbic respiratory failure. CT scan of the chest displayed atrophy of the thoracic paraspinal and chest wall muscles (figure). He had neck and abdominal muscle weakness with normal limbs strength. Creatine kinase was increased (704 IU/L; normal 0 to 240). Electromyography showed insertional myotonic discharges in paraspinal muscles without voluntary motor unit activity. Biopsy of the deltoid muscle demonstrated scarce lysosomal glycogen accumulation. Acid-alpha-glucosidase activity in a dried blood spot was reduced (0.59 to 3.88 pmol/punch/hour; normal: 10.00 to 48.96).

Adult-onset Pompe disease is a rare, potentially treatable glycogen storage disorder.¹ It may be overlooked because of the preferential involvement of the axial muscles resulting in truncal muscle weakness and respiratory failure.²

REFERENCES

1. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-107.
2. Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA, et al. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006;66:581.

Katirji et al. *Neurology* 2008;70:e36

M. Pompe (Glykogenose Typ II: saure α -Glucosidase)



Teaching Video NeuroImages: Bent spine syndrome as an early presentation of late-onset Pompe disease

Bent spine syndrome (BSS), an abnormal trunk ante-flexion of at least 45° that increases during walking and abates in supine position, is described in parkinsonism and myopathies.¹ We report a 56-year-old man with genetically proven late-onset Pompe disease (LOPD) showing BSS (figure 1 and video at Neurology.org). He complained of axial weakness that progressively forced him to walk stretching his arms backward since his 20s. Whole-body muscle MRI revealed severe fatty replacement of lumbar paraspinal (figure 2) and iliopsoas muscles, and spirometry showed restrictive ventilatory defect. Periodic acid-Schiff-positive vacuoles and reduced acid α -glucosidase activity were demonstrated in muscle biopsy. While lumbar hyperlordosis is a typical feature of LOPD, other trunk abnormalities may appear early in the disease. LOPD must be included in the differential diagnosis of BSS.²

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Francesca Magrinelli: study concept and design, acquisition, analysis, and interpretation of data, draft of manuscript. Michele Tosti: acquisition of data, critical revision of manuscript for intellectual content. Paola Tonini: study concept and design, analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for intellectual content.

STUDY FUNDING

No targeted funding reported.

DISCLOSURE

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org for full disclosures.

REFERENCES

1. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005;65:355–359.
2. Taine N, Desmuelle C, Juntas Morales R, et al. Bent spine syndrome as the initial symptom of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. Epub 2016 Nov 15.

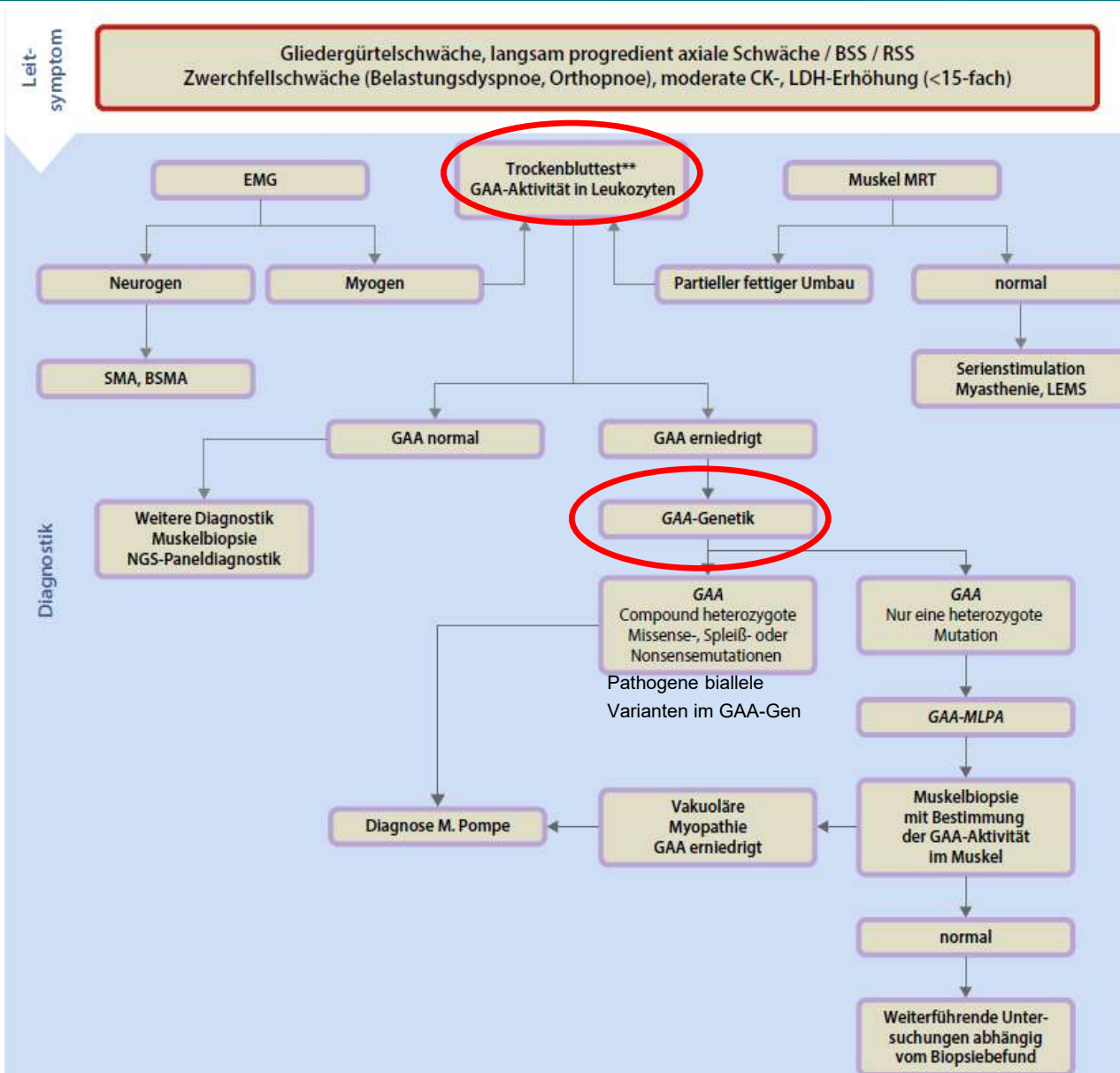
Figure 1. Clinical photographs

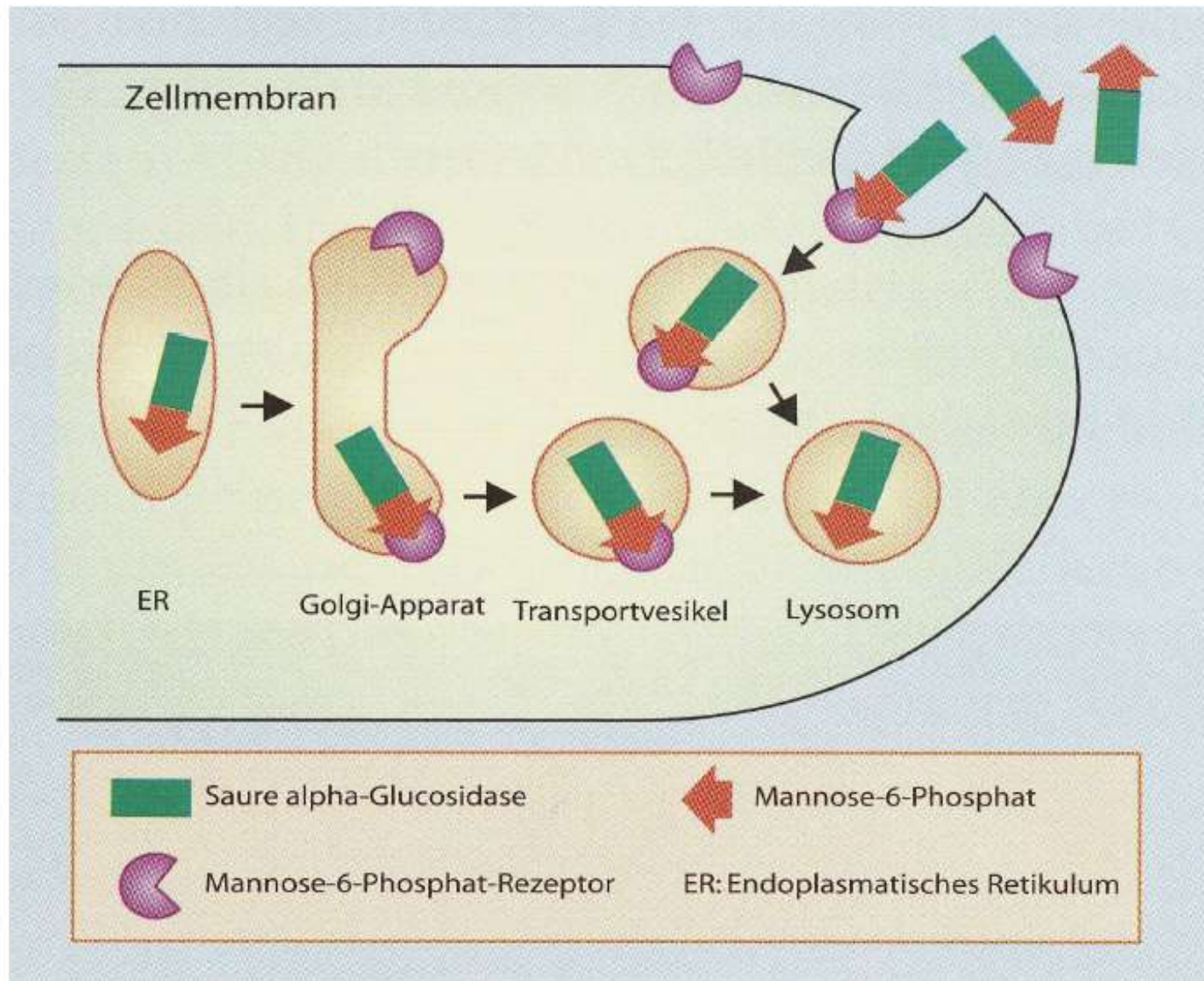


Clinical photographs of the patient with bent spine syndrome (A), which is markedly improved on supine position (B).



M. Pompe - Diagnostik





Rekombinante humane GAA (rhGAA),
gekoppelt an Mannose-6-Phosphat

bindet an:

Mannose-6-Phosphat/IGF2-Rezeptor

Aufnahme über Endozytose

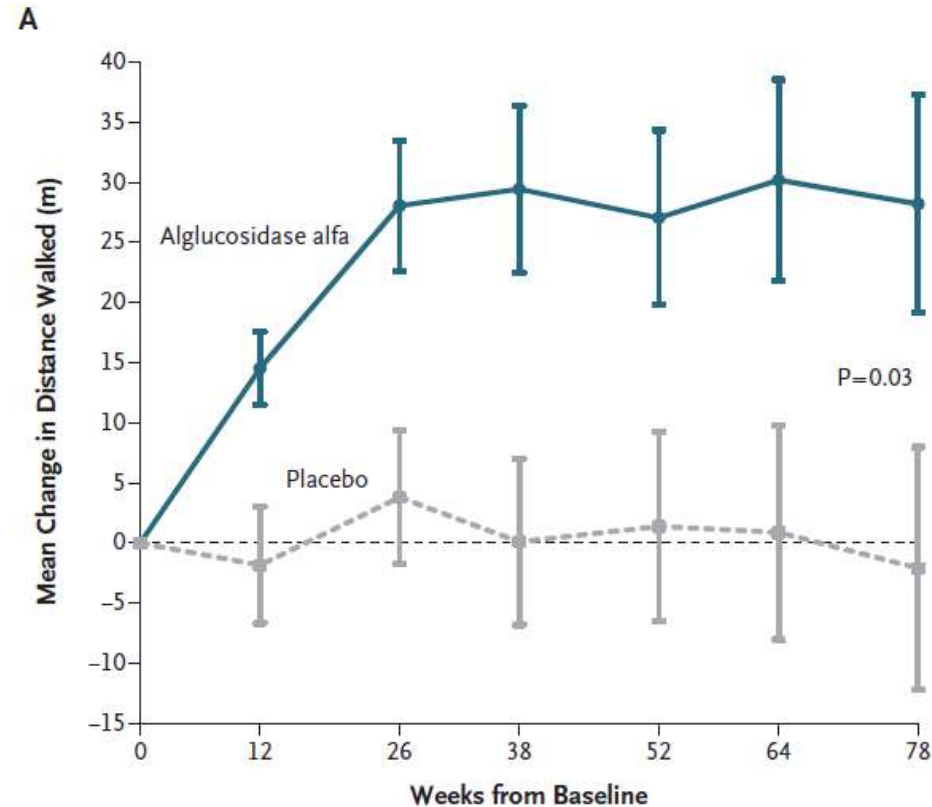
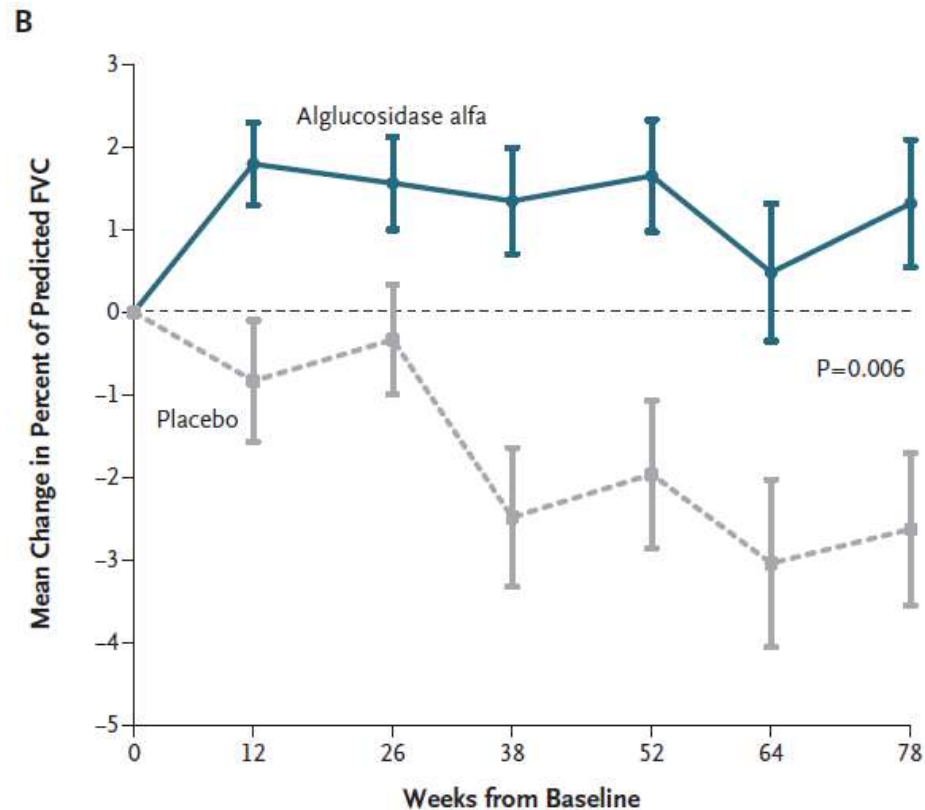
M. Pompe: Enzymersatztherapie – Alglucosidase vs. Plazebo



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease



Alglucosidase: Problem: z.T. Nonresponder, z.T. Nachlassen der Wirkung nach 3-5 Jahren (Nadine 2025)

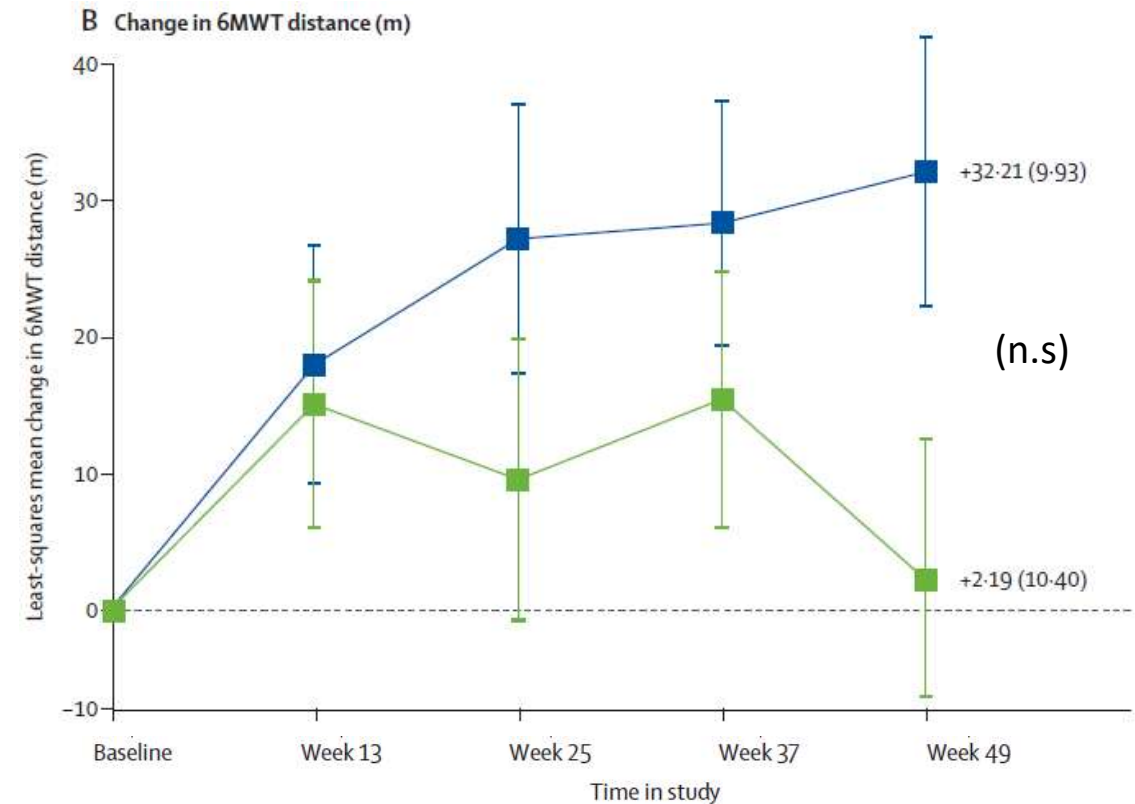
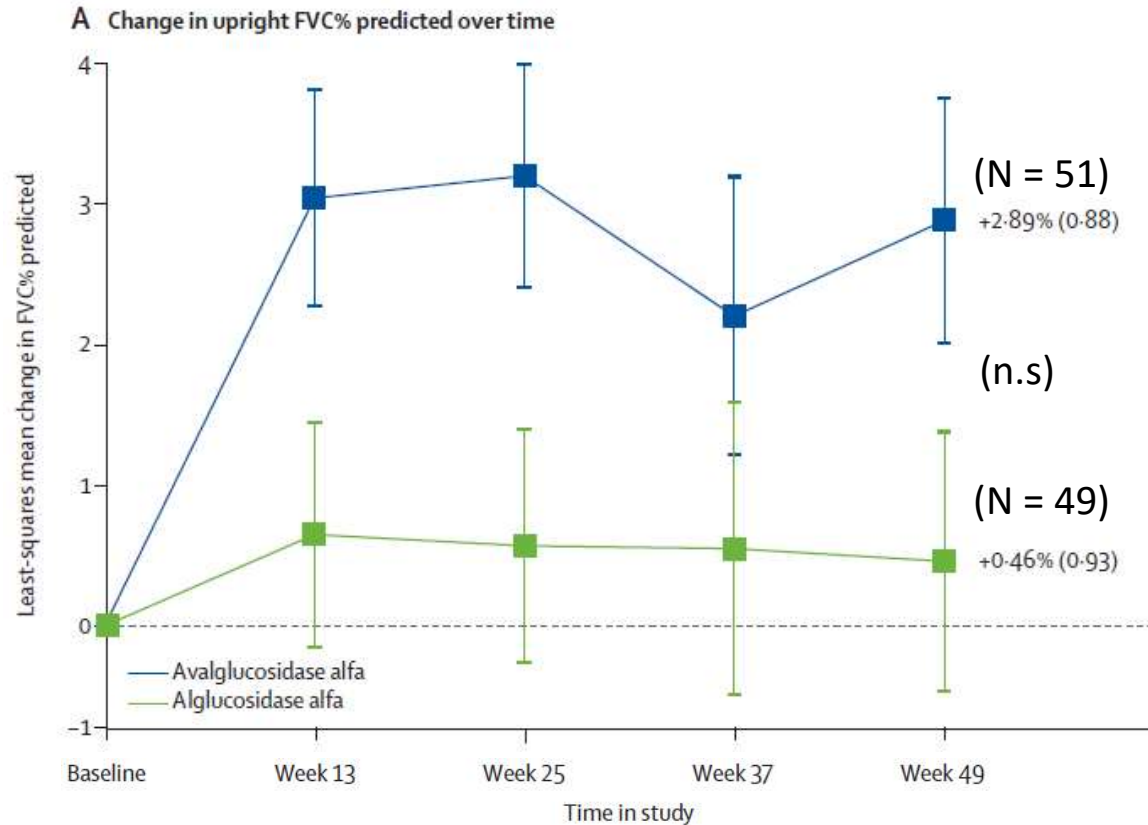


M. Pompe: Enzyersatztherapie Avalglucosidase vs Alglucosidase

Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial

Jordi Diaz-Manera*, Priya S Kishnani*, Hani Kushlaf, Shafeeq Ladha, Tahseen Mozaffar, Volker Straub, Antonio Toscano, Ans T van der Ploeg

Avalglucosidase: mehr Mannose-6-Phosphat-Moleküle an rhGAA: bessere Bindung am M6P/IGF2-Rezeptor

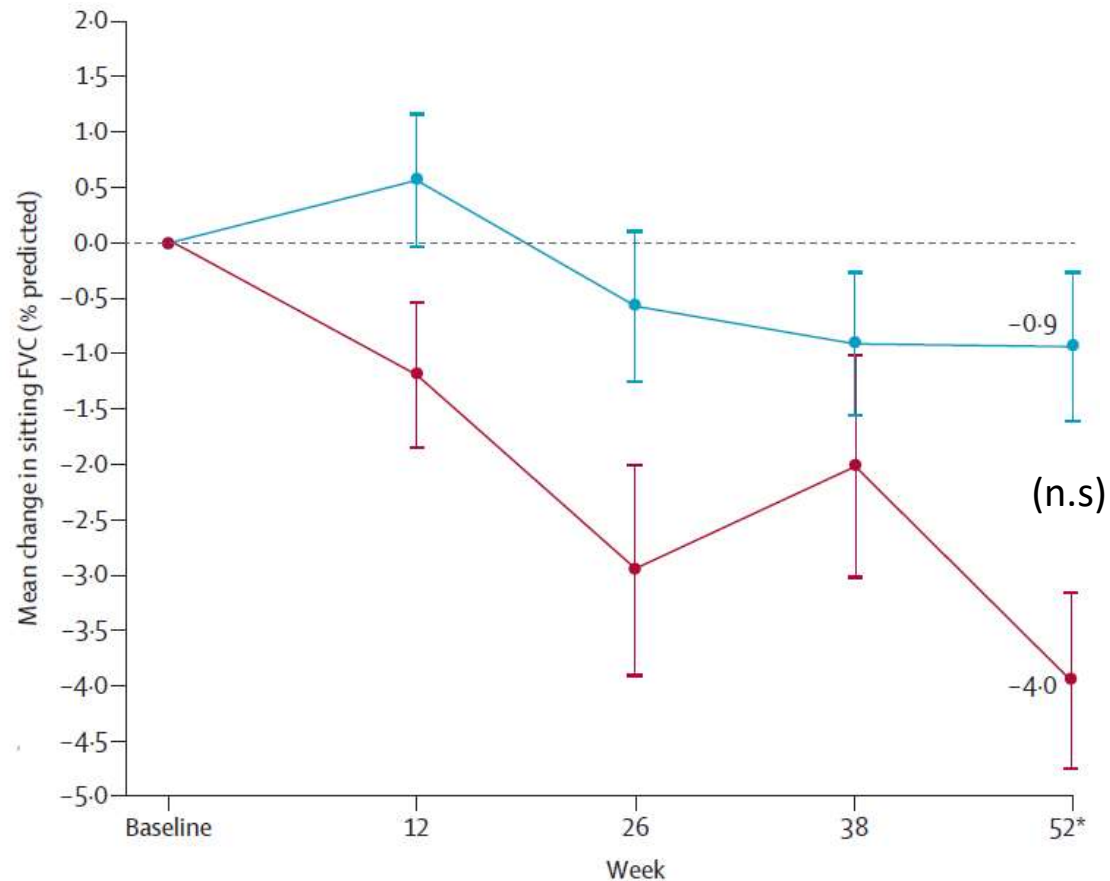




M. Pompe: Cipagluco­sidase + Miglustat vs Algluco­sidase + Plazebo

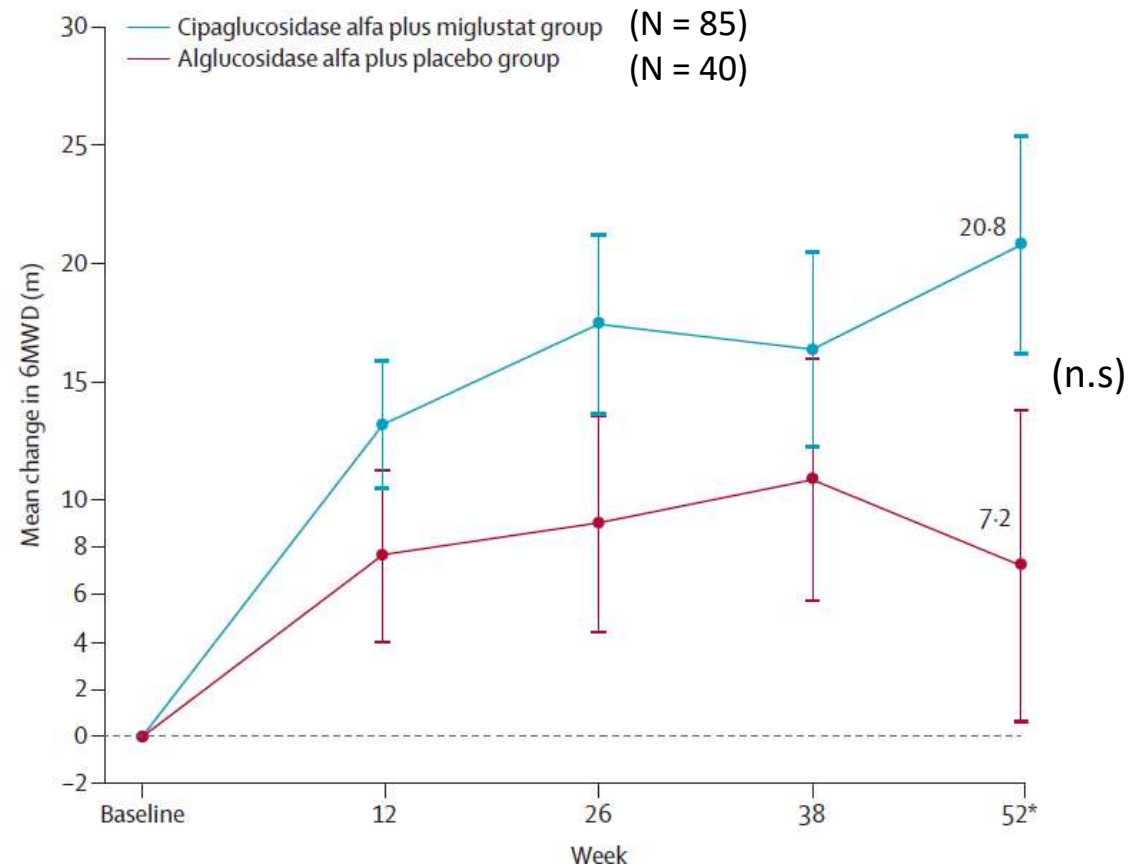
Safety and efficacy of cipagluco­sidase alfa plus miglustat versus algluco­sidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial

Benedikt Schoser*, Mark Roberts*, Barry J Byrne, Sheela Siteramar, Hui Jiang, Pascal Laforêt, Antonio Toscano, Jeff Castelli, Jordi Diaz-Manera



Cipagluco­sidase: Anreicherung von phosphorylierten N-Glycanen an rhGAA: bessere Bindung am M6P/IGF2-Rezeptor

Miglostat: Enzymstabilisator-vermindert Abbau von rhGAA im Blut





M. Pompe: Therapie

Enzym-Ersatz-Therapie (Enzym Replacement Therapy - ERT) (i.v.-Applikation alle 2 Wo)

- 1. Generation: Alglucosidase alfa (Myozyme[®]) (van der Ploeg 2010)
- 2. Generation: Avalglucosidase alfa (Nexviadyme[®]) (COMET, Diaz-Manera 2021)
- 3. Generation: Cipaglucosidase alfa (Pombiliti[®]) + Miglustat (Opfolda[®]) (PROPEL, Schoser 2021)

ERT-switch: wenn sich die muskuläre/respiratorische Funktion nach ≥ 12 Mo Therapiedauer nicht stabilisiert oder verbessert oder bei NW (European Consensus Recommendations, van der Ploeg 2017)

Enzym-Enhancement-Therapie (EET) (= Chaperon als Enzymstabilisator) (p.o.-Appl.vor Infusion)

- Miglustat (Opfolda[®]) nur in Kombination mit Cipaglucosidase alfa

Gentherapie

- Vektorbasierte Gentherapie über Adeno-assoziierte Viren (AAVs), aktuell mehrere Phase I/II-Studien, nur einmalige Applikation (z.B. Ma 2025)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Prof. Dr. Peter P. Urban
Neurologie, Asklepios Klinik Barmbek
Tel.: 040-1818823841
p.urban@asklepios.com



Neue immuntherapeutische Angriffspunkte bei MG

Monoklonale Ak-Therapie

Novel immunological agents in MG

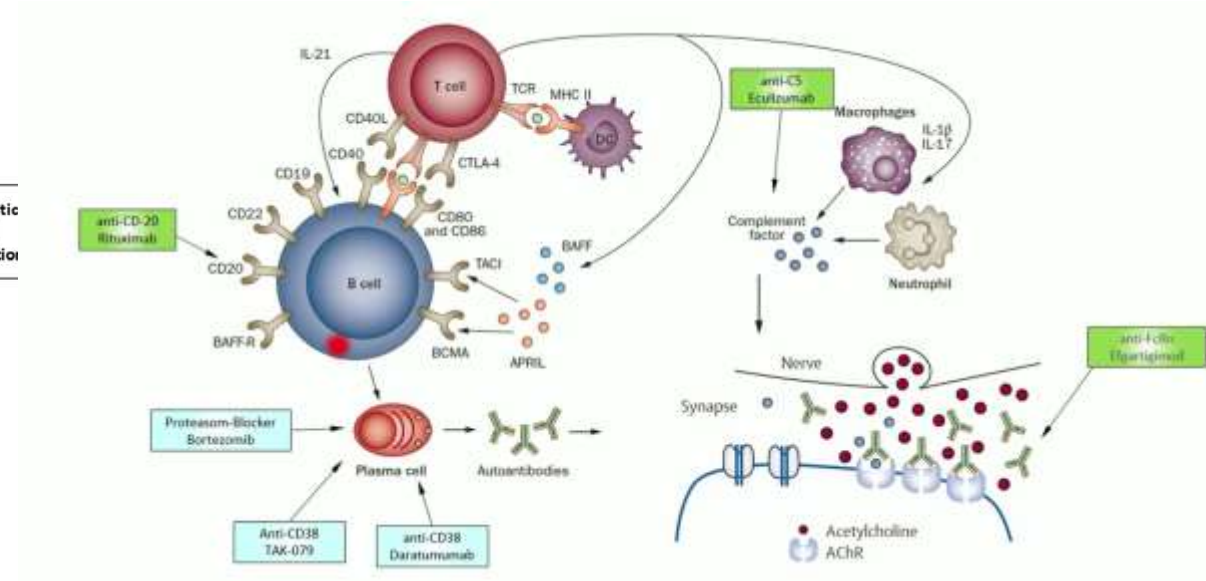
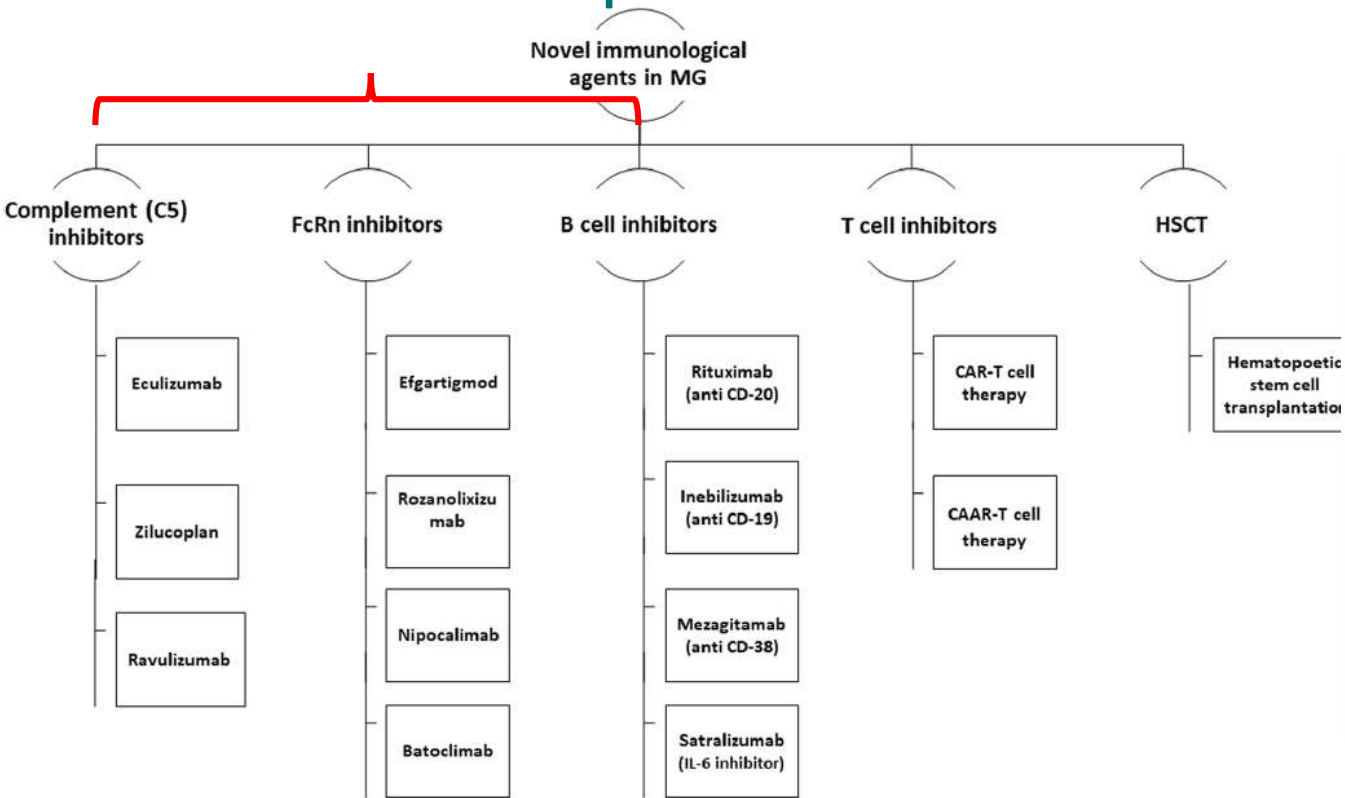
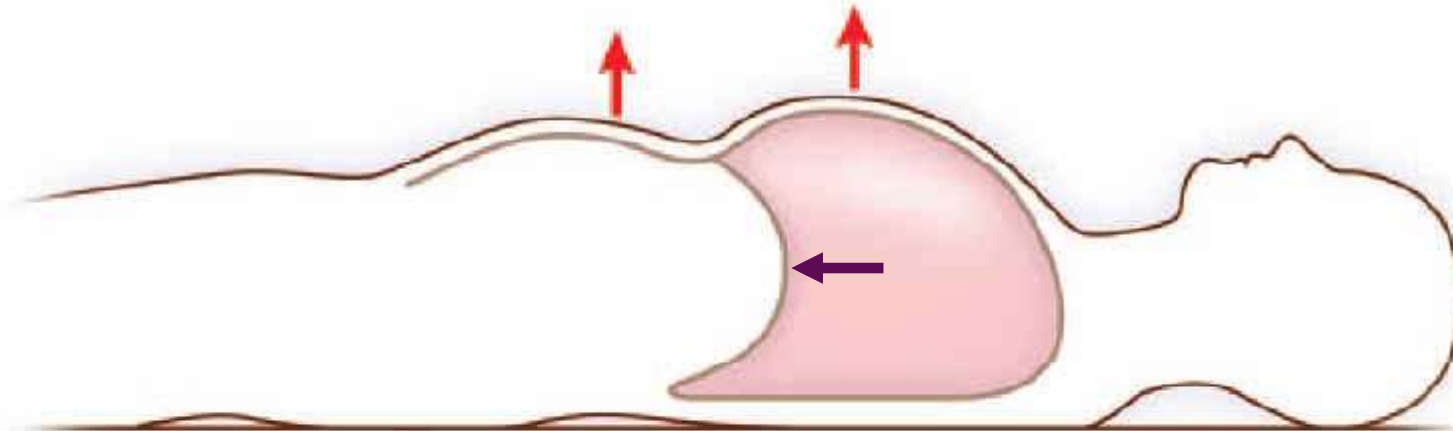


Fig. 1 Novel immunological agents in myasthenia gravis (MG). CAAR-T chimeric auto-antibody receptor T cells, CAR-T chimeric antigen receptor T cells, FcRN neonatal Fc receptor, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, IL interleukin

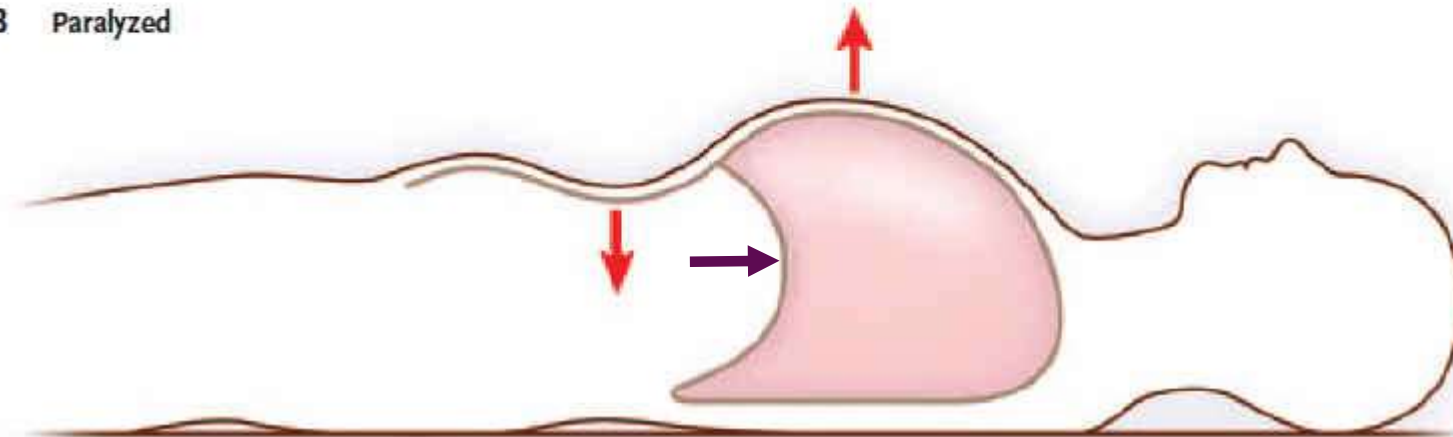
Symptome der Atemmuskelschwäche



A Normal



B Paralyzed



Paradoxe Atmung: inspiratorische Einwärtsbewegung des Bauches durch Diaphragmaparese



Therapieziele und Krankheitsaktivität bei Myasthenia gravis

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 „therapieresistenter“ Myasthenia gravis (MG)): kontinuierliche Symptome mit oder ohne Krisen bzw. krisenhafte Verschlechterungen, Therapieresistenz.



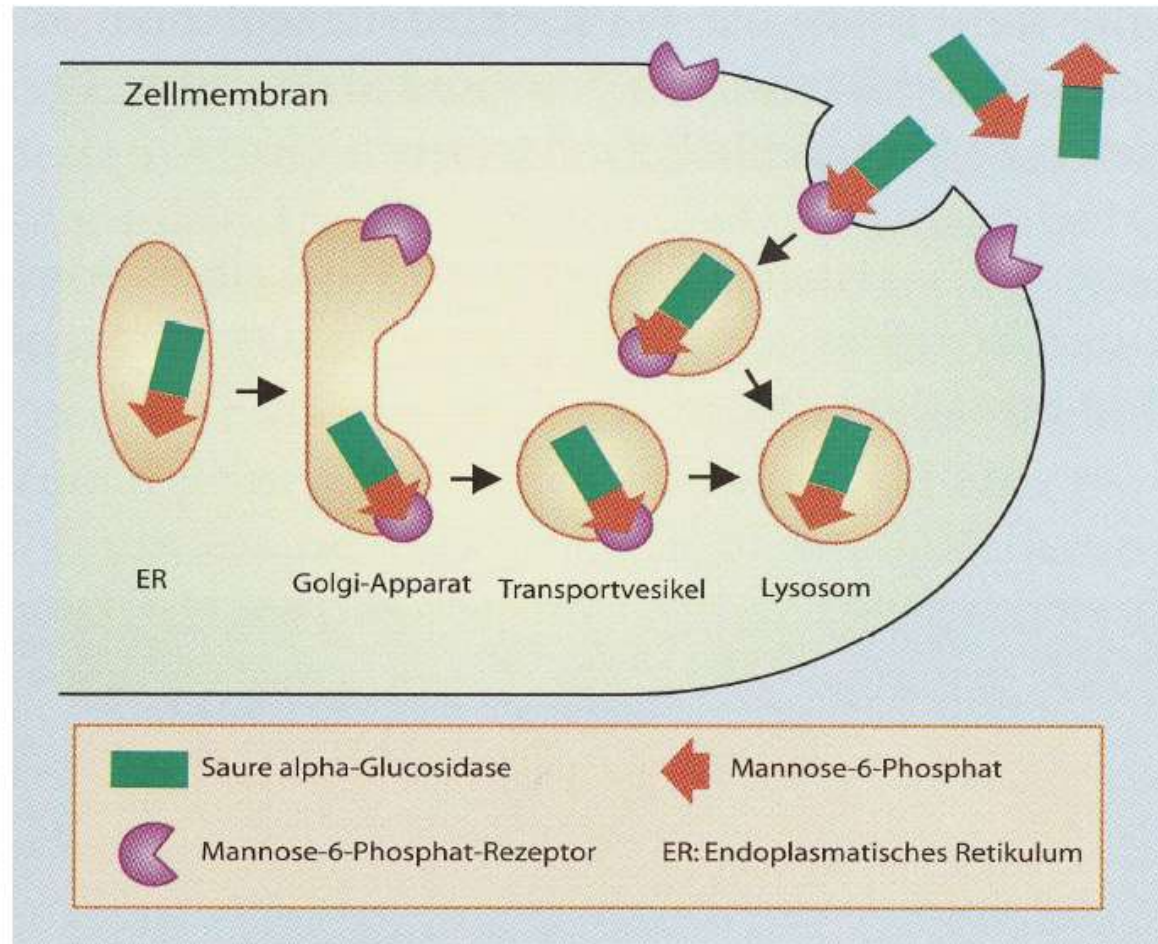
M. Pompe: Therapie

Enzym-Ersatz-Therapie (Enzym Replacement Therapy - ERT)

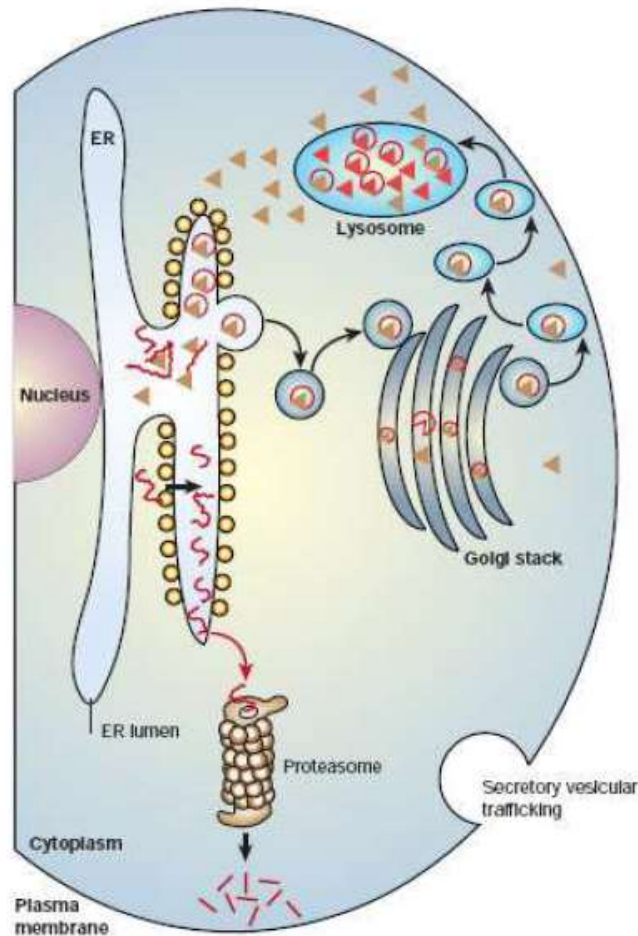
- 1. Generation: Alglucosidase alfa (Myozyme[®]) (van der Ploeg 2010);
Wirkung lässt oft nach 3-5 Jahren nach
- 2. Generation: Avalglucosidase alfa (Nexviadyme[®]) (COMET, Diaz-Manera 2021)
Avalglucosidase alfa zeigte eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Alglucosidase alfa bei gehfähigem Patienten mit LOPD mit einem Trend zugunsten verbesserter funktioneller und respiratorischer Outcome-Parameter
- 3. Generation: Cipaglucosidase alfa (Pombiliti[®]) + Miglustat (PROPEL, Schoser 2021)
Cipaglucosidase alfa +Miglustat zeigte verbesserte Ausdauer und respiratorische Parameter im Vergleich zu Alglucosidase alfa+Plazebo)

Enzymersatz-Therapie bei M. Pompe

Myozyme® (Fa. Genzyme)



Enzyme Enhancement Therapy (EET)



Bindung des Chaperons am aktiven Zentrum des mutierten Enzyms im ER
→ richtige Proteinfaltung

Transfer des richtig gefalteten Proteins über den Golgi-Apparat in die Lysosomen

Abspaltung des Chaperons unter saurem pH bleibt richtige Proteinfaltung erhalten

Bindung des Substrats am aktiven Zentrum → Wirksamkeit des mutierten Enzyms

M. Pompe (Glykogenose Typ II: saure α -Glucosidase)



	<u>Infantil</u>	<u>Juvenil</u>	<u>Adult (late onset-LOPD)</u>
Beginn	2. Monat		ab 30. LJ
Glucosidase- Restaktivität	0 – 0,5 %		10 - 40 %
Symptome			
• Paresen (%)	100	100	100
• Atemmuskulatur (%)	100	60	30
• Kardiomegalie (%)	95	4	0
• Leber (%)	82	29	4



Differentialdiagnosen Late onset- Pompe

Chaperone (EET) versus Myozyme (ERT) bei M. Pompe

Chaperone (EET): orale Einnahme

Myozyme (ERT): intravenöse Applikation

Nachteil Chaperone:

Nicht bei allen Genotypen wirksam

(bei infantilem M. Pompe seltener geeignet?)

EET zusammen mit ERT sinnvolle Kombination ?

M. Pompe: Enzymersatztherapie



- Aglucosidase alpha (Myozyme®) = rekombinante Form der sauren Alpha-Glucosidase (Zulassung seit 2016)
- Aufnahme über Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren in Herz- und Skelettmuskelzellen
- Dosierung: 20mg/kg KG, einmal alle 2 Wochen (als Infusion)
- Fast alle Patienten entwickeln Antikörper, aber ohne Einfluß auf Wirksamkeit
- Gute Verträglichkeit: allergische Reaktionen bei 5%
- Je früher die Therapie einsetzt, desto erfolgreicher ist Therapie

Differentialdiagnosen Late onset- Pompe



Differentialdiagnosen	Überlappende Symptomatik
<ul style="list-style-type: none">– Gliedergürteldystrophien– Skapuloperoneale Syndrome z. B. im Rahmen von myofibril- lären Myopathien– Myotone Dystrophie Typ 2– Glykogenspeichererkrankun- gen (IIIa, IV, V, VII)– Danon-Erkrankung– Mitochondriale Myopathien– Polymyositis und Einschluss- körpermyositis– Spinale Muskelatrophie– Rigid-spine-Syndrome	<ul style="list-style-type: none">– Progressive Muskelschwäche im Becken- und Schultergürtel, ggf. respiratorische Insuffizienz, CK-Erhöhung– Progressive Muskelschwäche der Fußheber und der Schulter- gürtelmuskulatur– Proximale Muskelschwäche mit Myotonie, EMG: myotone Serientladung– Muskuläre Hypotonie und Tetraparese, Hepatomegalie, CK- Erhöhung– Muskelbiptischer Nachweis von Vakuolen mit Glykogen, Muskelschwäche– Proximale Muskelschwäche, muskuläre Belastungsintoleranz, meist CK-Erhöhung, multisystemische Symptome– Proximale oder distale Muskelschwäche und -atrophie– Symmetrische Muskelschwäche und -atrophie– Steifigkeit der Wirbelsäule, lumbale Rückenschmerzen

DD Atemmuskelbeteiligung



Vorderhornkrankungen

Amyotrophe Lateralsklerose, Poliomyelitis

Endplattenerkrankungen

Myasthenia gravis, Lambert Eaton-Syndrom

Myopathien

M. Pompe, Sarkoidose, Muskeldystrophie Duchenne, LGMD2I (FKRP), LGMD 2d (Sarkoglykan A), Myofibrilläre Myopathie (Myotilin), Carnitin-Mangel, kongenitale Myopathien, Polymyositis, nekrotisierende Myopathie, Critical illness Myopathie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie

Neuropathien

GBS, CIDP, CIP, neuralgische Schulteramyotrophie mit Phrenicusparese, Porphyrrie, proximale diabetische Neuropathie

„Saure Maltase“ = α -Glucosidasemangel (M. Pompe)



α -Glucosidase-Ersatztherapie:

Myozyme[®] (20mg/kg iv) alle 2 Wo;

Kosten bei 70 kg: ca. 17.000,-€ pro

Infusion

Myozyme[®] 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Rp ATC: A16AB07 **FS**

Zus.: 1 Durchstechfl. enth.: Alglucosidase alfa 50 mg

Sonst. Bestandteile: Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1H₂O, Dinatriumphosphat 7H₂O, Polysorbat 80

10 Durchstechfl. (N2)		6751,48	PZN 04796579
25 Durchstechfl. (N3)		16863,50	PZN 04796591

Avalglucosidase alfa (neoGAA)



Daten der Phase 1/2 Studie über 6.5 Jahre und Phase 3 Studie COMET

NEO-EXT (NCT02032524) Phase 2/3 Extensionstudie der Phase 1 Studie NEO1 trial (NCT01898364)

Offen, multizentrisch, multinational: Langzeit-Sicherheit, Pharmakinetik, -dynamik, -genetik und explorative Effekte in LODP

- Sicherheitsprofil von Avalglucosidase alfa: gute Tolerabilität, Keine relevanten Anti-avalglucosidase alfa Antikörper, keine neuen allergischen Reaktionen nach mehr als 6 Jahren, keine SAEs,
- Anhaltender Abfall der CK- und Hex4 Level und Benefit für explorative Lungfunktionsparameters und 6MGT in naiven und Switch LODP Patienten



Avalglucosidase alfa
~15 mol M6P/mol enzyme

ATB200-02 und PROPEL Studie

Phase 2 und Extensionsstudie mit ATB200/AT2221

- keine SAEs, gut toleriert über 40+ Monate, keine relevanten anti-GAA oder ADA-Antikörper
- Zwischenanalyse: funktionellen Benefits für ATB200/AT2221 über 24 Monate
 - 6MGT, Lungenfunktionsparameter, PROs, und Fatigue verbessert
 - Rollstuhlkohorte: Verbesserung der Muskelkraft und Lungenfunktion

Phase-3 Studie PROPEL (NCT03729362) Vergleich ATB200/AT2221 und alglucosidase alfa in LOPD

In der Gesamtstudienpopulation unter AT-GAA nach 52 Wochen:

- 6MGT mit Verbesserung um +21 Meter und +3.0 des predicted FVC compared to alfa-glucosidase alfa.
- Klarere Effekte in der Switch-Kohorte

Presented at: EAN Congress July 2019; WMS Congress October 2019, World conference 2021
Schoser et al. Lancet neurol 2021 in press (under Embargo)



Cipalgi
~3 mol l

Myopathien mit früher Atemmuskelbeteiligung



Disease category and specific disease	Early respiratory failure typical or atypical presentation	Management implications
Metabolic myopathy		
Adult-onset Pompe disease	Typical (prototypic)	Alglucosidase alpha enzyme replacement
Mitochondrial myopathy	Atypical	
Myophosphorylase deficiency	Single case report [46]	
Debrancher deficiency	Single case report [47] (although other features make it unclear whether this truly reflects ERF in this case)	
Hereditary myopathy or muscular dystrophy		
Myotonic dystrophy type I (<i>DMPK</i>)	Typical	
LGMD 2I, 2C-F	Typical	
Myofibrillar myopathy (desmin, α B-crystallin, <i>BAG3</i>)	Typical	
<i>TPM3</i> myopathy	Typical	
Hereditary myopathy with early respiratory failure (<i>TTN</i>)	Typical	
Oculopharyngodistal muscular dystrophy	Typical	
Acquired myopathy (autoimmune, inflammatory, toxic)		
Inflammatory myopathy	Atypical	Immunosuppression for dermato/polymyositis and search for underlying causes
Dermatomyositis		
Polymyositis		
Inclusion body myositis		
Adult-onset nemaline myopathy	Atypical	Investigate for HIV status and monoclonal gammopathy
Sarcoidosis	Single case report [116]	Immunosuppression
Colchicine myopathy	Single case report [117]	Symptoms improved with cessation of colchicine therapy

M. Pompe (Glykogenose Typ II: saure Maltase-Mangel (α -Glucosidase)



Häufige Befunde bei Late-onset Pompe

Elektrophysiologie	<i>EMG:</i> (auch paraspinale Muskulatur testen!) Myopathisches EMG-Muster mit häufig pathologischer Spontanaktivität und Nachweis von komplex-repetitiven Serienentladungen <i>Nervenleitungsgeschwindigkeit:</i> normal
Labor	<i>BLUT</i> – <i>CK:</i> normal bis 15-fach erhöht – <i>GOT, GPT, LDH:</i> können erhöht sein – <i>Trockenbluttest</i> für α -Glucodiase Aktivität <i>URIN:</i> Glc4- und Hex4-Konzentrationen erhöht

M. Pompe (Glykogenose Typ II: saure Maltase-Mangel (α -Glucosidase)



Häufige Befunde bei Late-onset Pompe

Ventilatorischer Status	<p>Häufige respiratorische Infekte Dyspnoe Orthopnoe Schläfrigkeit Morgendliche Kopfschmerzen <i>Lungenfunktion:</i> milde bis moderate Reduktion der forcierten expiratorischen Vitalkapazität: Abfall der Vitalkapazität um mehr als 20% zwischen liegender Position und sitzender Position als Hinweis auf eine diaphragmale Insuffizienz</p>
--------------------------------	--



Bisher: Eskalationsansatz

- Beginn mit niedrigpotenten Medikamenten unabhängig von aktueller Krankheitsaktivität
- bei weiter bestehender Erkrankungsaktivität Eskalation mit potenteren Medikamenten

Neu: Krankheitsaktivitätsgeleitete Therapie

- niedrigpotente Medikamente bei milden/moderaten Verläufen
- (begleitende) Initiierung einer Medikation höherer Wirkeffizienz für (hoch-)aktive Verläufe, ggf. schon frühzeitig nach Diagnosestellung

DGN-Leitlinie - 2024 (Verlaufsmodifizierende Therapie)



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



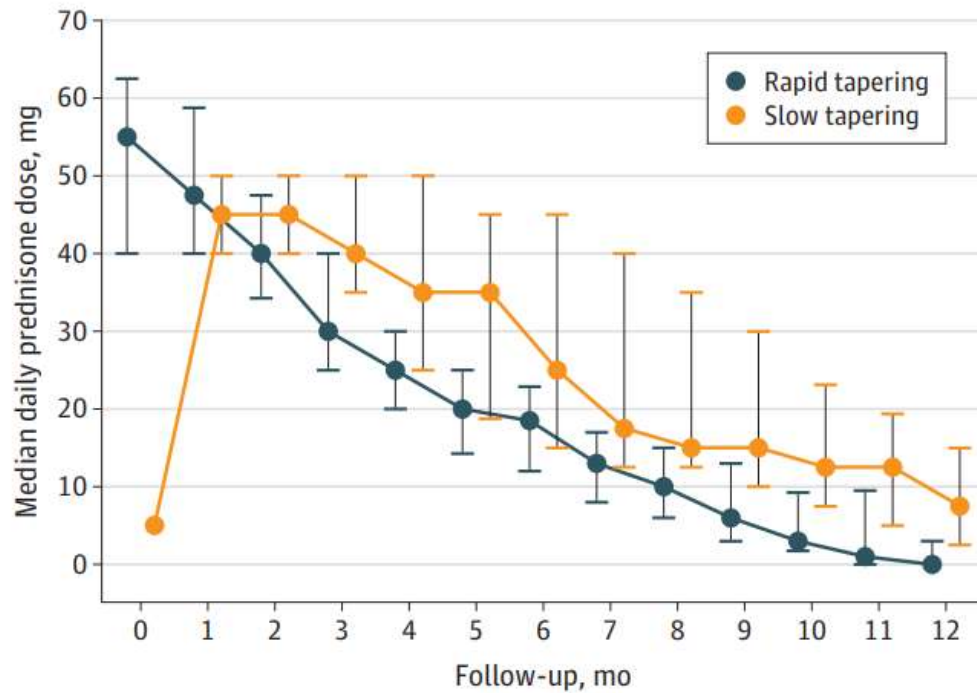
Glucocorticoide

- **Wirkmechanismus:** Genauer Wirkmechanismus bei MG ist nur unzureichend verstanden, wahrscheinlich Effekte auf die Aktivierung/Proliferation von T- und B-Lymphozyten und Aktivität von Antigen-präsentierenden Zellen.
- **Einschleichende Dosierung:** 5-10 mg/d Prednisolon, Steigerung um 5 mg pro Woche, bis eine stabile Remission erreicht ist (Ziel: 1mg/kgKG/d, meist 60mg ausreichend).
- **Cave:** nach 2-12 Tagen u.U. vorübergehende Zunahme der myasthenen Symptomatik (Ursache: direkter Membraneffekt und Hemmung der Neusynthese der Ach-Rezeptoren)
- Frühzeitige Kombination mit Azathioprin, da dies erst nach 6 (bis zu 12 Mo) wirkt.
- **Dosisreduktion des Cortison nach klinischer Remission**, z.B. um 10 mg alle 2 Wo bis 20mg, dann um 2,5mg alle 4 Wo, ab 10 mg: 1mg alle 4 Wo (z.T. Erhaltungsdosis notwendig: Ziel unter 7,5 mg/d).

Cortison – Dosisreduktion – schnell oder langsam?



Multizentrische, randomisierte, einfach verblindete Studie; N = 117 Patienten, beide Gruppen mit AZT



Prednisone	Slow-Tapering regimen (conventionnal)	Rapid-tapering regimen (Intervention)
Initial dose	Started 10 mg, then increased by increments of 10 mg every two days up to 1.5 mg/kg (without exceeding 100 mg)	Immediately started at 0.75 mg/kg/day (without exceeding 100 mg)
intake	Alternate	Daily
Tapering criteria	MMS	1) MMS 2) Improvement status
Tapering protocol	1) <u>If MMS is reached</u> : reduction by 10 mg every 2 weeks until 40 mg then reduction by 5 mg every month up to 0 mg 2) <u>If MMS not maintained</u> increase by 10 mg every 2 weeks until MMS , and then tapering as described in 1)	1) MMS reached at one month reduction by 0.1mg/kg every 10 days up to 0.45 mg/kg/day, then 0.05 mg/kg every 10 days up to 0.25 mg/kg/day, then in decrements of 1 mg as described in Table S7;

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In patients with moderate to severe generalized MG who require high-dose prednisone with azathioprine therapy, rapid tapering of prednisone appears to be feasible, well tolerated, and associated with a good outcome.



Azathioprin

- **Wirkmechanismus:** Hemmt Purinmetabolismus \Rightarrow Reduktion der DNA und RNA-Synthese \Rightarrow hemmt Teilung und Aktivierung von T- und B-Lymphozyten.
- **Zugelassen** für Myasthenia gravis (seit 2004)

Europ. Neurol. 2: 321–339 (1969) Myasthenia gravis 6-Mercaptopurine
Muscle antibodies Aminopterin
Immunosuppressive therapy Azathioprine

The Treatment of Severe Myasthenia Gravis with Immunosuppressive Agents

H. G. MERTENS; F. BALZEREIT and M. LEIPERT

Neurological University Clinic, Würzburg
(Director: Prof. Dr. H. G. MERTENS) and Neurological University Clinic,
Hamburg-Eppendorf (Director: Prof. Dr. Dr. R. JANZEN)

A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis

Rekrutierung über
3 Jahre; N = 34

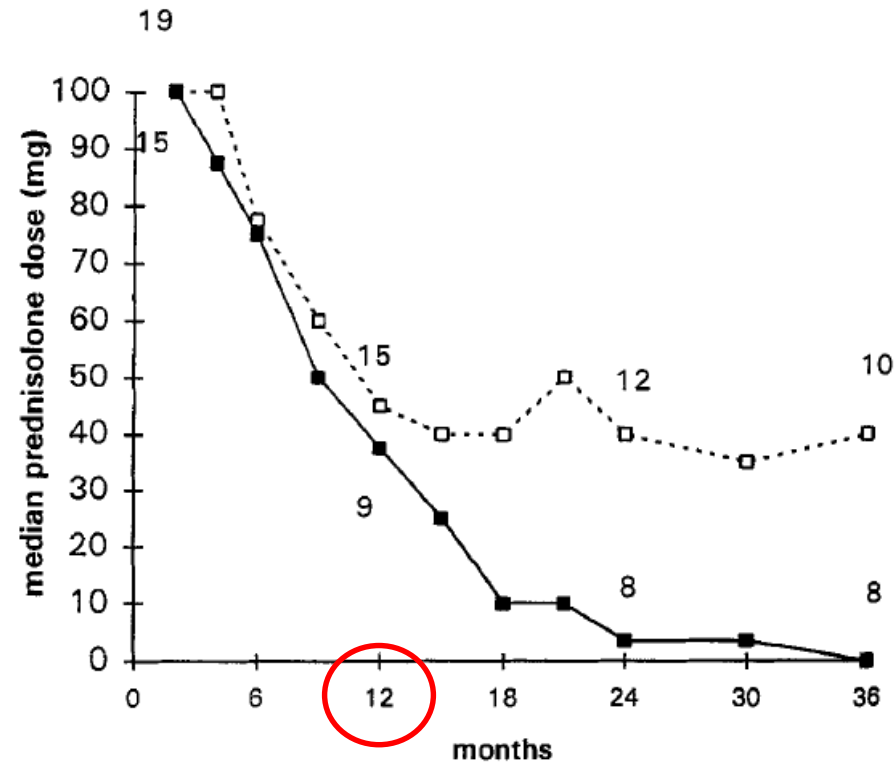


Figure 1. The median prednisolone dose over the 36-month trial in the PRED + PLAC (—□—) and PRED + AZA (—■—) groups. Patients remaining in the trial in each group are shown at yearly points.

- **Dosierung:** 2,5-3 mg/kg KG/Tag: **Ziel:** Leukozyten 4.000-5.000/ μ l, Lymphozyten: 700-1.200/ μ l (bei gleichzeitiger Cortisongabe: Leukozyten 6.000-8.000/ μ l). (1. Woche: Testdosis 50mg/d abends)
- **Wirkungseintritt** nach 6-12 Monaten (z.T. erst nach 18 Monaten, langandauernde Therapie erforderlich).
- **Kontrollen:** Regelmäßige Kontrollen von Diff-Blutbild und Leberwerten (initial 1x/Wo, nach 2 Monaten: 1x/Mo): Dosisreduktion AZT: ohne Cortison bei Leukos $<3.500/\mu$ l: Dosisreduktion um 50%; bei Leukos $<2.500/\mu$ l: Absetzen für 2 Wochen
- **Interaktionen:** Keine Kombination mit Allopurinol und Adenuric (Febuxosostat) (Harnsäuresenker) wegen Gefahr der KM-Depression; cave: keine Kombination von AZT mit Mycophenolatmofetil



Mycophenolatmofetil

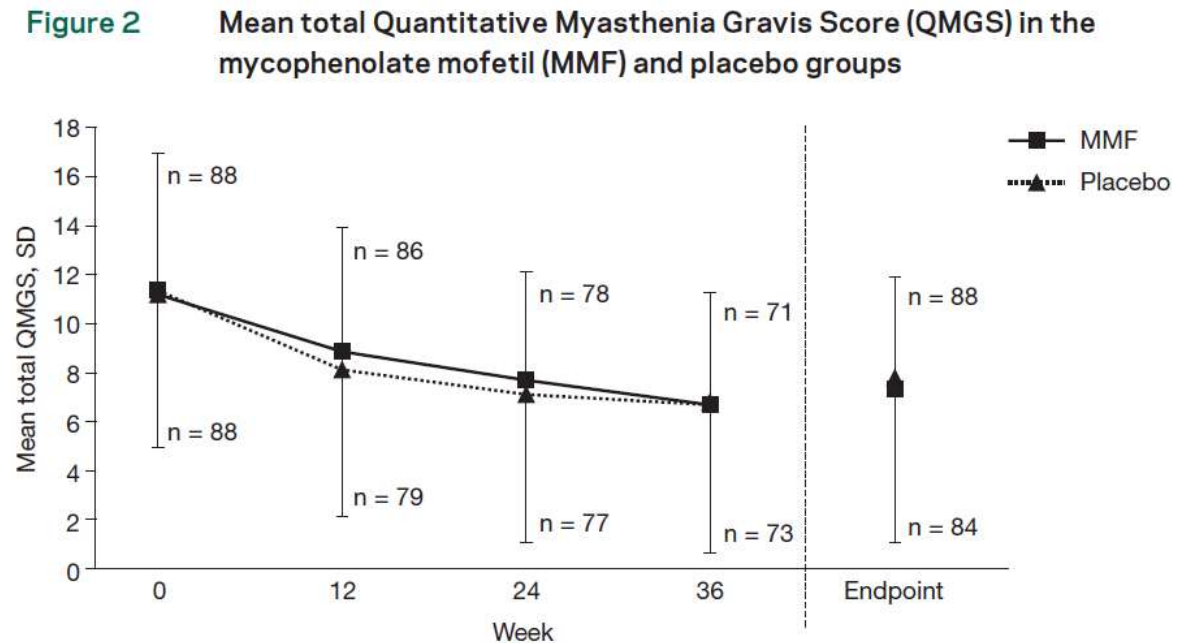
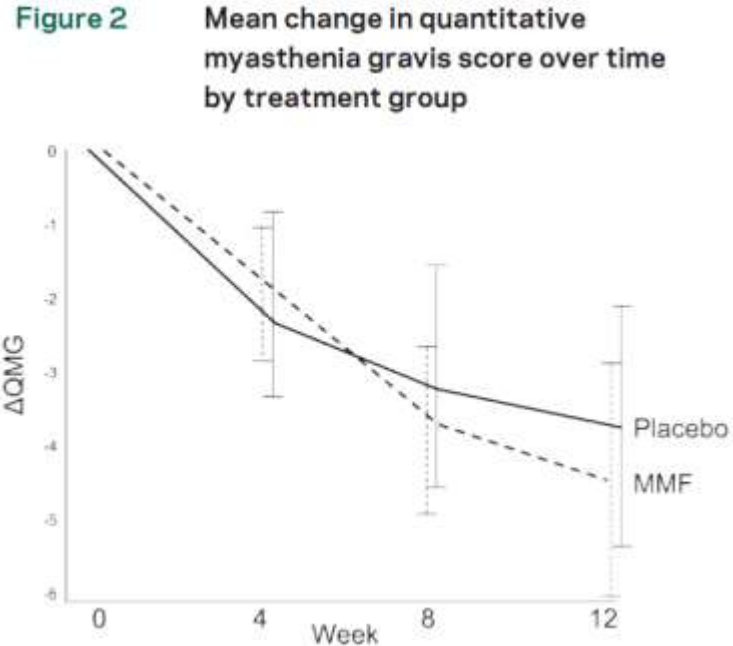
Mycophenolatmofetil: randomisierte Phase II/III-Studien



MMP + Prednison vs Plazebo + Prednison

N = 80, Dauer 12 Wochen

N = 176, Dauer 36 Wochen



Beide Studien negativ, Studiendauer zu kurz, ‚zu guter‘ Prednison-Effekt

MYCOPHENOLATE MOFETIL IN AChR-ANTIBODY-POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS: OUTCOMES IN 102 PATIENTS

MICHAEL K. HEHIR, MD,¹ TED M. BURNS, MD,¹ JOSHUA ALPERS, MD,² MARK R. CONAWAY, PhD,¹ MICHAEL SAWA, MD,² and DONALD B. SANDERS, MD²

Monozentrische Beobachtungsstudie:
Unter MMF: abnehmender Steroidbedarf

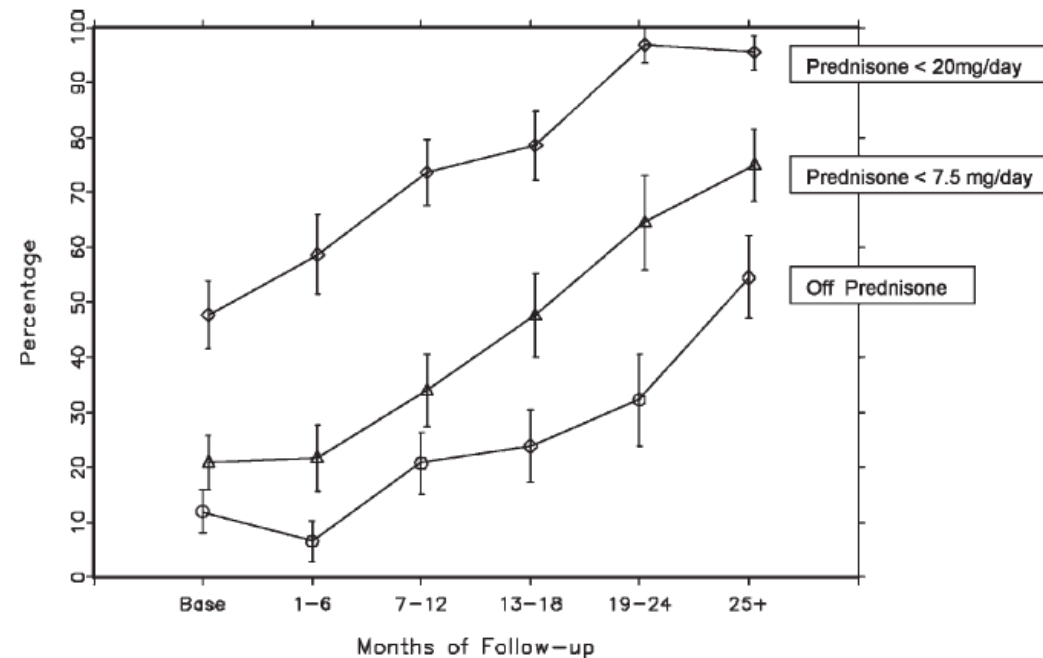


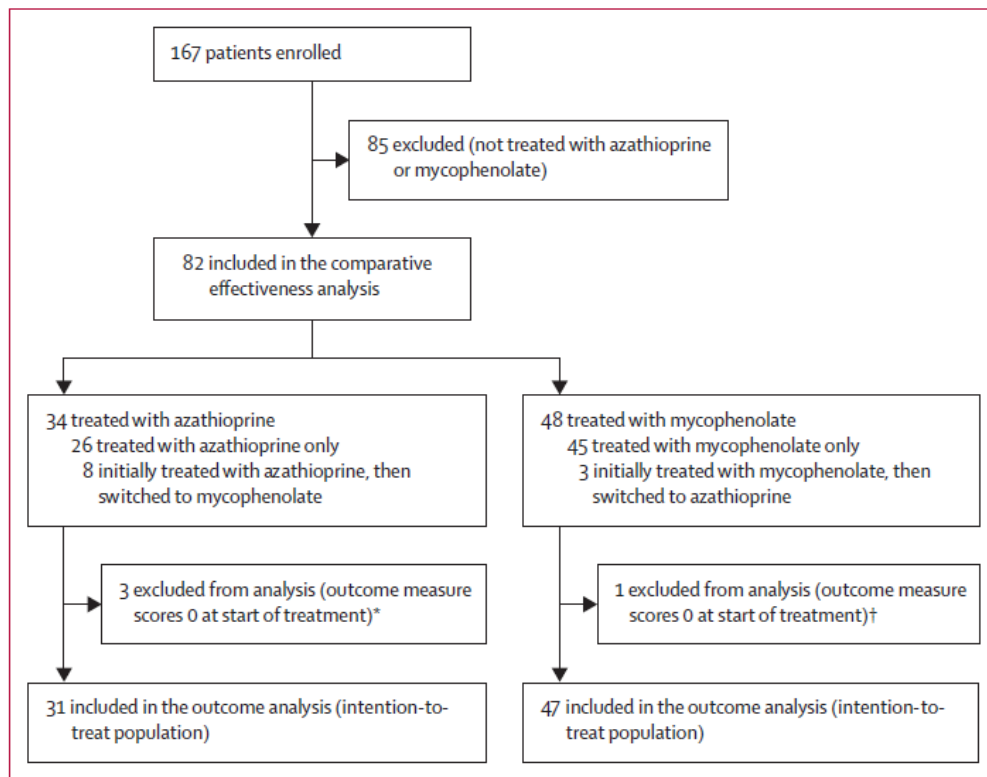
FIGURE 4. Percentage of patients in combination group taking various doses of prednisone at each time-point. Error bars = 1 standard deviation.

Mycophenolatmofetil vs Azathioprin (PROMISE-MG)



Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study

Nicht randomisierte, nicht verblindete prospektive Beobachtungsstudie mit medianem follow-up von 25 Monaten



	Mycophenolate (n=47)	Azathioprine (n=31)	Group difference*†	p value
Primary outcomes				
Difference in MG-QOL15r	-10.4 (-18.9 to -1.3)	-6.8 (-17.2 to 3.6)	-3.3 (-7.7 to 1.2)	0.15
Clinical composite outcome‡ at MG-QOL15r minimum date	22§, 47.7% (24.8 to 71.6)	9§, 28.1% (10.9 to 54.8)	19.6% (-4.9 to 44.2)	0.12
Secondary outcomes				
Difference in MGC	-9 (-16.3 to -1.7)	-7.7 (-17.2 to 1.8)	-1.3 (-4.8 to 2.1)	0.44
Difference in MG-ADL	-5.2 (-9 to -1.4)	-4.1 (-8.7 to 0.5)	-1.1 (-2.9 to 0.7)	0.24
Difference in MG-MMT	-8.4 (-16.3 to -0.5)	-8 (-17.8 to 1.8)	-0.4 (-4.3 to 3.5)	0.84
Hospital admissions for myasthenia gravis	5, 8.7% (0.0 to 35.6)	5, 17.6% (4.5 to 44.8)	-8.9% (-27.1 to 9.5)	0.34

Data are mean (95% CI), unless otherwise specified. MG-QOL15r=Myasthenia Gravis Quality of Life 15 (revised). MGC=Myasthenia Gravis Composite. MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. MG-MMT=Myasthenia Gravis Manual Muscle Test. *Negative numbers favour mycophenolate except for the co-primary composite outcome, where positive numbers favour mycophenolate. †Data shown as means for continuous outcomes and percentages for proportions. ‡Composite outcome is achieving MGFA post-intervention status minimal manifestations or better, with Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 1 or better. §Weighted n is derived as the sample size multiplied by the weighted proportion, rounded to the nearest whole number.

Table 2: Weighted differences in outcomes between azathioprine-treated and mycophenolate-treated patients

Mycophenolatmofetil vs Azathioprin (PROMISE-MG)



Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study

	Unweighted		Weighted		Percentage difference (95% CI)*	p value†
	Mycophenolate	Azathioprine	Mycophenolate‡	Azathioprine‡		
MG-QOL15r ≥5-point reduction	37 (80%; 67-90)	17 (55%; 38-71)	38 (81%; 54-95)	18 (57%; 32-79)	24.0% (-0.2 to 48.0)	0.052
MGC ≥3-point reduction	37 (80%; 67-90)	24 (83%; 65-93)	39 (83%; 56-96)	26 (84%; 56-97)	-0.7% (-19.0 to 18.0)	0.94
MG-ADL ≥3-point reduction	39 (85%; 72-93)	24 (77%; 60-89)	42 (89%; 62-99)	26 (81%; 54-95)	8.0% (-10.0 to 26.0)	0.38
MG-MMT ≥3-point reduction	36 (78%; 64-88)	21 (72%; 54-86)	39 (82%; 55-95)	22 (70%; 43-88)	12.0% (-11.0 to 35.0)	0.32

Data are n (%; 95% CI) unless otherwise specified. MG-QOL15r=Myasthenia Gravis Quality of Life 15 (revised). MGC=Myasthenia Gravis Composite. MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. MG-MMT=Myasthenia Gravis Manual Muscle Test. *Wald confidence limits. †Positive values favour mycophenolate. ‡Weighted n is derived as the sample size multiplied by the weighted proportion, rounded to the nearest whole number.

Table 3: Proportion of patients with a clinically meaningful reduction in outcomes

- Insgesamt kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit
- MMF etwas besser verträglich als AZT (Ausnahme: Teratogenität)

	Azathioprine (n=34)	Mycophenolate (n=48)
Total adverse events	11 (32%)	9 (19%)
Serious adverse events (CTCAE ≥2)	6/11 (55%)	3/9 (34%)
Drug discontinuations	10/11 (91%)	4/9 (44%)
Deaths	0	0
Details of adverse events		
Hepatotoxicity	5 (15%)	0
Influenza-like delayed hypersensitivity reaction	3 (9%)	0
Anaemia	1 (3%)	1 (2%)
Lymphopenia	1 (3%)	0
Pancreatitis	1 (3%)	0
Gastrointestinal disturbances	0	7 (15%)
Renal dysfunction	0	1 (2%)

Data are n (%) or n/N (%). CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events. We defined acceptable adverse events as grade 0 or 1 CTCAE.

Table 5: Summary of adverse events

- **Wirkmechanismus:** Hemmt Purinsynthese durch selektive Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase \Rightarrow Verminderung intrazellulärer Guanosinnukleotide \Rightarrow Hemmung der DNA-Synthese \Rightarrow hemmt v.a. T- und B-Lymphozyten
- **Wirkungseintritt:** 6 (-12 Monate)
- 1. Alternative bei AZT-Unverträglichkeit
- **Vor Erstgabe:** schriftliche Aufklärung und bei Frauen: sichere Kontrazeption (teratotoxisch!)
- **Erstattungsfähigkeit (GBA)** für MMP (seit 2014) im Off-label-Verfahren bei Unverträglichkeit von AZT, oder unzureichender Wirkung (kein Unterschreiten der Cushing-Schwelle bei Kombination mit Prednisolon)

- **Dosierung:** 1.Woche: 2x500mg, 2.Woche: 2x750mg, 3.Woche: 2x1.000 mg (max. 2x1.500mg/d); durch langsame Eindosierung bessere abdominelle Verträglichkeit).
- **Zieldosis:** 2.000-2.500mg/Tag (verteilt auf zwei Einzeldosen)
- **Zielspiegel:** 1-2 mg/l, Bestimmung 12 h nach der letzten Einnahme (nicht etabliert)
- **Häufige NW:** Diarrhoe, Ödeme, hämolytische Anämie, Leukopenie, Erbrechen, Infektionen, selten PML, bei Kombination mit Cyclosporin erhöhtes Infektionsrisiko
- **Laborkontrollen:** Einstellungsphase: MMP-Spiegel (1x/Wo), BB, GGT, GPT, Kreatinin, im 2.+3 Monat: alle 2 Wo, ab 4. Mo: einmal pro Monat



Thymektomie

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2016

VOL. 375 NO. 6

Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis

G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, I.B. Aban, G. Minisman, H.-C. Kuo, A. Marx, P. Ströbel, C. Mazia, J. Oger, J.G. Cea, J.M. Heckmann, A. Evoli, W. Nix, E. Ciafaloni, G. Antonini, R. Witoonpanich, J.O. King, S.R. Beydoun, C.H. Chalk, A.C. Barboi, A.A. Amato, A.I. Shaibani, B. Katirji, B.R.F. Lecky, C. Buckley, A. Vincent, E. Dias-Tosta, H. Yoshikawa, M. Waddington-Cruz, M.T. Pulley, M.H. Rivner, A. Kostera-Pruszczyk, R.M. Pascuzzi, C.E. Jackson, G.S. Garcia Ramos, J.J.G.M. Verschuuren, J.M. Massey, J.T. Kissel, L.C. Werneck, M. Benatar, R.J. Barohn, R. Tandan, T. Mozaffar, R. Conwit, J. Odenkirchen, J.R. Sonett, A. Jaretzki, III, J. Newsom-Davis, and G.R. Cutter, for the MGTX Study Group*

Multizentrische, randomisierte, prospektive Studie bei generalisierter, AchR-Ak-pos. MG ohne Thymom (kein Thymusnachweis erforderlich) (Alter 18.-65. LJ, KH-Dauer < 5 Jahre) (initial: 18.-60.LJ, KH-Dauer < 3 Jahre), Studiendauer: 3 Jahre, Verglichen wurde eine Thymektomie und Steroide vs alleinige Steroidtherapie

Thymektomie



Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

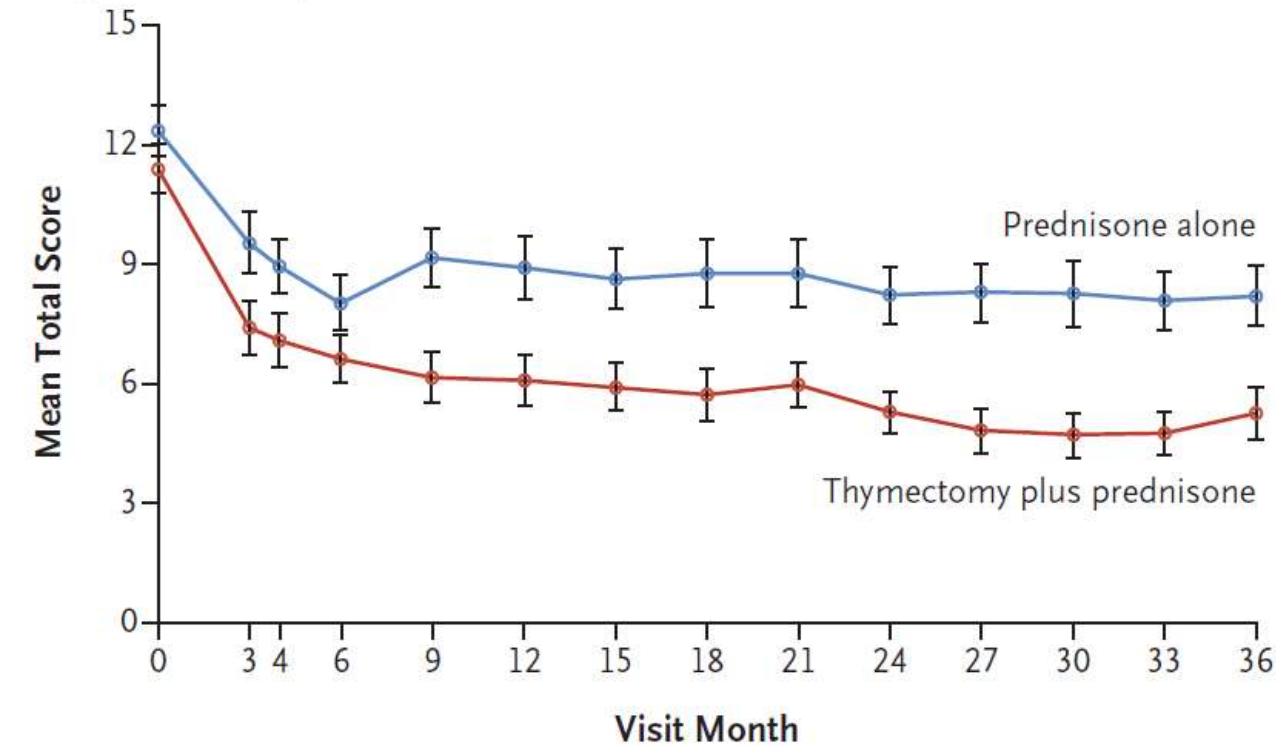
Characteristic	Prednisone Alone (N = 60)	Thymectomy plus Prednisone (N = 66)
Female sex — no. (%)	39 (65)	50 (76)
Age — yr		
Median	33	32
Range	18–64	18–63
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	4 (7)	6 (9)
Black	6 (10)	7 (11)
Hispanic	17 (28)	17 (26)
Non-Hispanic white	30 (50)	31 (47)
Other	3 (5)	5 (8)
Therapy at enrollment — no. (%)		
Pyridostigmine	56 (93)	60 (91)
Glucocorticoid	47 (78)	49 (74)
Previous therapy — no. (%)		
Intravenous immune globulin	13 (22)	12 (18)
Plasma exchange	7 (12)	9 (14)

Prednisolon 100mg, e.o.d plus
transsternale Thymektomie

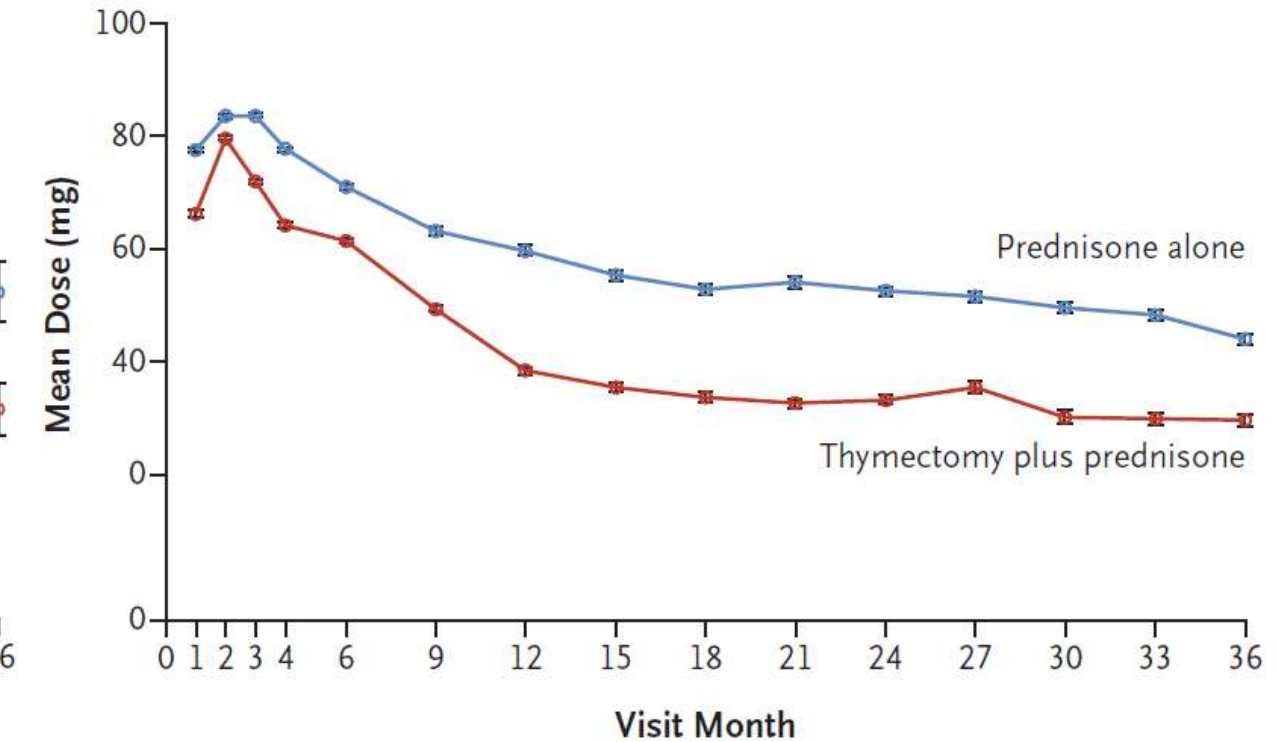
VS

Prednisolon 100 mg e.o.d

A Quantitative Myasthenia Gravis Score

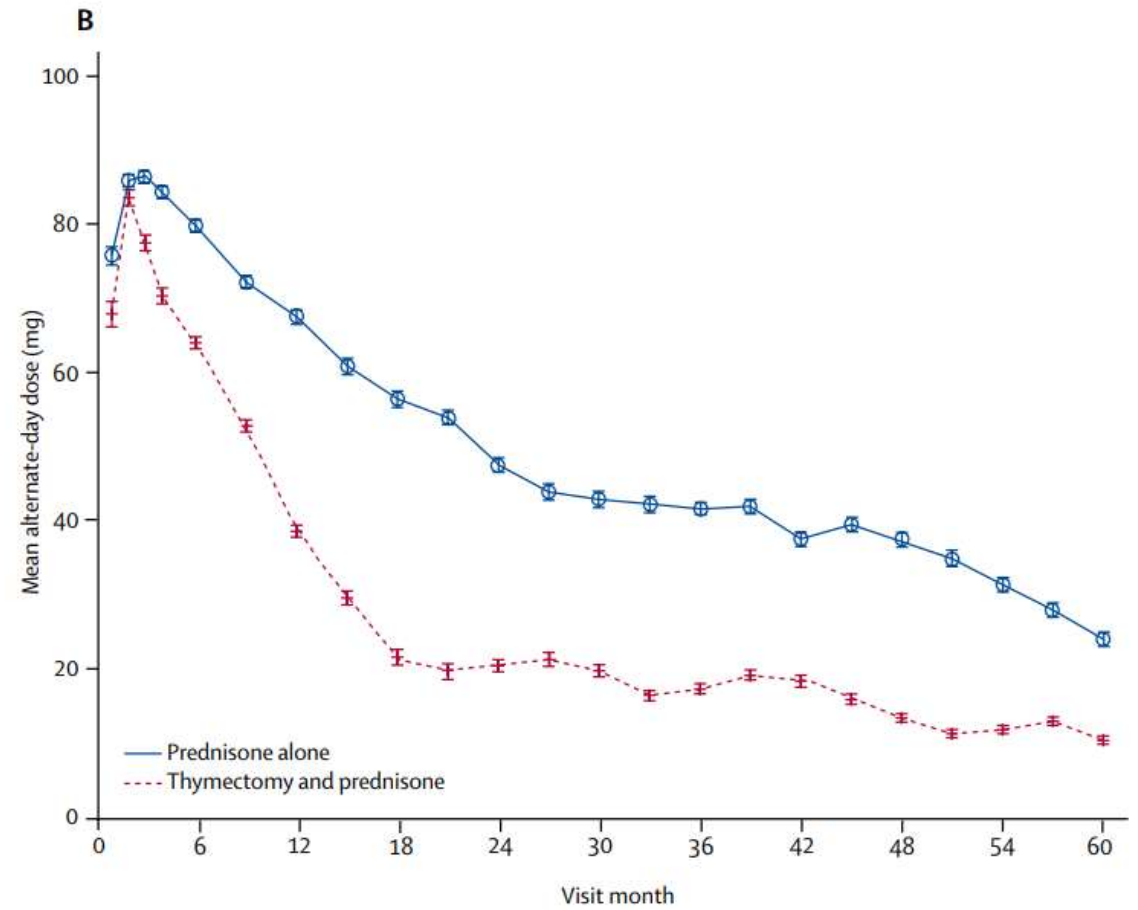
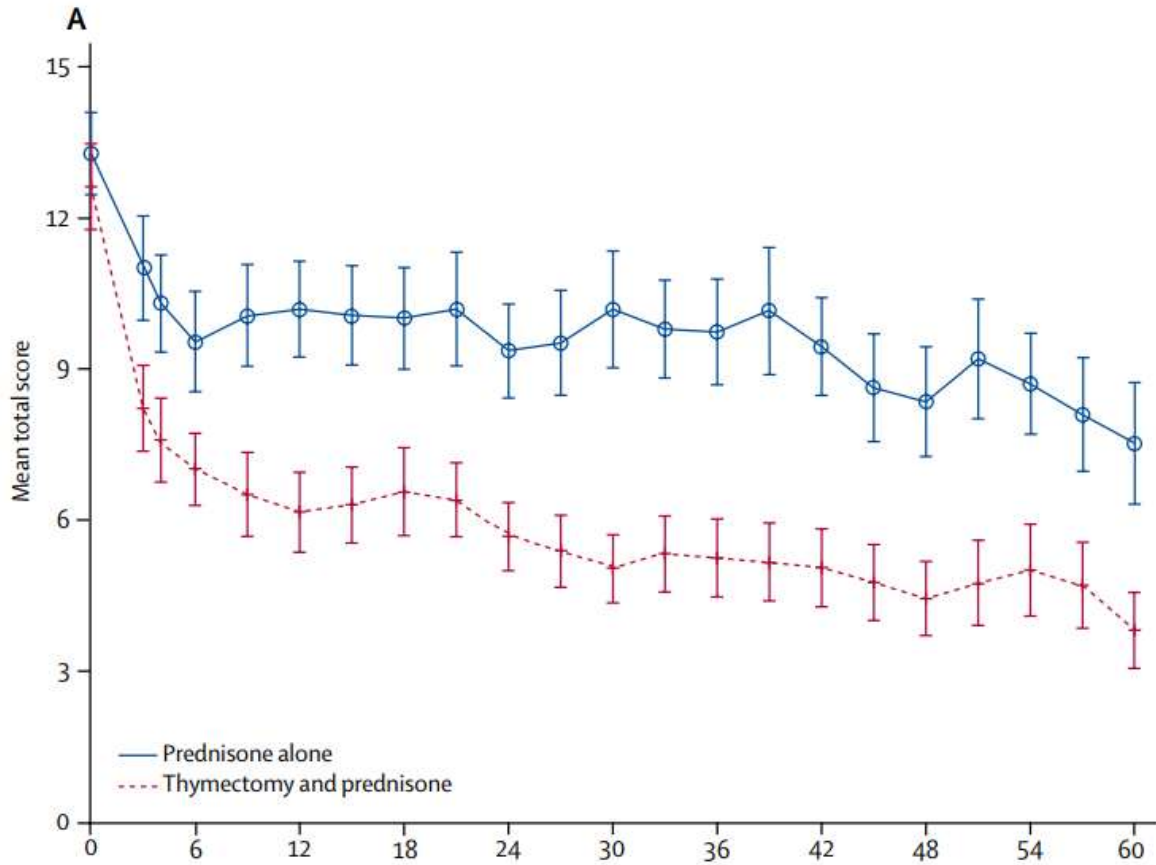


B Prednisone Dose



Effekt nach 6 - 12 Monaten

Thymektomie – 5 Jahres Daten der Wolfe-Studie





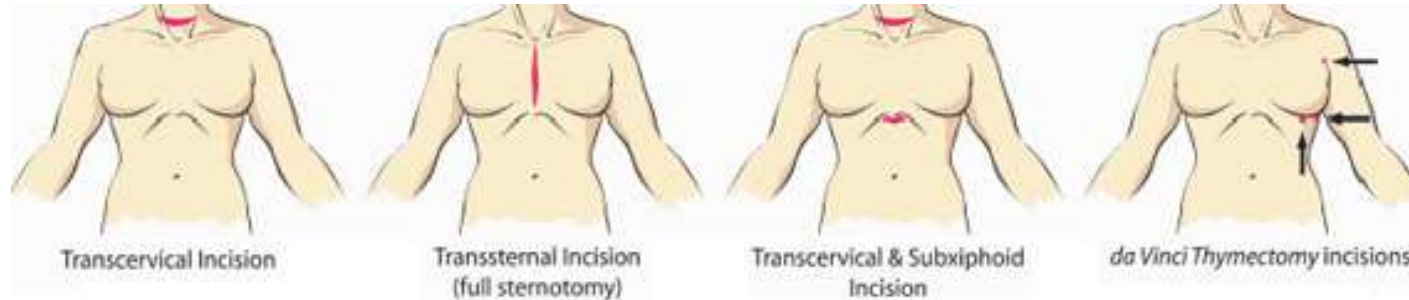
- Patienten mit Thymom immer
oder
- Patienten ohne Thymom bei
 - generalisiertem Erkrankungsverlauf und
 - positivem AChR-Nachweis und
 - Krankheitsbeginn < 2 Jahre (bis max. 5 J – n. Wolfe et al. 2016) und
 - Alter 5 -70 Jahre (eher max. 65 J – n. Wolfe et al. 2016)

Keine Thymektomie bei



- Keine Indikation bei rein okulärer Form (Ausnahme: u.U. bei hohem Ach-Rec-Ak-Titer und Therapieproblemen)
- Nicht bei anti-MuSK-Ak positiven Patienten
- Kritische Indikationsstellung bei AChRec-Ak negativer MG (noch keine Daten bei LRP4-Ak)

Thymektomie: Op - Techniken



Transzervikale Thymektomie

- Einfach (intrakapsuläre Extraktion)
- Extensiv (sichtbarer Thymus + Fett)

Videoendoskopische Thymektomie

- Klassisch [video-assisted thoracic surgery (VATS)]
- VATET (video-assisted thoracoscopic extended thymectomy)
- **Roboter-assistierte Thymektomie (Da Vinci-System)**

Transsternale Thymektomie (Standardzugang)

- eher bei Thymom um Radikalität zu gewährleisten



Neue immuntherapeutische Angriffspunkte bei MG

Monoklonale Ak-Therapie

Novel immunological agents in MG

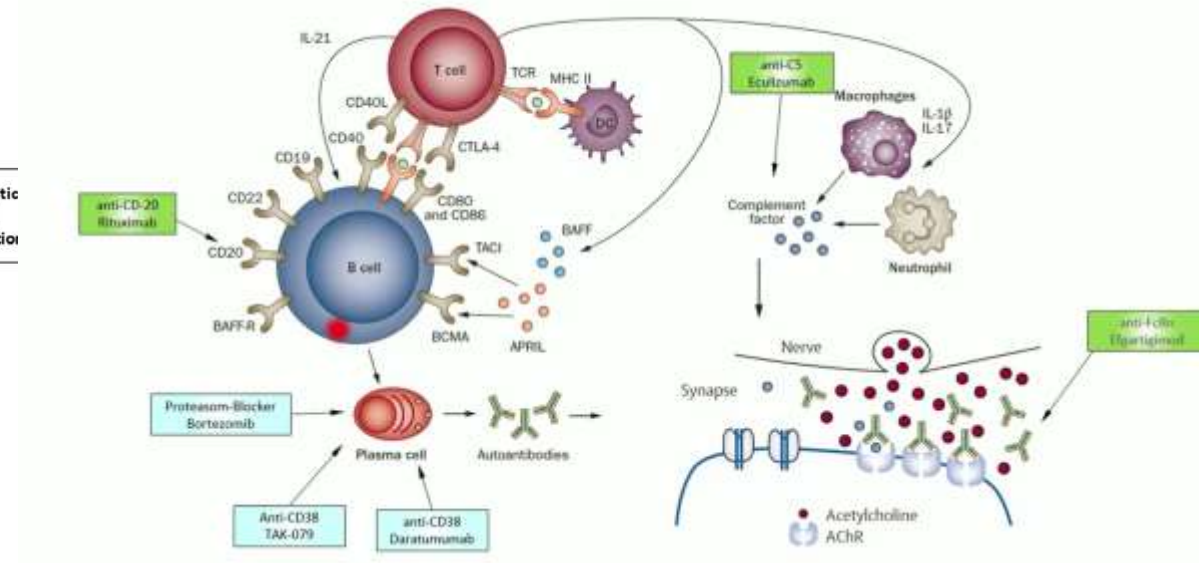
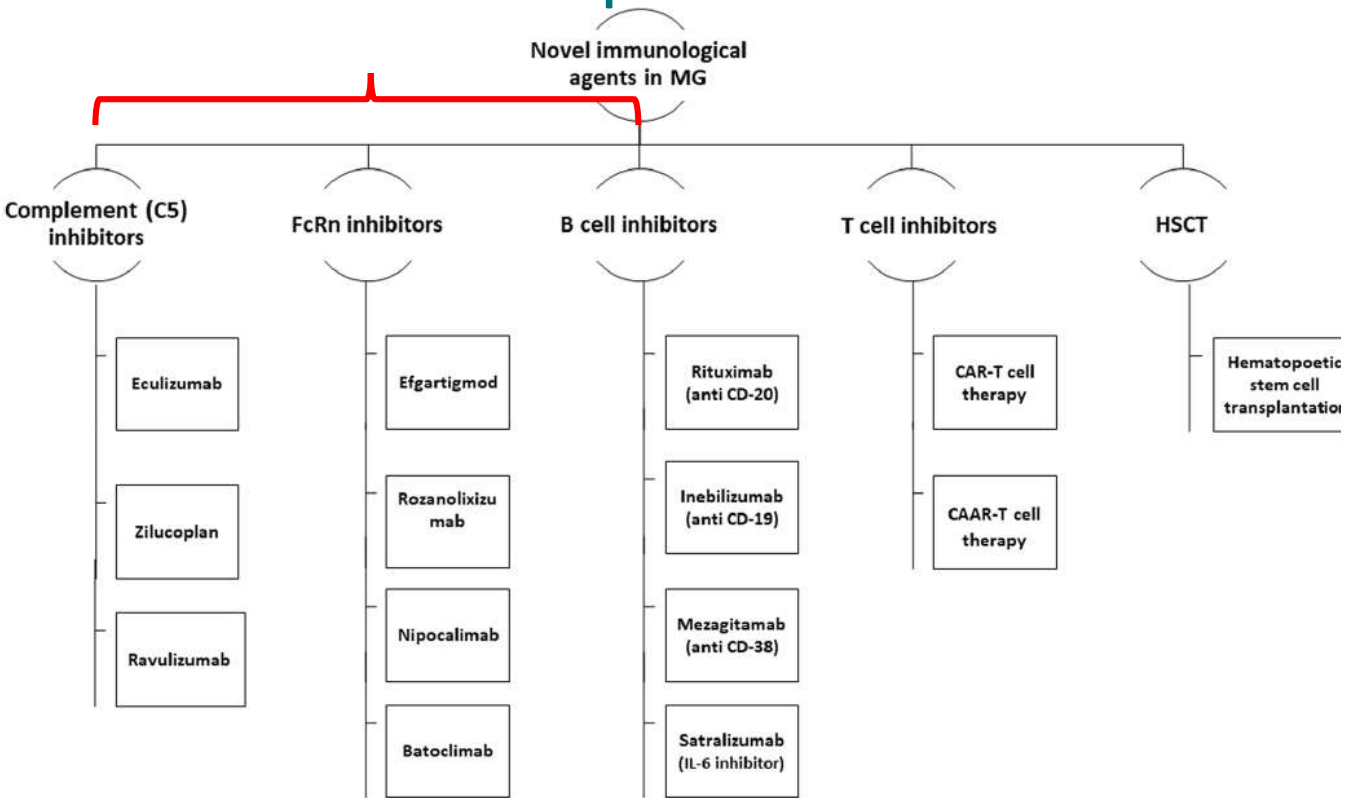


Fig. 1 Novel immunological agents in myasthenia gravis (MG). CAAR-T chimeric auto-antibody receptor T cells, CAR-T chimeric antigen receptor T cells, FcRN neonatal Fc receptor, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, IL interleukin



B-Zell – Inhibition



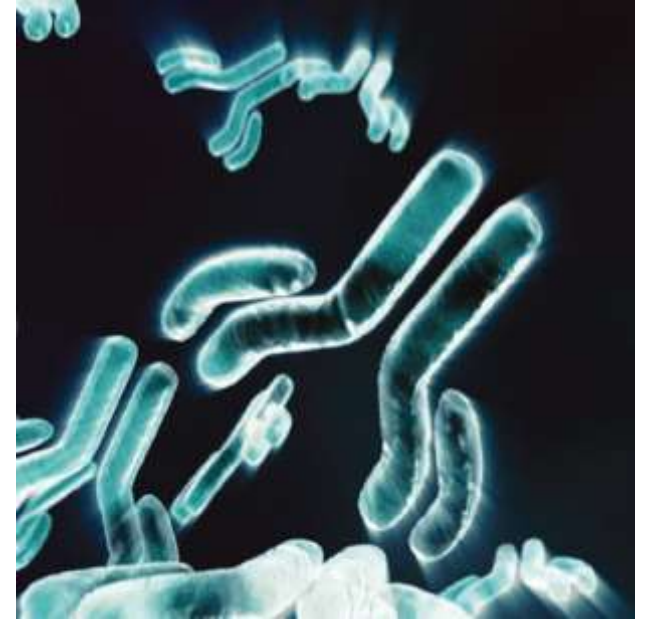
Rituximab (Off-label)

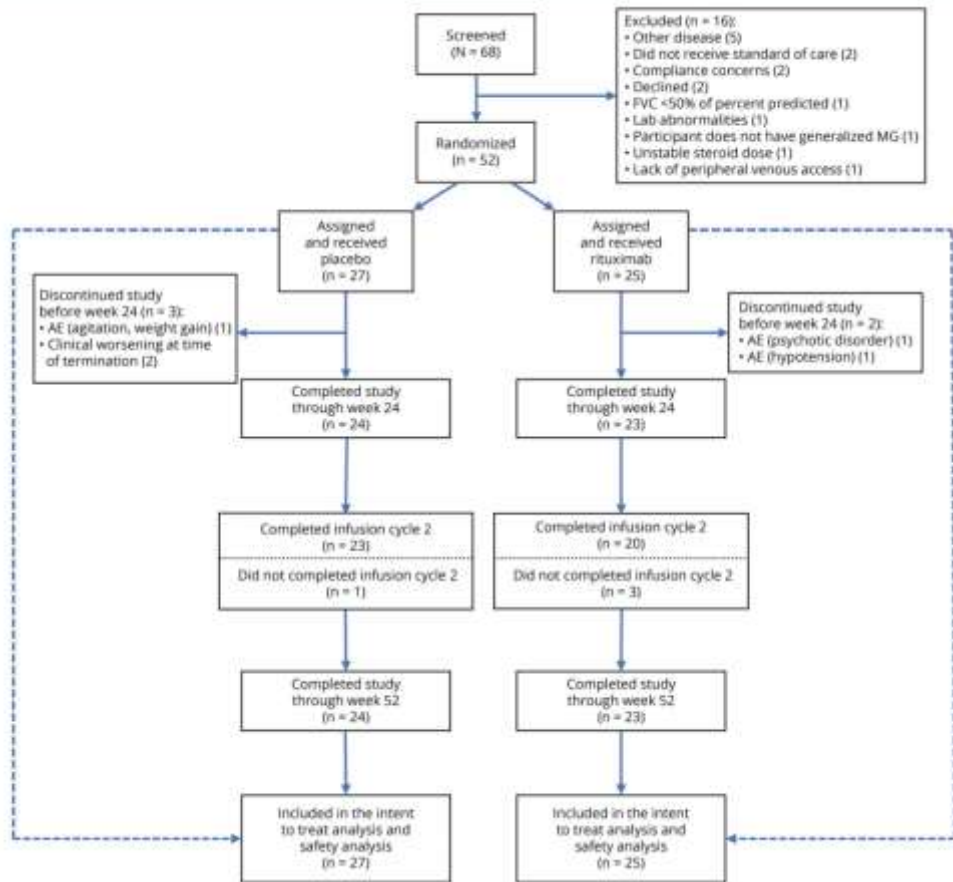
- Monoklonaler, chimärer AK
- **Wirkmechanismus:**
 - bindet an **CD20** auf B-Lymphozyten (nicht exprimiert auf Plasmazellen)
 - induziert u.a. Herunterregulation des B-Zell-Rezeptors und Apoptose



lang anhaltende B-Zell Depletion

⇒ verminderte AK-Produktion, Antigenpräsentation,
T-Zell- und Makrophagenaktivierung, Zytokinproduktion



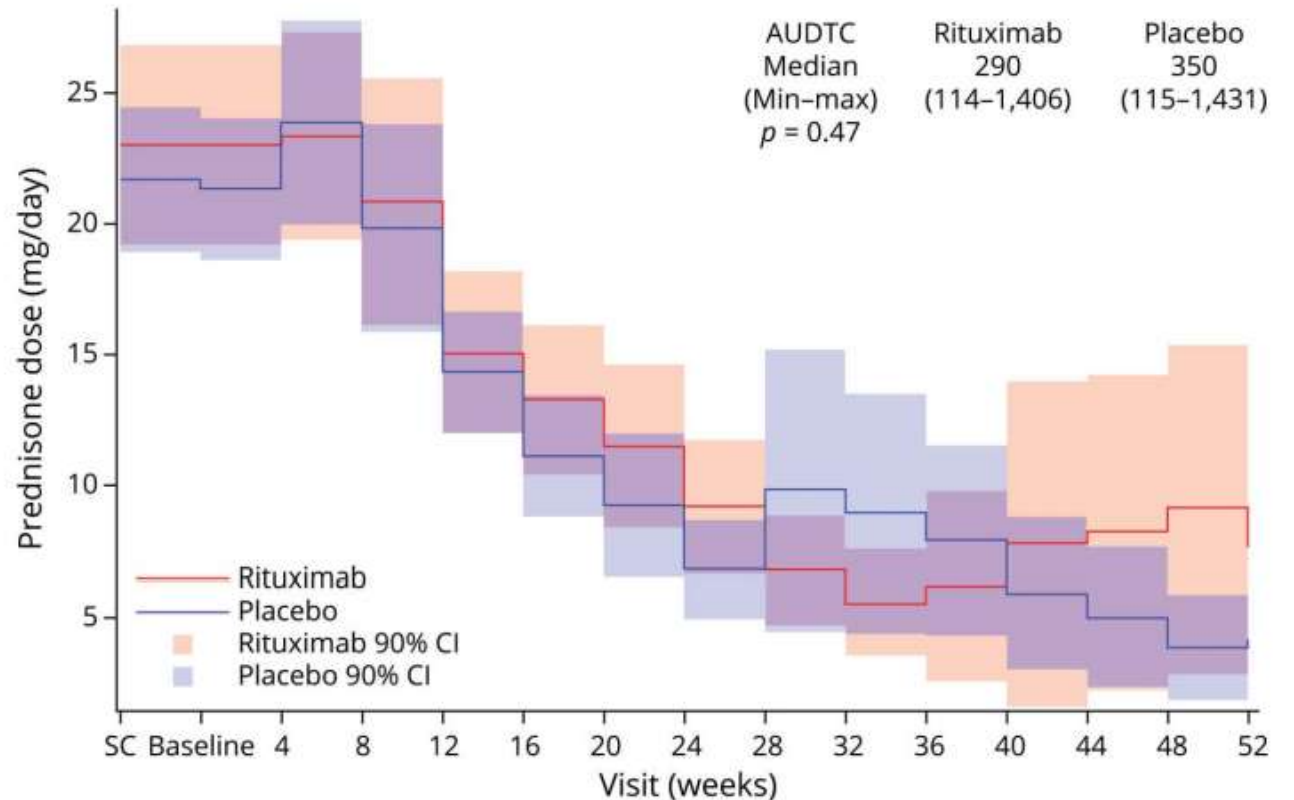


RTX: ‚Lymphom-Schema‘ 1. Monat und 6. Monat

–Kommentar von Simon Faissner und Ralf Gold, Bochum

Ungewöhnliches Studiendesign mit fragwürdigem Endpunkt

Figure 2 Steroid-Sparing Effect



In einem Nicht-Überlegenheits-Design zeigte sich kein Vorteil für RTX

RTX als ‚single shot‘ zu Erkrankungsbeginn (RINOMAX-Studie)



- Phase II-Studie: doppelblind, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch in Schweden
- Einschlusskriterium: generalisierte MG (MGFA II), KH-dauer: < 12 Monate, QMG > 6 Punkte
- Diagnose: 2 Kriterien erfüllt: pos. AchR-Ak, Dekrement /pathol. SF-EMG, pos. pharmakologischer Test
- Jeweils 25 Patienten: RTX: 500 mg i.v. einmalig vs. Plazebo, Beobachtungszeit: 48 Wochen

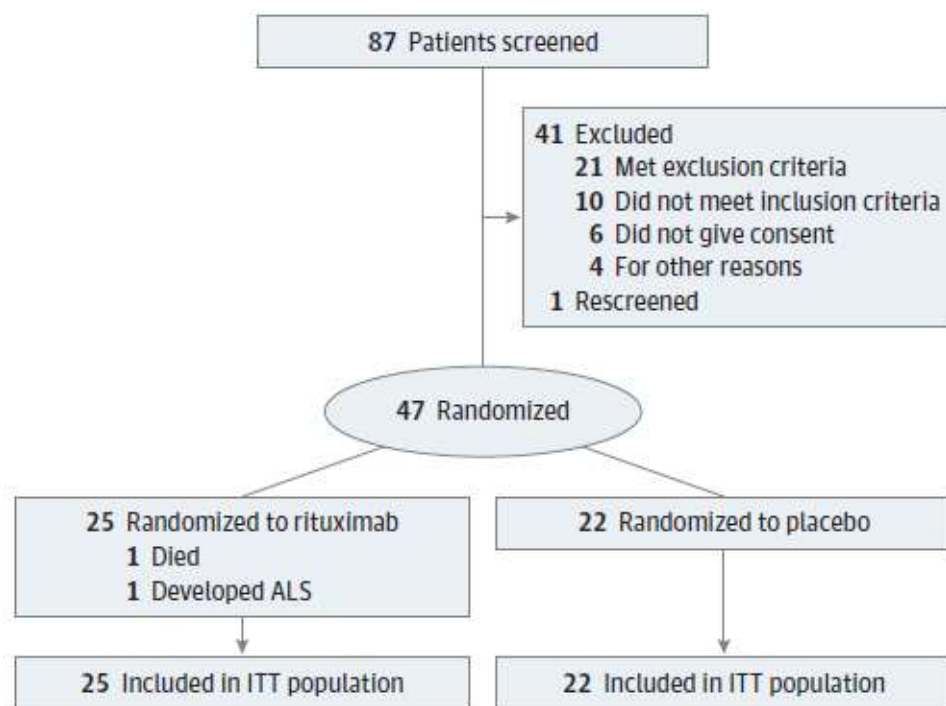


Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics

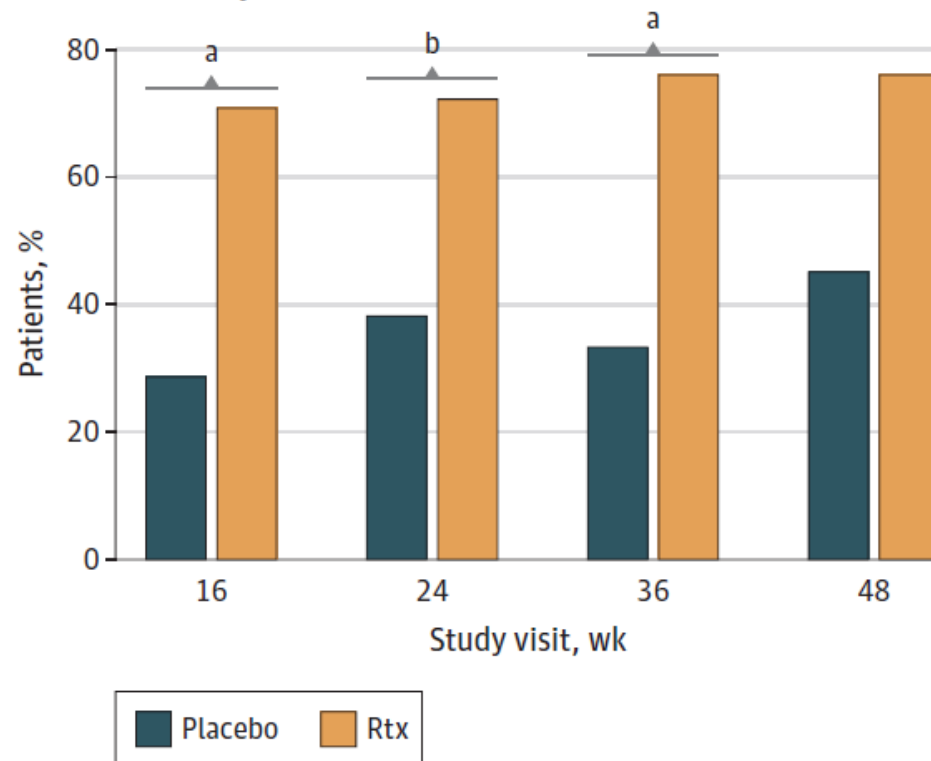
Characteristic	No. (%)	
	Rituximab (n = 25)	Placebo (n = 22)
Age at inclusion, mean (SD), y	67.4 (13.4)	58 (18.6)
Female	7 (28.0)	7 (31.8)
Male	18 (72.0)	15 (68.2)
BMI, mean (SD)	27.5 (3.7)	27.6 (5.7)
Subtype		
EOMG	2 (8.0)	6 (27.3)
LOMG	23 (92.0)	15 (68.2)
Thymoma ^a	0	1 (4.5)
AChR+	23 (92.0)	22 (100.0)
AChR titer, nmol/L	25.1 (18.7)	70.7 (117.3)
Time since onset of generalized myasthenia gravis, mean (SD), d	132.4 (91.5)	143.0 (93.3)
Ocular symptoms prior to generalization	4 (16.0)	2 (9.1)
QMG score at baseline, mean (SD)	9.4 (4.5)	9.3 (4.2)
MG-ADL score at baseline, mean (SD)	5.1 (3.2)	4.5 (2.7)
MG-QoL score at baseline, mean (SD)	20.1 (11.0)	22.2 (12.8)
MGFA class at baseline ^b		
2a	2 (11.8)	3 (17.6)
2b	7 (41.2)	3 (17.6)
3a	1 (5.9)	1 (5.9)
3b	7 (41.2)	10 (58.8)
Prednisolone at baseline	16 (64.0)	12 (54.5)
Prednisolone dose, mean (SD), mg/d	22.5 (10.8)	20.8 (9.0)
Previous immunoglobulins	8 (32.0)	8 (36.4)
Previous plasmapheresis	1 (4.0)	0 (0.0)

RTX als ‚single shot‘ zu Erkrankungsbeginn (RINOMAX-Studie)

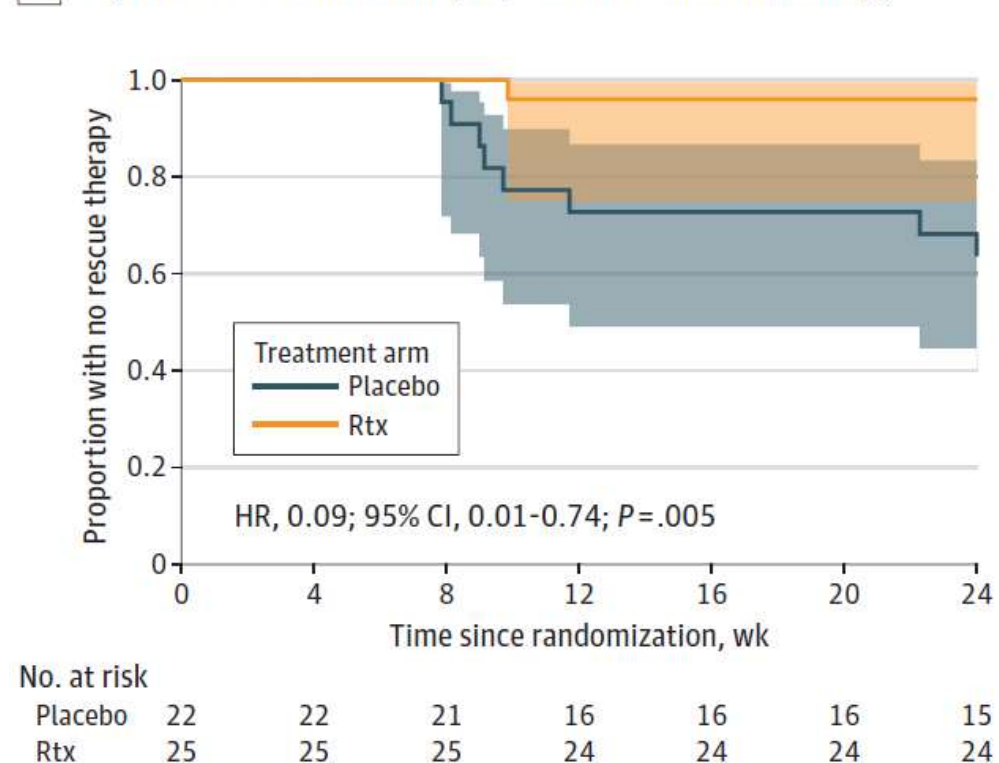


- **Ergebnisse:** unter RTX geringere Krankheitsaktivität im Beobachtungszeitraum, seltenere Notwendigkeit einer ‚Rescue-Therapie‘
- **Einschränkungen:** sehr kleine Fallzahl, kurze Beobachtungszeit, Ungleichgewichte in der Baseline zwischen den Gruppen, Off-Label in D

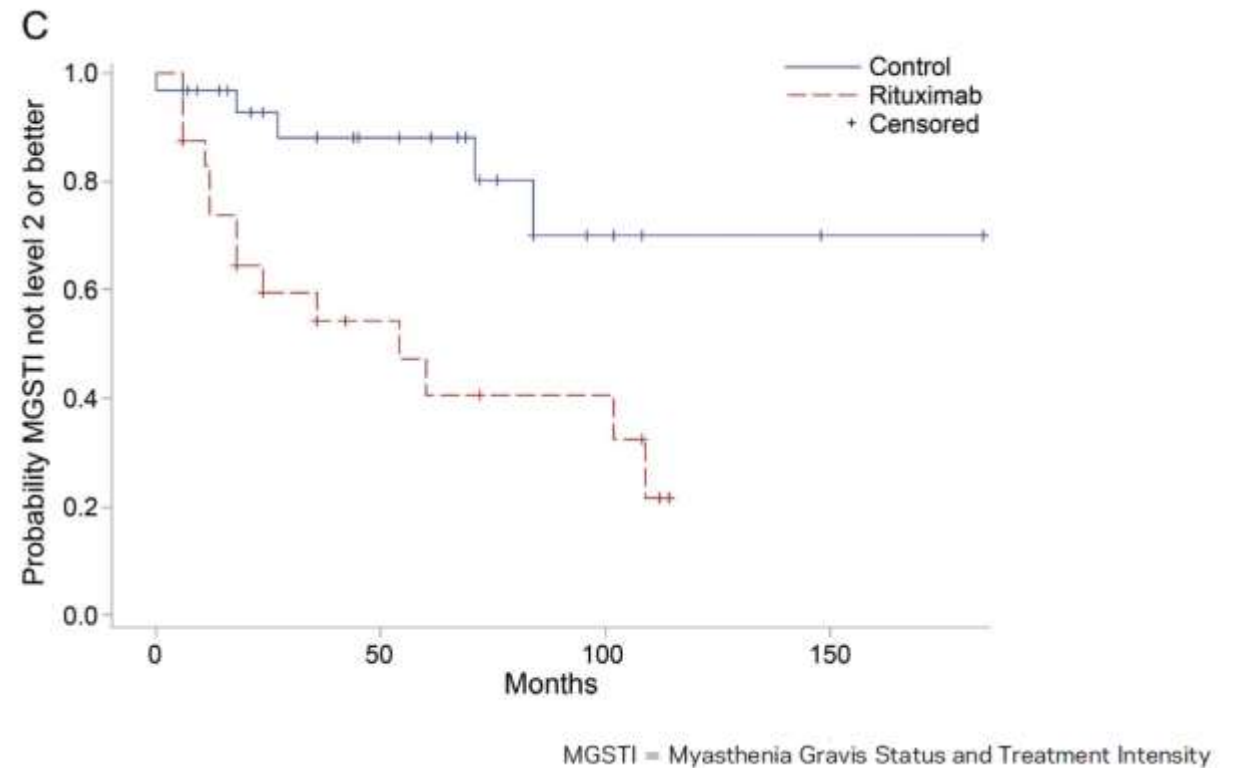
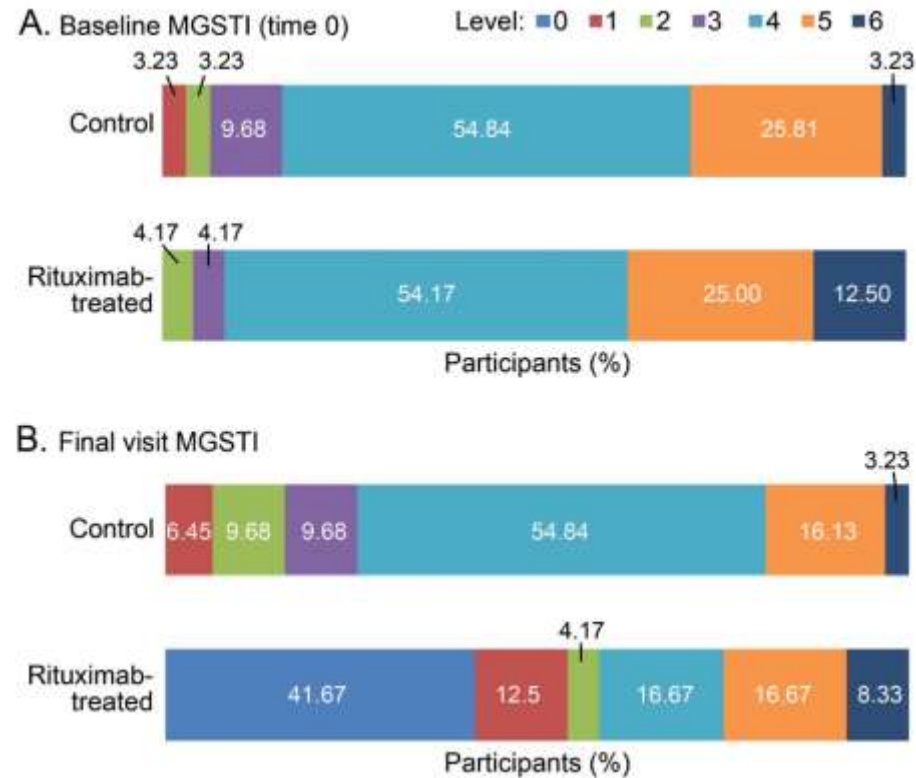
A Proportion of patients with minimal disease manifestations at each study visit



B Kaplan-Meier estimate of the proportion with no rescue therapy



Rituximab bei anti-MuSK-positiver Myasthenia gravis



Multicenter blinded prospective review

2005 – 2015; N = 77

RITUXIMAB TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS: A SYSTEMATIC REVIEW



RUP TANDAN, MD, FRCP,¹ MICHAEL K. HEHIR II, MD,¹ WAQAR WAHEED, MD,¹ and DIANTHA B. HOWARD, MS²

Table 3. Rituximab regimens and treatment effect in myasthenia gravis.

	All MG (n = 169)	AChR MG (n = 99)	MuSK MG (n = 57)	P-value AChR vs. MuSK
Rituximab induction regimen				
375 mg/m ² per week × 4	135 of 168 (80%)	77 of 99 (78%)	48 of 57 (84%)	0.50
500 mg days 1 and 14	14 of 168 (8%)	11 of 99 (11%)	3 of 57 (5%)	
Other	19 of 168 (12%)	11 of 99 (11%)	6 of 57 (11%)	
Rituximab follow-up regimen				
Cycles of rituximab (n, % cases) (n, range of cycles)	32 of 168 (19%) (1–4)*	19 of 98 (19%) (1–2)	12 of 57 (21%) (1–4)	0.89
Infusions of rituximab (n, %) (n, range of infusions, range of intervals in months)	75 of 131 (57%) (1–8, 1–25)	46 of 79 (58%) (1–8, 1–25)	25 of 45 (56%) (1–8, 1–9)	0.77
Total number of rituximab infusions/case (initial + follow-up) (mean ± SD)	6.8 ± 3.7 (n = 167)	6.6 ± 3.3 (n = 98)	7.1 ± 4.2 (n = 57)	0.49
Treatment effect				
PIS-m MM or better (n, %)	75 of 169 (44%)	30 of 99 (30%)	41 of 57 (72%)	<0.001
PIS-m CSR or PR (n, %)	45 of 169 (27%)	16 of 99 (16%)	27 of 57 (47%)	<0.001
Any relapse after rituximab (n, %)	26 of 101 (26%)	21 of 63 (33%)	4 of 29 (14%)	0.05
Relapses after rituximab (n) (mean ± SD)	0.4 ± 0.9 (n = 100)	0.5 ± 1.0 (n = 62)	0.2 ± 0.6 (n = 29)	0.04
QMG score (mean ± SD)				
Number of cases	18	15	3	
Pre-rituximab	16.8 ± 5.5	17.7 ± 0.5	12.7 ± 4.5	0.15
Post-rituximab	8.7 ± 6.9	9.9 ± 6.7	2.3 ± 4.0	0.08
Change in score (absolute)	8.2 ± 5.1	7.7 ± 5.4	10.3 ± 2.5	0.44
Change in score (%)	52.6 ± 33.1	45.9 ± 30.9	86.3 ± 23.8	0.05

AChR, acetylcholine receptor; CSR, chronic stable remission; MM, minimal manifestations; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; MG, myasthenia gravis; PIS-m, postintervention scale—modified; PR, pharmacologic remission; QMG, quantitative myasthenia gravis.

Evtl. größerer RTX-Effekt
bei AChR-Ak-MG bei
früher Gabe (RINOMAX)?



Inebilizumab

(Uplizna[®])



Mail 11.02.2206

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Urban,

wir freuen uns, Sie darüber informieren zu können, dass Inebilizumab (UPLIZNA®) am 10. Februar 2026 durch die Europäische Kommission die Indikationserweiterung zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) erhalten hat, die anti Acetylcholinrezeptor (AChR) oder anti MuSK Antikörper positiv sind.

UPLIZNA® ist damit die erste zugelassene B Zell depletierende Therapie für die Behandlung der gMG.

Neben der gMG ist Inebilizumab bereits für die Behandlung der Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankung (NMOSD) sowie der IgG4 assoziierten Erkrankung zugelassen. Weitere Informationen finden Sie auf den offiziellen Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur:

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1602.htm> und <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna>.

Das Update der Fachinformation mit der gMG Indikation erwarten wir in Kürze.

Mit dieser Zulassung steht eine neue, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die das bestehende Behandlungsspektrum sinnvoll ergänzt und dazu beitragen kann, die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis weiter zu verbessern. Vor dem Hintergrund des weiterhin bestehenden medizinischen Bedarfs bei gMG begrüßen wir diese Entwicklung sehr.

Gerne stehe ich Ihnen für einen wissenschaftlichen Austausch oder weiterführende Informationen zur Verfügung und freue mich auf den weiteren Dialog und die Zusammenarbeit.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Franziska Sahn

Sr Associate Medical Science Liaison

t: +49 151 15070405

e: fsahm@amgen.com

–

Firmensitz und Rechnungsanschrift:

Amgen GmbH

Riesstraße 24, 80992 München

www.amgen.de

fachkreise.amgen.de

Inebilizumab

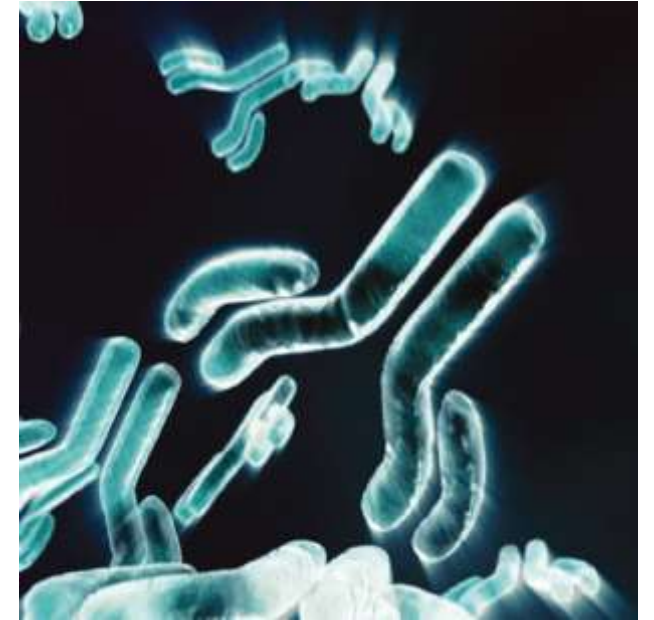


- Monoklonaler, humanisierter AK
- **Wirkmechanismus:**
 - bindet an **CD19** auf Prä-P-Zellen und reifen B-Lymphozyten
 - induziert u.a. Herunterregulation des B-Zell-Rezeptors und Apoptose



lang anhaltende B-Zell Depletion

⇒ verminderte AK-Produktion, Antigenpräsentation,
T-Zell- und Makrophagenaktivierung, Zytokinproduktion



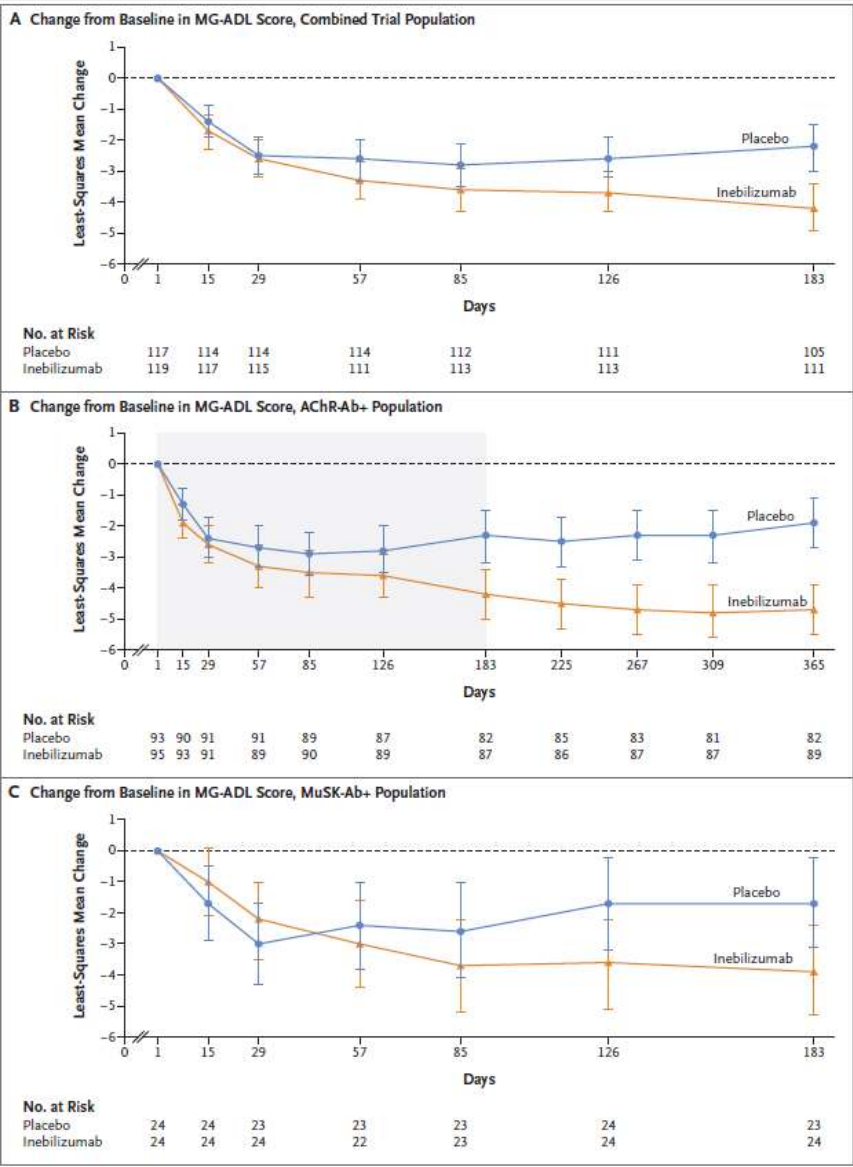
Zulassung Inebilizumab (Uplizna®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak **oder Anti-MuSK** - positiver MG,
zusätzlich zur Standardtherapie

Inbelizumab: MINT – Studie: Ergebnisse (Studiendauer: 26 Wochen)



- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score ≥ 6
- Patienten mit generalisierter, AchR-Ak- oder MUSK-Ak-positiver MG
- **Primärer Endpunkt:** MG-ADL nach 26 Wochen in der Gesamt-Kohorte
- **Patienten:**
 - AchR-positiv: Inebilizumab (N=95), Plazebo (N=93)
 - MUSK-positiv: Inebilizumab (N=24), Plazebo (N=24)
- Inebelizumab - Infusion iv (300 mg an Tag 1 und 15), dann alle 6 Monate 300 mg

Inbelizumab: MINT – Studie: MUSK-Ak pos: (Studiendauer: 26 Wochen)



Inbelizumab: MINT – Studie: Sekundäre Endpunkte

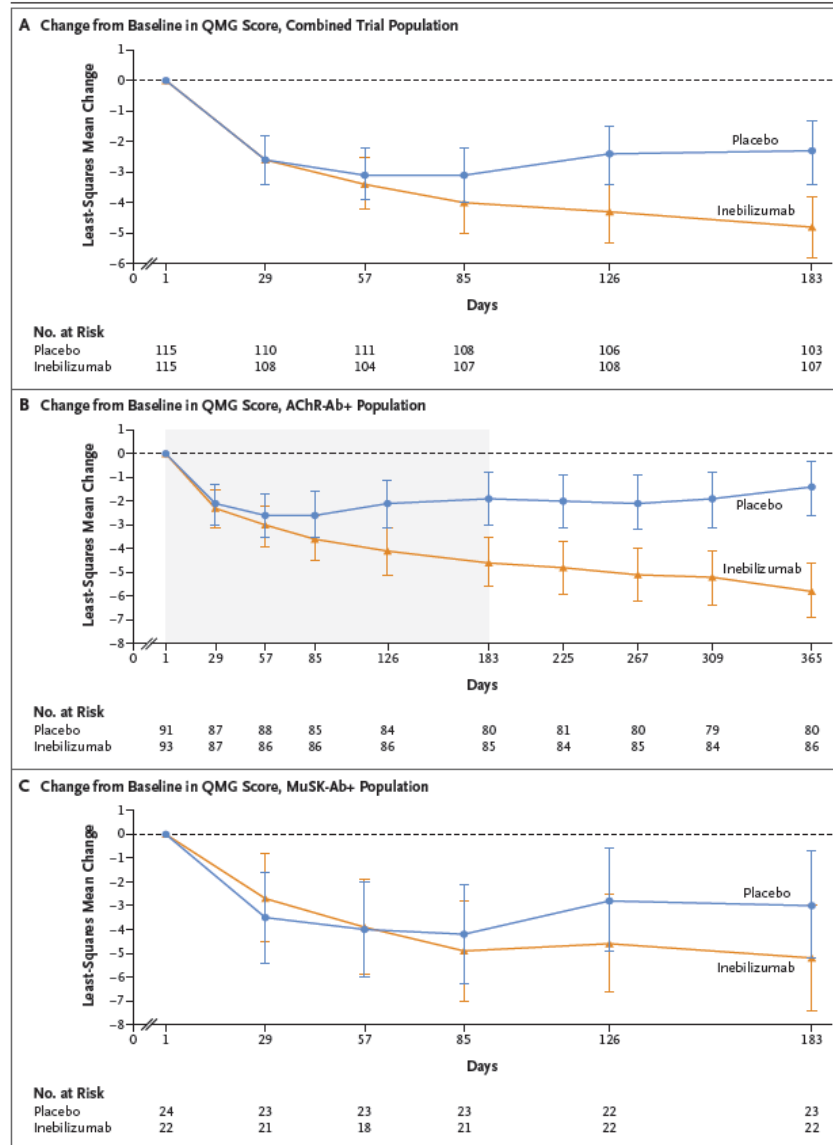


Table 2. Primary and Key Secondary End Points (Full Analysis Population).*

End Point	Placebo (N=117)	Inbelizumab (N=119)	P Value
Primary end point: change from baseline in MG-ADL score at wk 26 in the combined trial population†			
Least-squares mean (95% CI)	-2.2 (-3.0 to -1.5)	-4.2 (-4.9 to -3.4)	
Difference (95% CI)		-1.9 (-2.9 to -1.0)	<0.001
Key secondary end points			
Change from baseline in QMG score at wk 26 in the combined trial population			
Least-squares mean (95% CI)	-2.3 (-3.4 to -1.3)	-4.8 (-5.8 to -3.8)	
Difference (95% CI)		-2.5 (-3.8 to -1.2)	<0.001
Change from baseline in MG-ADL score at wk 26 in the acetylcholine receptor antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	93	95	
Least-squares mean (95% CI)	-2.4 (-3.2 to -1.6)	-4.2 (-5.0 to -3.4)	
Difference (95% CI)		-1.8 (-2.9 to -0.7)	0.002
Change from baseline in QMG score at wk 26 in the acetylcholine receptor antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	93	95	
Least-squares mean (95% CI)	-2.0 (-3.1 to -0.9)	-4.4 (-5.5 to -3.3)	
Difference (95% CI)		-2.5 (-3.9 to -1.0)	0.001
Change from baseline in MG-ADL score at wk 26 in the muscle-specific kinase antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	24	24	
Least-squares mean (95% CI)	-1.7 (-3.1 to -0.2)	-3.9 (-5.3 to -2.4)	
Difference (95% CI)		-2.2 (-4.2 to -0.2)	0.03
Change from baseline in QMG score at wk 26 in the muscle-specific kinase antibody-positive population			
No. of participants in primary analysis population	24	24	
Least-squares mean (95% CI)	-3.0 (-5.2 to -0.7)	-5.2 (-7.4 to -3.0)	
Difference (95% CI)		-2.3 (-5.3 to 0.7)	0.13

???

Inbelizumab: MINT – Studie: MUSK-Ak pos: (Studiendauer: 26 Wochen)



n.s.

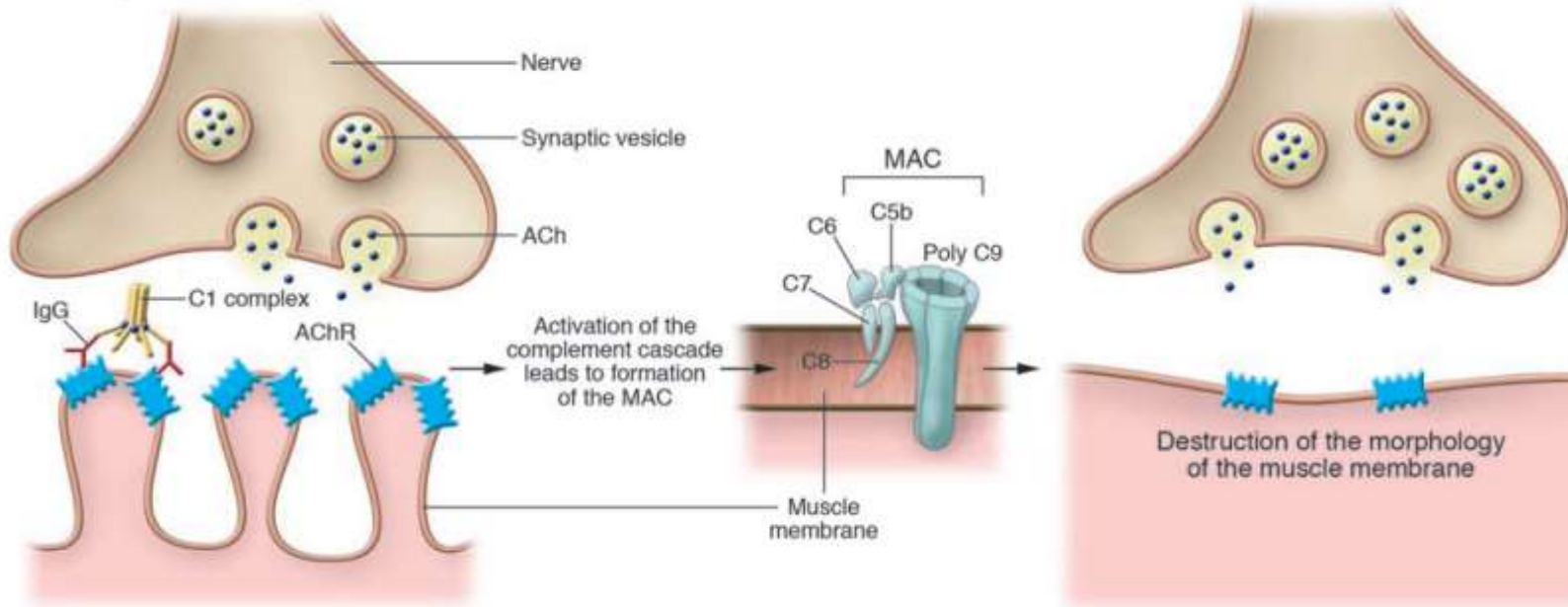


Komplement – Inhibition

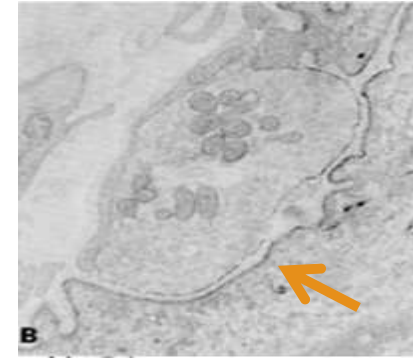
Molekulare Ursachen der Myasthenia gravis



A Complement binding and activation at the NMJ



Normale neuromuskuläre Endplatte mit C9-Reaktion

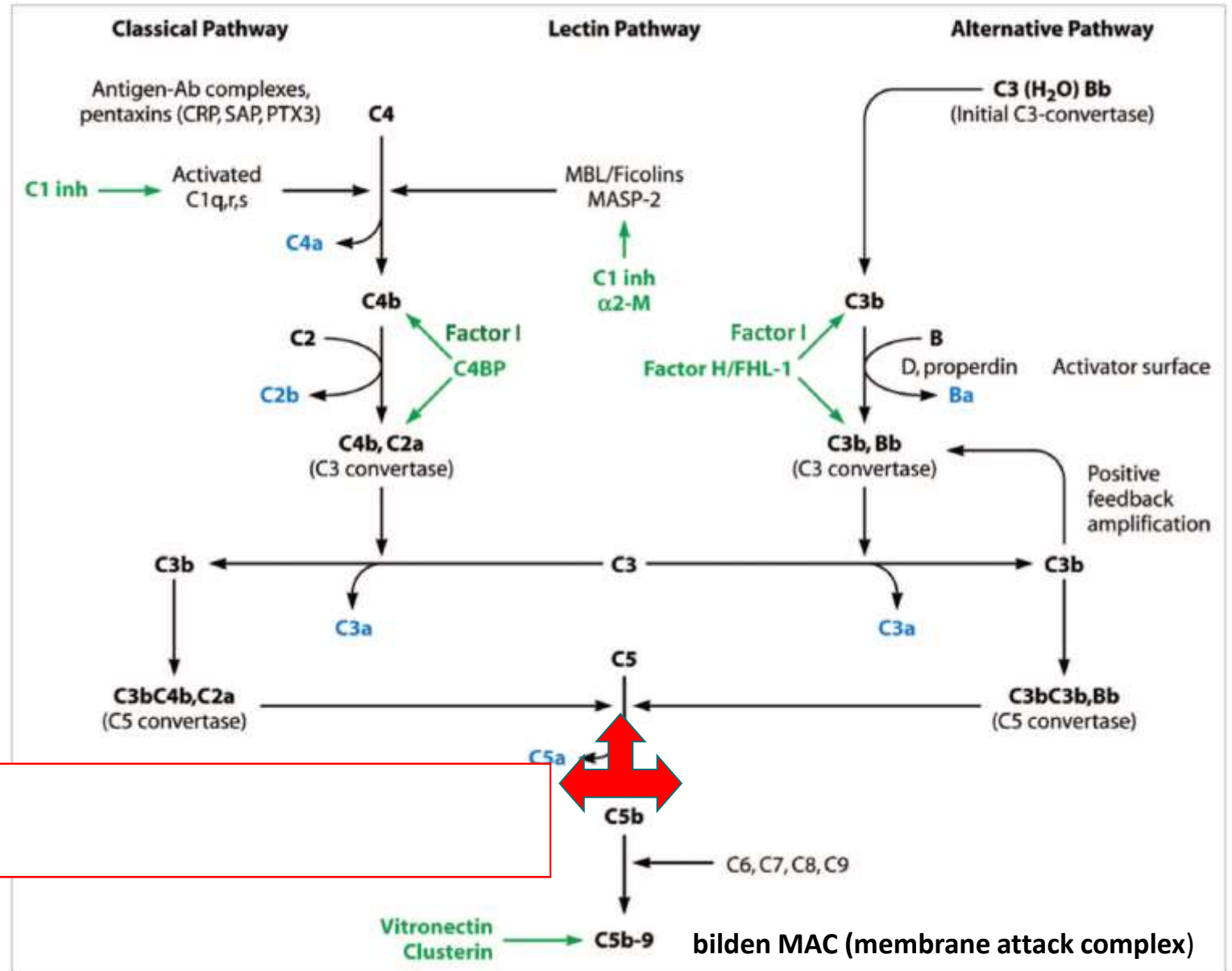


Zerstörte postsynaptische Membran

AChR-Antikörper (= IgG1/3-Subtyp) aktivieren Komplementkaskade und MAC \Rightarrow Destruktion der postsynaptischen Membran

NB: Anti-MuSK-Antikörper (= IgG4-Subtyp) aktivieren nicht Komplement

Wirkmechanismus Komplement-Inhibition





Komplement - Inhibition: vor Therapie Meningokokkenimpfung!

Das Risiko einer Meningokokken-Infektion erhöht sich durch Eculizumab um den Faktor 1.000 bis 2.000 (McNamara 2017).

⇒ **3 Wochen vor Komplement-Inhibitor-Therapie:**

Impfung gegen die Meningokokken-Serogruppen (A,C,Y,W135, B) !!

- Gegen Serumgruppe B: Trumenba® (Pfizer) (3 Inj.: 1.,2. u. 4. Monat) oder Bexsero® (GSK) (2 Inj. im Abstand von 4 Wochen)
- Gegen Serogruppen A,C,Y,W135: Nimenrix® (Pfizer) oder Menveo® (Fa. GSK) (jeweils 1 Inj.)

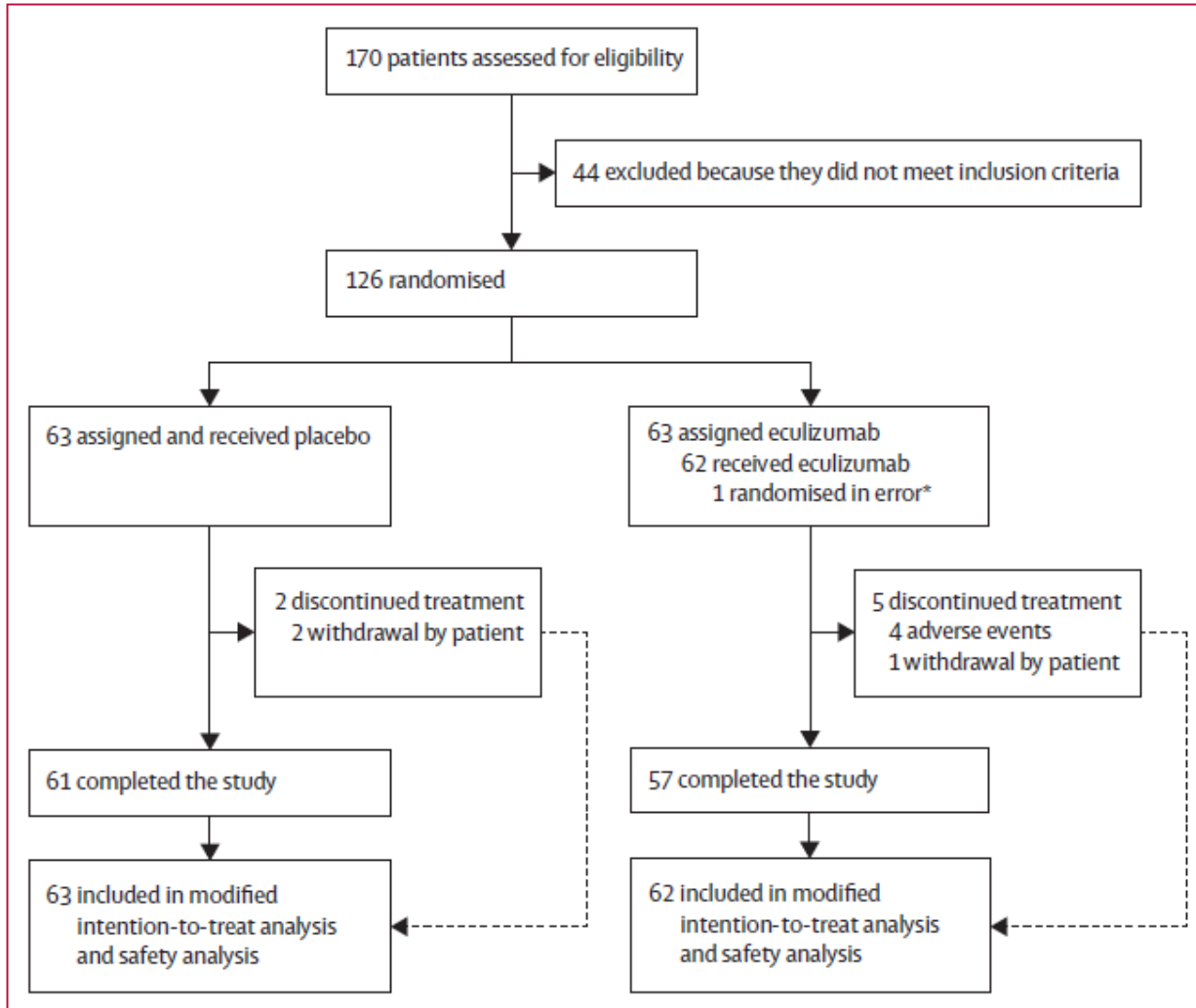
Die Impfstoffe gegen beide Serumgruppen können gleichzeitig verabreicht werden

Ggf. zur Überbrückung bis ausreichender Impfschutz vorhanden: Antibiotika (Cephalosporine oder einfacher Azithromycin: 3 Tbl. wirkt 14 Tage)



Eculizumab

(Soliris[®])



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

James F Howard Jr, Kimiaki Utsugisawa, Michael Benatar, Hiroyuki Murai, Richard J Barohn, Isabel Illa, Saiju Jacob, John Vissing, Ted M Burns, John T Kissef, Srikanth Muppidi, Richard J Nowak, Fanny O'Brien, Jing-Jing Wang, Renato Mantegazza, in collaboration with the REGAIN Study Group*

- Monoklonaler, humanisierter IgG_{2/4K}-AK
- bindet an C5 des Komplementsystems
- Zulassung MG (2017):
- **Therapie-refraktäre AchR-Ak positive generalisierte MG**
- Jahrestherapiekosten: ca. 600.000€

Eculizumab: Dosierung



Induktionsphase

- 900 mg iv über 25-45 Min. jeweils **1x / Woche über 4 Wochen** (Überwachung 1 h nach Infusion)

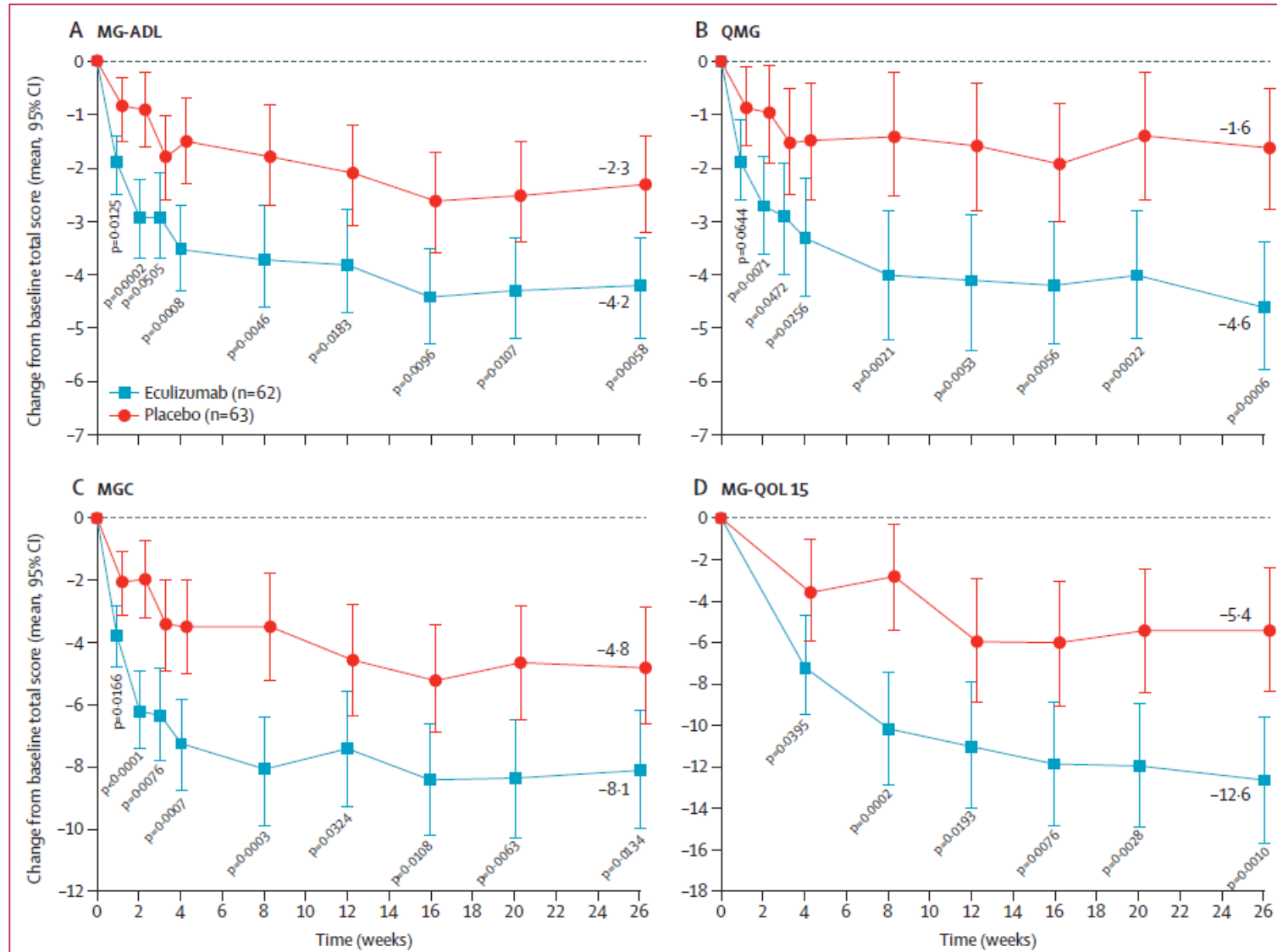
Erhaltungsphase

- 1.200 mg iv über 25-45 Min. jeweils in Woche 5 und dann **alle 2 Wochen** ± 2 Tage

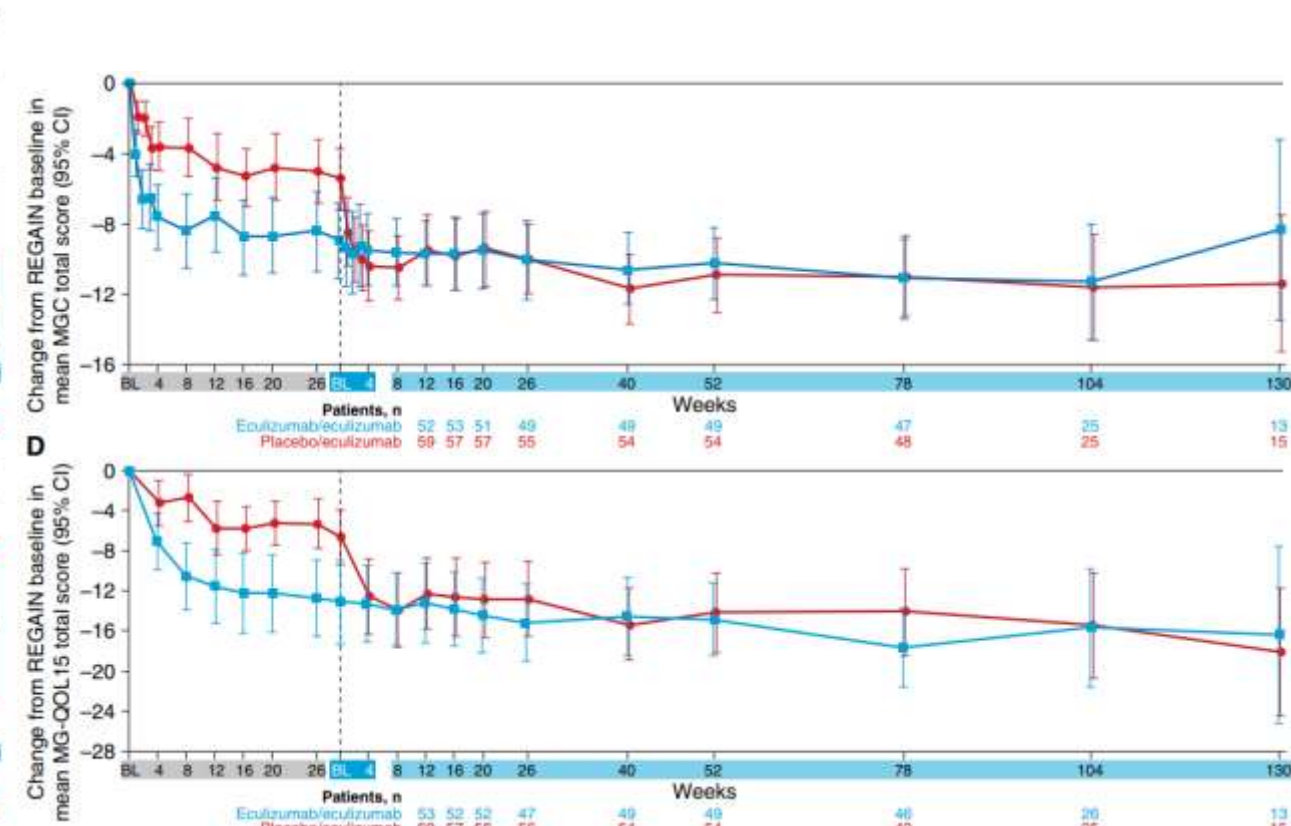
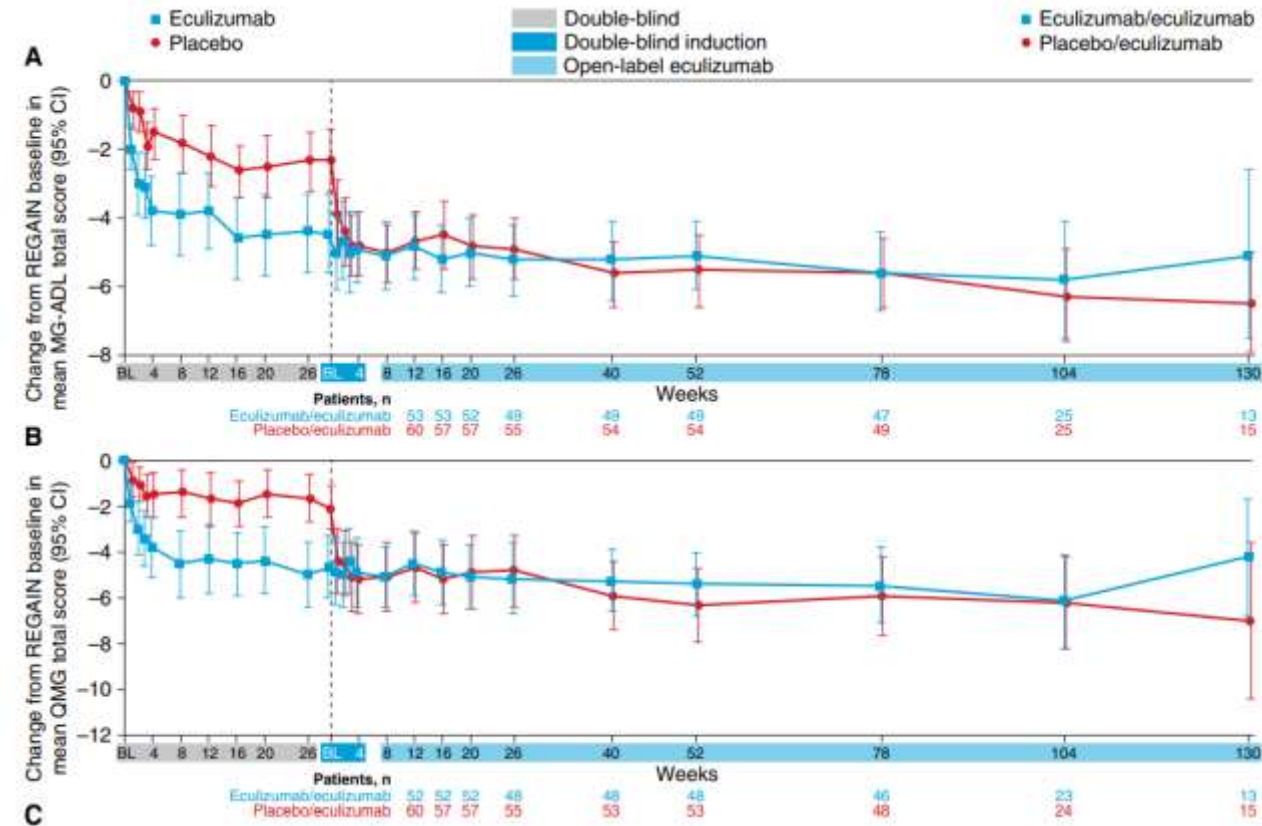
Die Eculizumab-Gabe erfolgt i.d. R. zusätzlich zur bisherigen immunsuppressiven Medikation (Nicht-steroidale Immunsuppressiva in Verum-Gruppe bei 93%)

	Eculizumab (n=62)	Placebo (n=63)
(Continued from previous column)		
Immunosuppressive treatments at baseline (day 1)		
Corticosteroids	47 (76%)	51 (81%)
Azathioprine	20 (32%)	21 (33%)
Mycophenolate mofetil	18 (29%)	16 (25%)
Cyclosporine	8 (13%)	9 (14%)
Tacrolimus	5 (8%)	6 (10%)
Methotrexate	5 (8%)	4 (6%)
Rituximab	0	0
Cyclophosphamide	2 (3%)	0

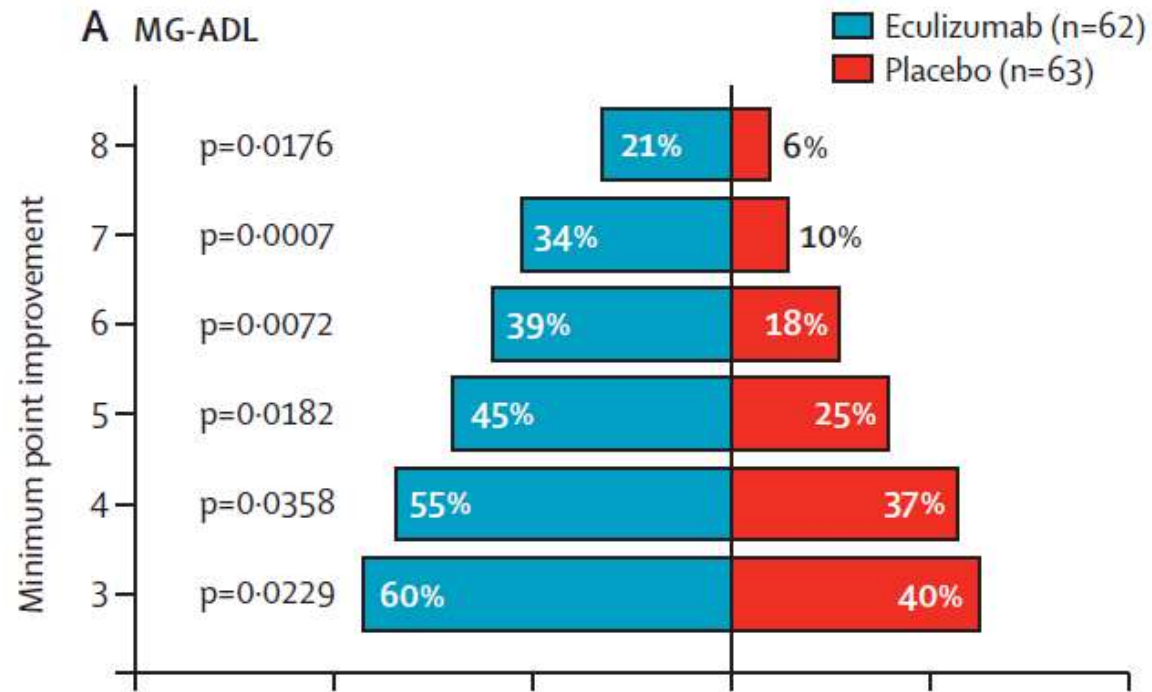
Eculizumab: REGAIN – Studie: Ergebnisse (Studiendauer: 26 Wochen)



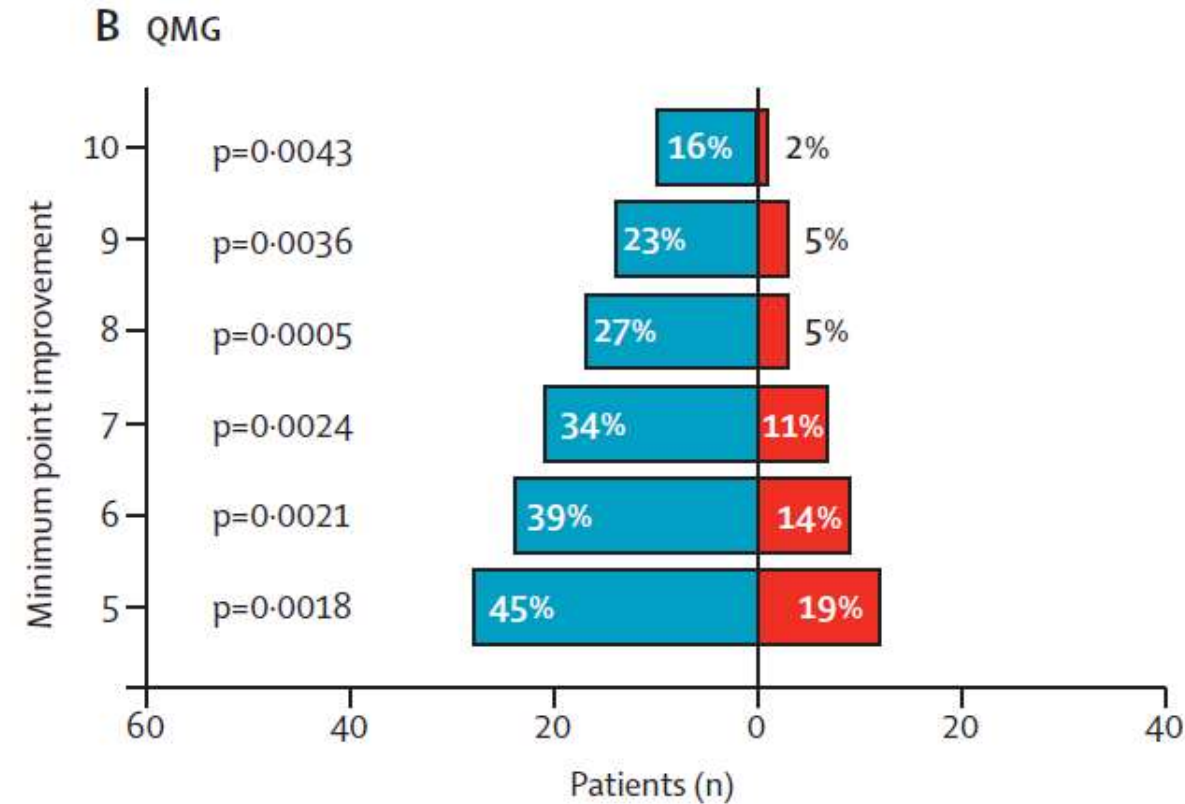
Eculizumab: REGAIN – open label Extensionsstudie (2,5 Jahre)



Eculizumab (Soliris®): Responderanalyse (26. Woche)



Responder: MG-ADL \geq 3 Punkte: 60%

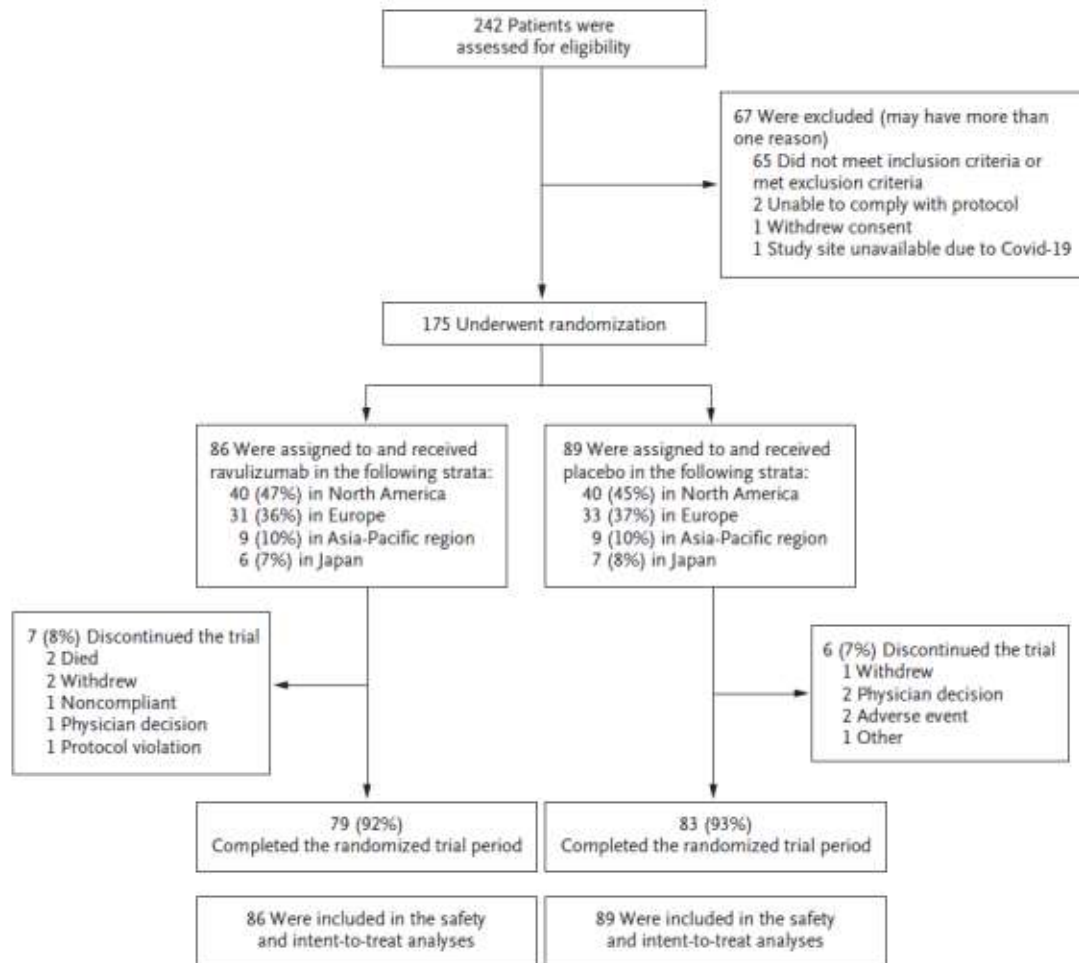


QMG \geq 5 Punkte: 45%



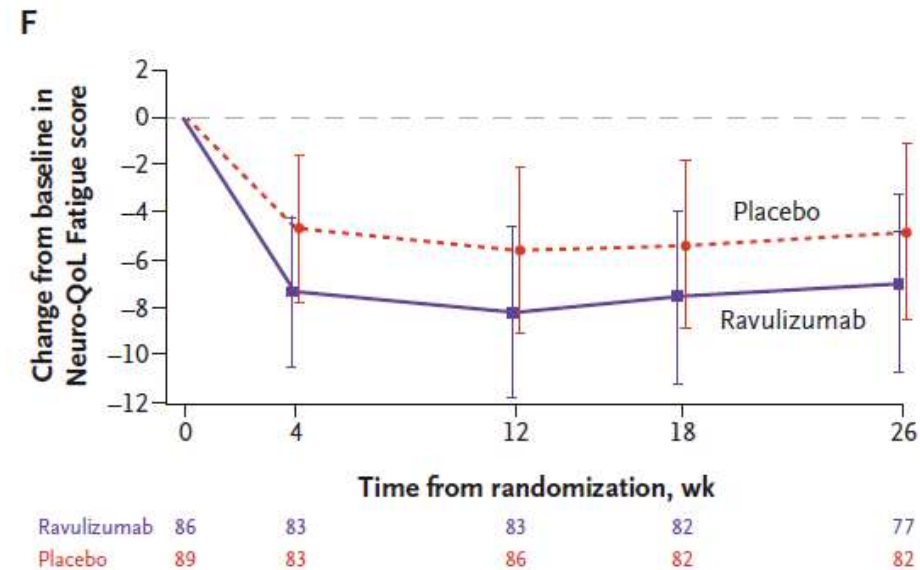
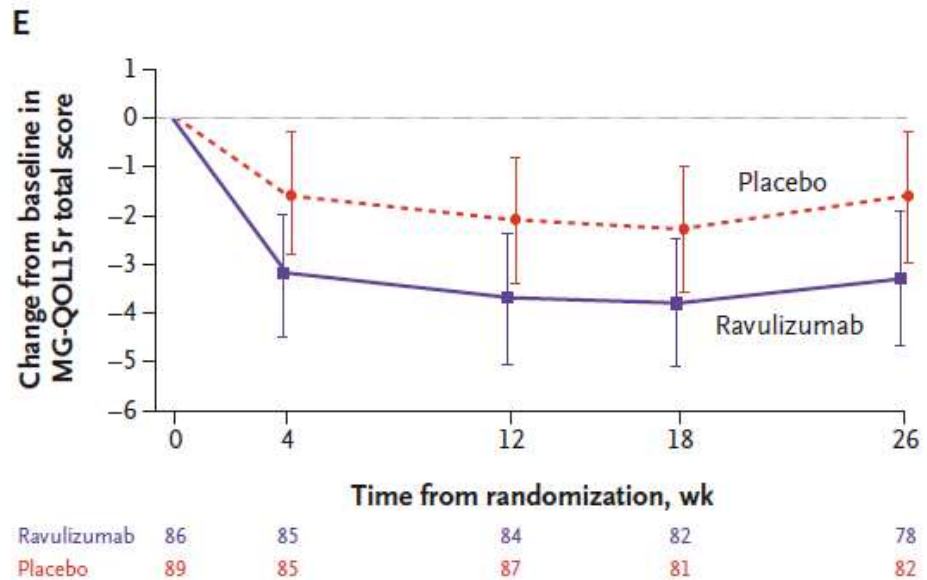
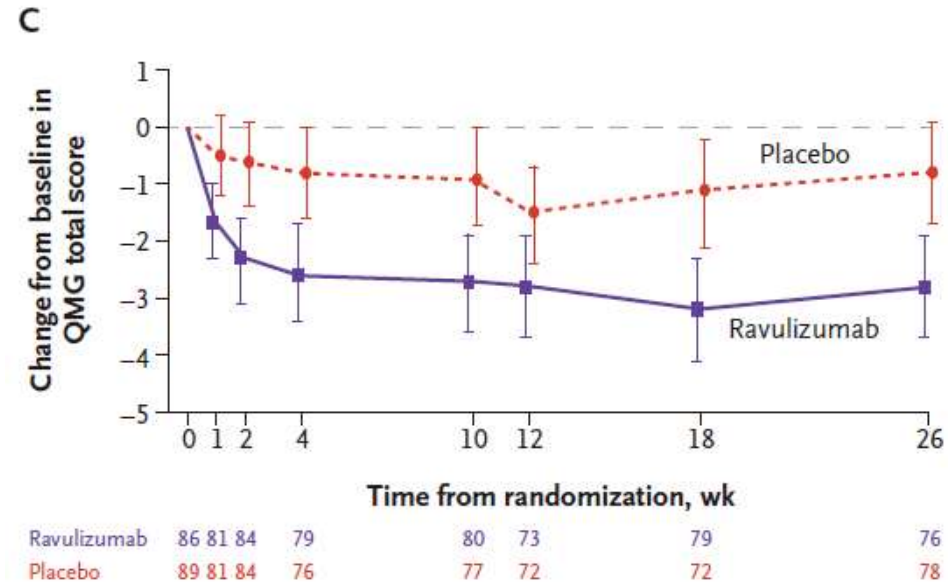
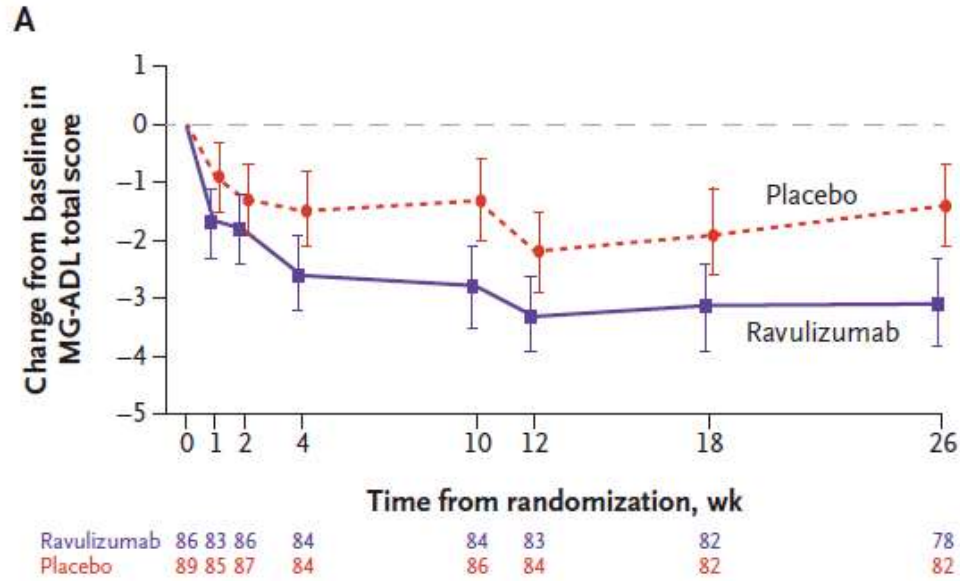
Ravulizumab (Ultomiris[®])

Ravulizumab: CHAMPION - Studie

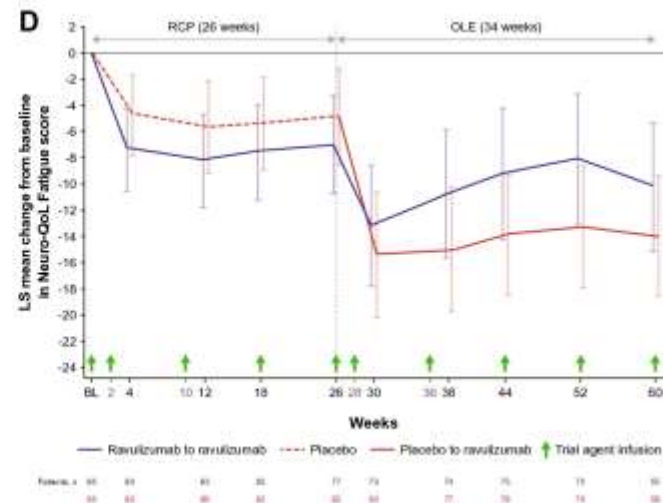
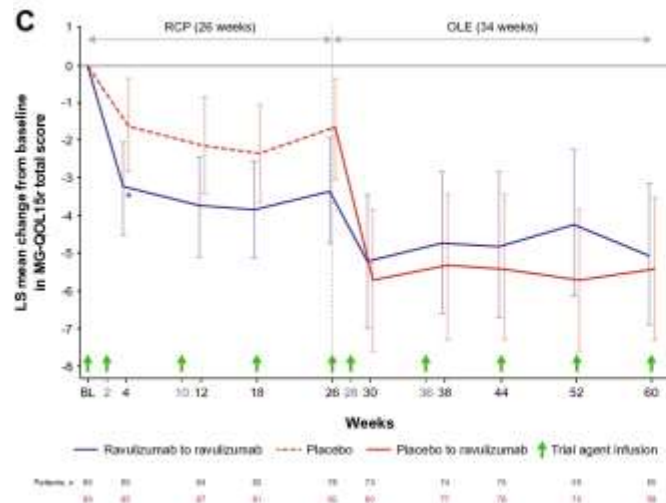
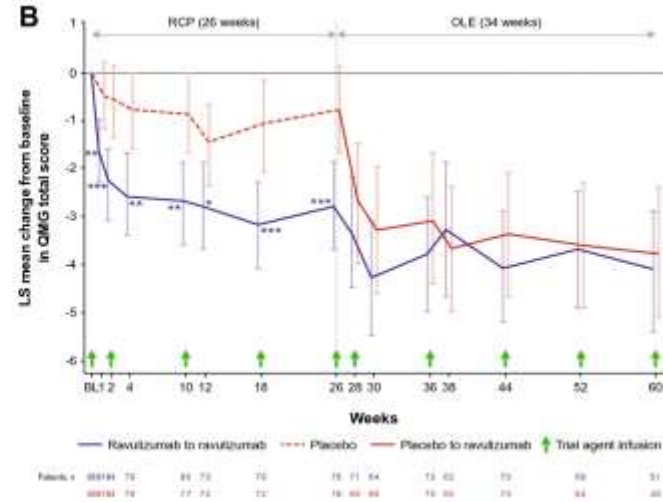
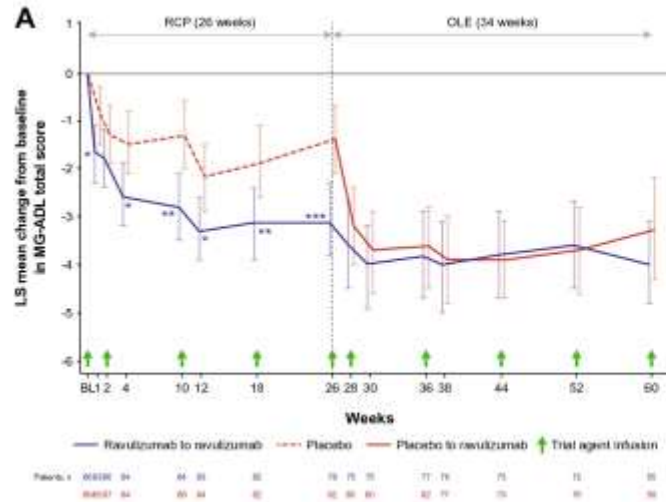


- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score ≥ 6
- Patienten mit generalisierter, AchR-Ak-positiver MG
- Monoklonaler humanisierter Ak der an das terminale Complement Protein C5 bindet.
- Ravulizumab - Infusion iv (Initialdosis 2.700mg bei 60-100 kgKG), nach 2 Wo Beginn mit Erhaltungsdosis **alle 8** Wo 3.000 mg (unabhängig vom KG)

Ravulizumab: CHAMPION - Studie



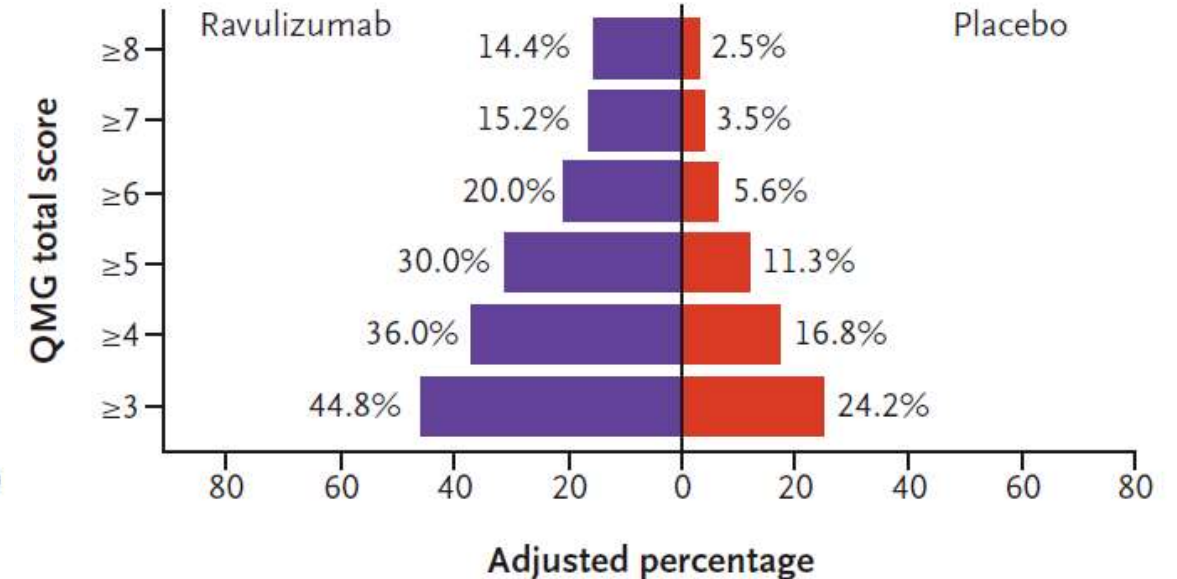
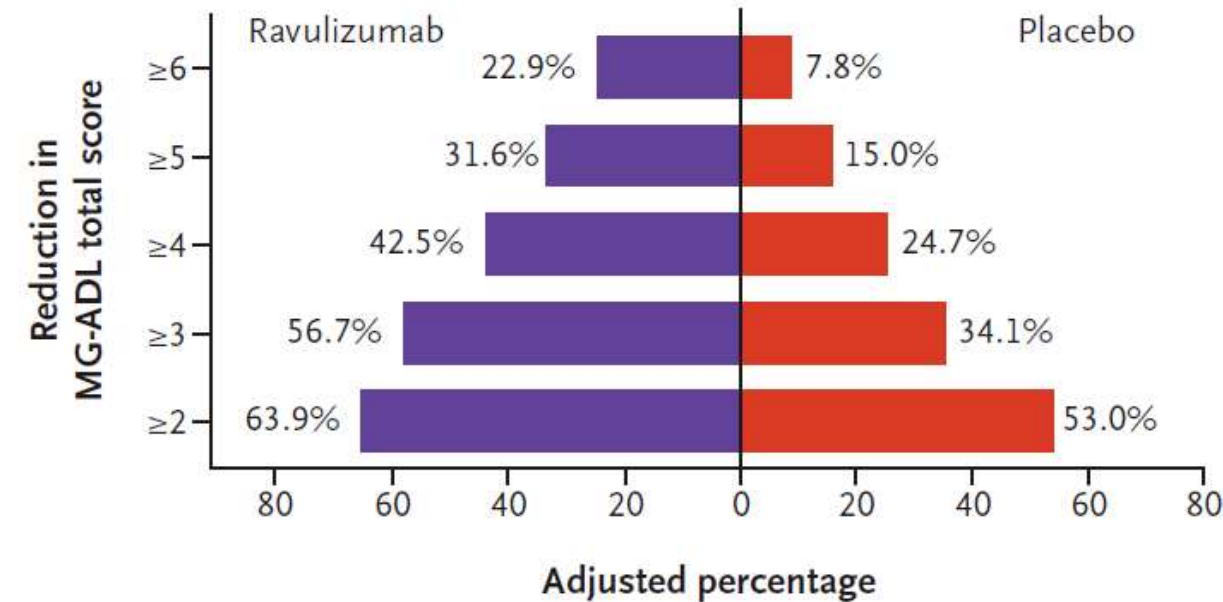
Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension



Open-label Extensionsstudie:
 Nach 6 Mo (26 Wo) wurden die Placebo-Patienten auf Ravulizumab umgestellt

Ergebnis:
 Bis zum Beobachtungszeitpunkt nach 15 Monaten erfolgte in allen Scores eine Angleichung an die Patienten, die primär Ravulizumab erhalten haben.

Ravulizumab: CHAMPION – Studie – Responderanalyse (26. Woche)



Responder: MG-ADL ≥ 3 Punkte: 57%
MG-ADL ≥ 2 Punkte: 64%

QMG ≥ 5 Punkte: 30%
QMG ≥ 3 Punkte: 45%

Reevaluation (Responder?) nach zwei Infusionen (d.h. vor Drittgabe nach 8 Wochen) sinnvoll

Ravulizumab: CHAMPION - Studie



Table 2. Efficacy End Point Analyses.*				
End Point	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary				
Change from baseline in MG-ADL total score at 26 wk†	-3.1±0.38	-1.4±0.37	-1.6 (-2.6 to -0.7)	0.0009
Secondary‡				
Change from baseline in QMG total score at 26 wk§	-2.8±0.46	-0.8±0.45	-2.0 (-3.2 to -0.8)	0.0009
QMG ≥5-point improvement at 26 wk, %§	30.0	11.3	2.7 (1.4 to 5.3)¶	0.0052
Change from baseline in MG-QOL15r score at 26 wk	-3.3±0.71	-1.6±0.70	-1.7 (-3.4 to 0.1)	0.0636
Change from baseline in Neuro-QoL Fatigue score at 26 wk**	-7.0±1.92	-4.8±1.87	-2.2 (-6.9 to 2.6)	—††
MG-ADL ≥3-point improvement at 26 wk, %†	56.7	34.1	1.6 (1.2 to 2.3)¶	—††

Zulassung Ravulizumab (Ultomiris®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak positiver MG, zusätzlich zur Standardtherapie

Jahrestherapiekosten ca. 300.000€

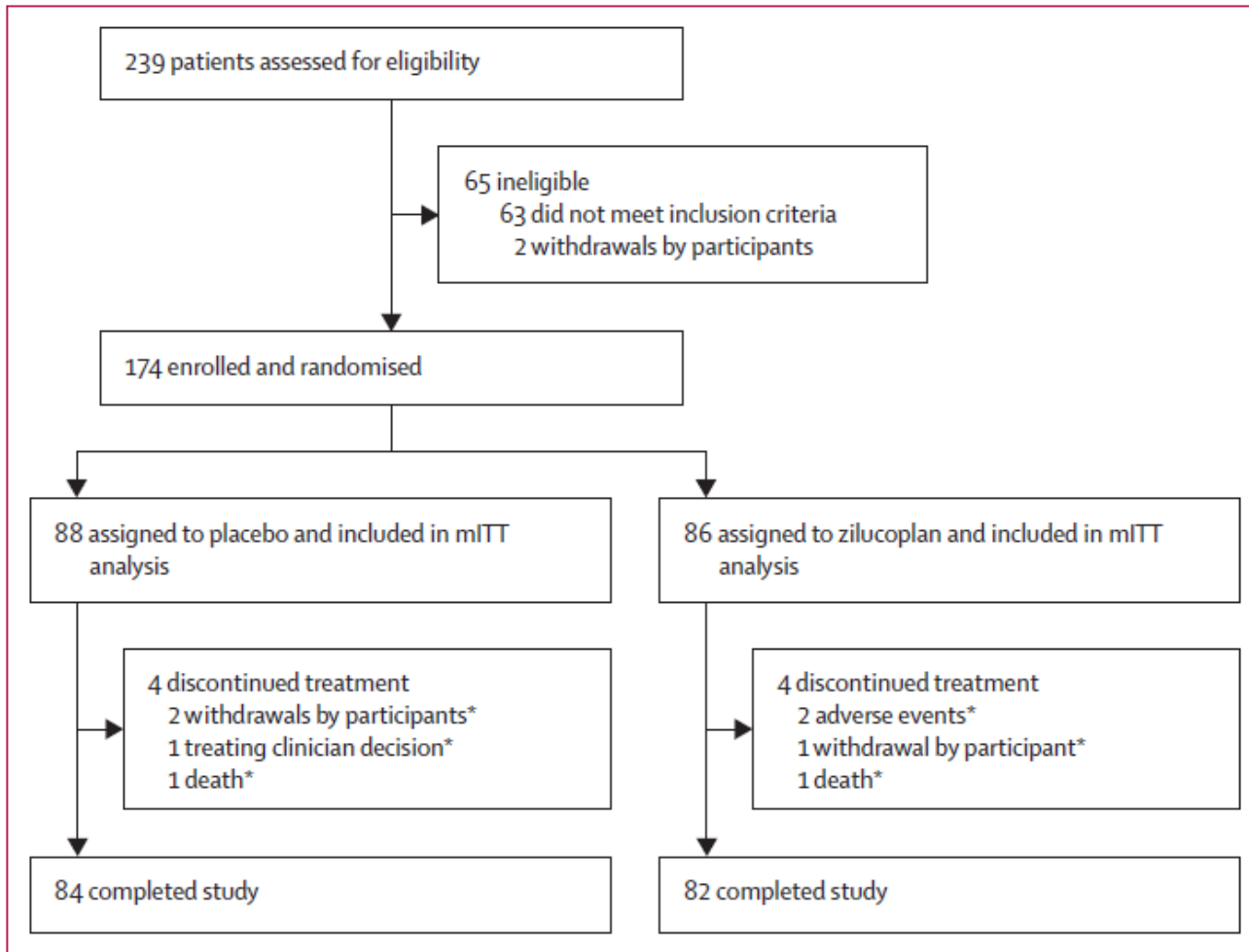
Die Ravulizumab-Gabe erfolgt i.d.R. zusätzlich zur bisherigen immunsuppressiven Medikation



Zilucoplan

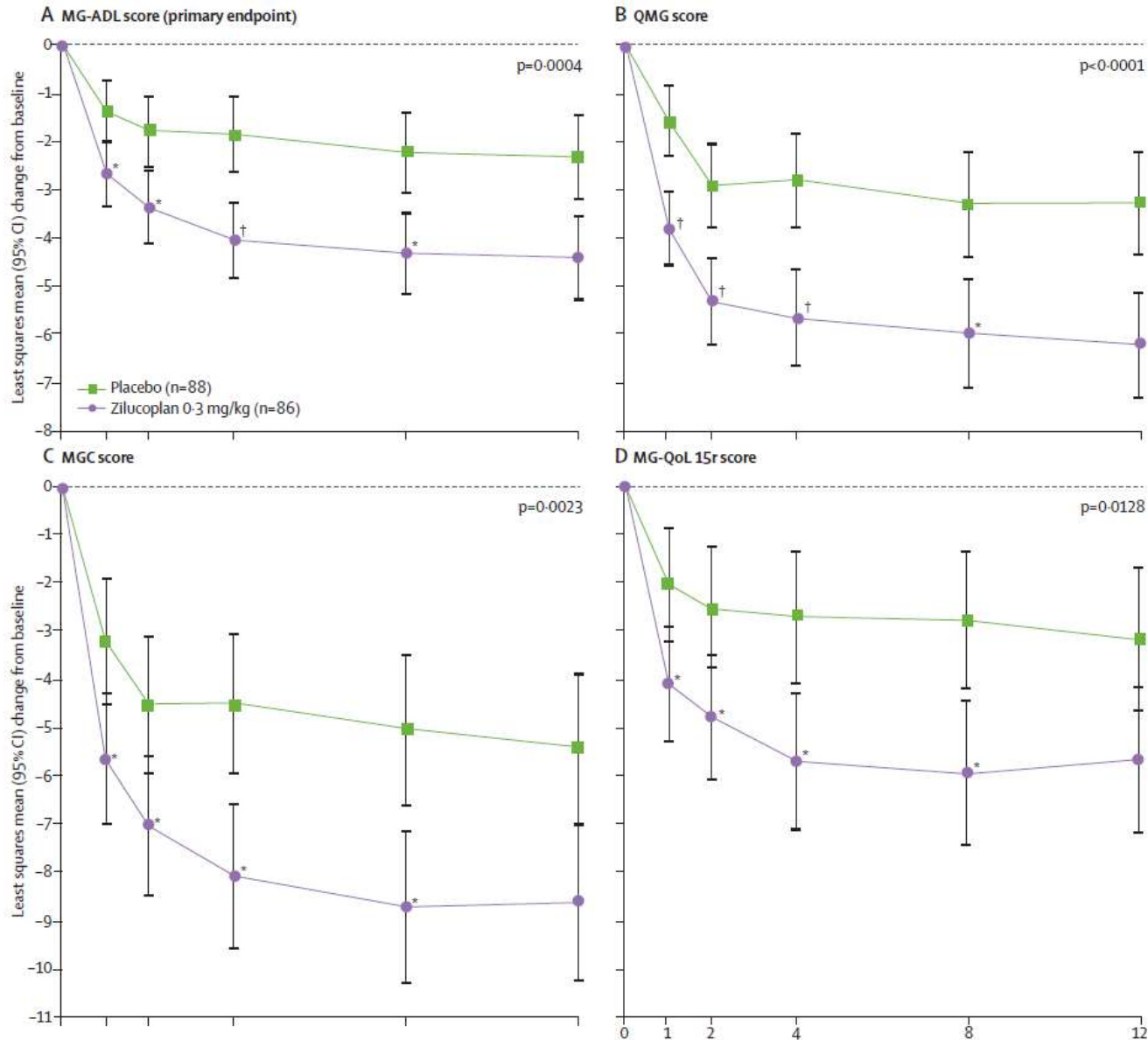
(Zilbrysq®)

Zilucoplan: RAISE - Studie



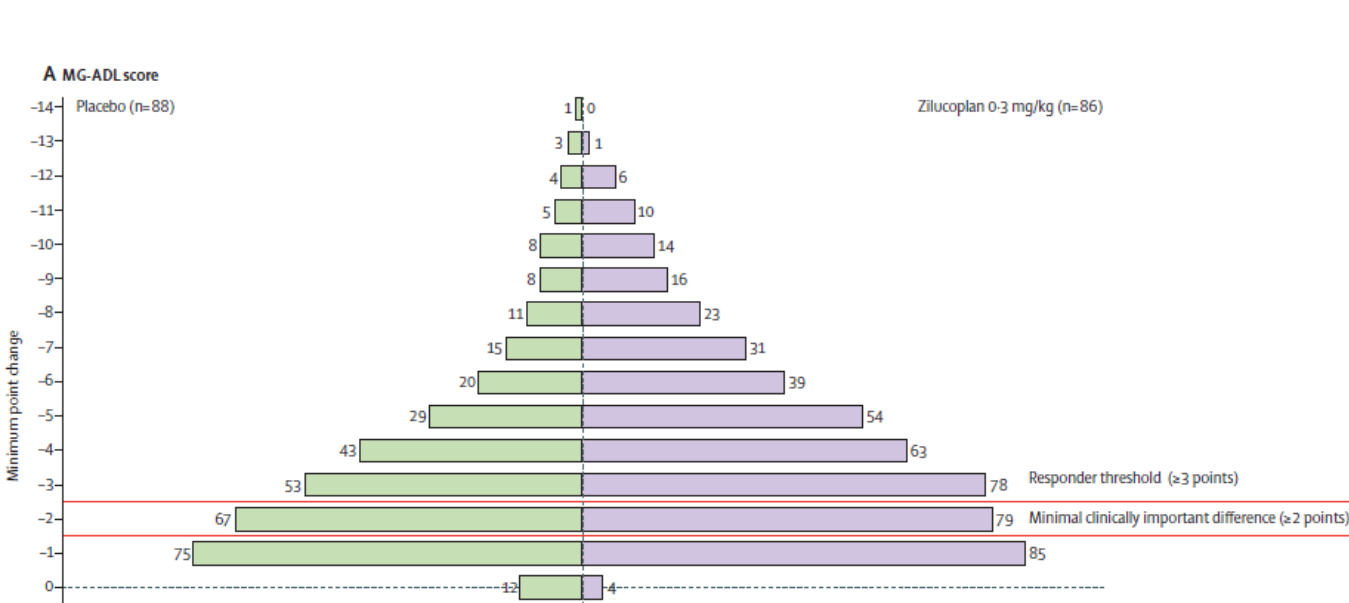
- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie über 12 Wochen
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score \geq 6
- Patienten mit generalisierter, AchR-Ak-positiver MG
- **Zilucoplan ist kein monoklonaler Ak, sondern ein synthetisches makrozyklisches Peptid aus 15 Aminosäuren, das an das terminale Complement C5 bindet**
- **Zilucoplan-s.c. Injektion 1x/d mit 0,3mg/kgKG**

Zilucoplan: RAISE - Studie

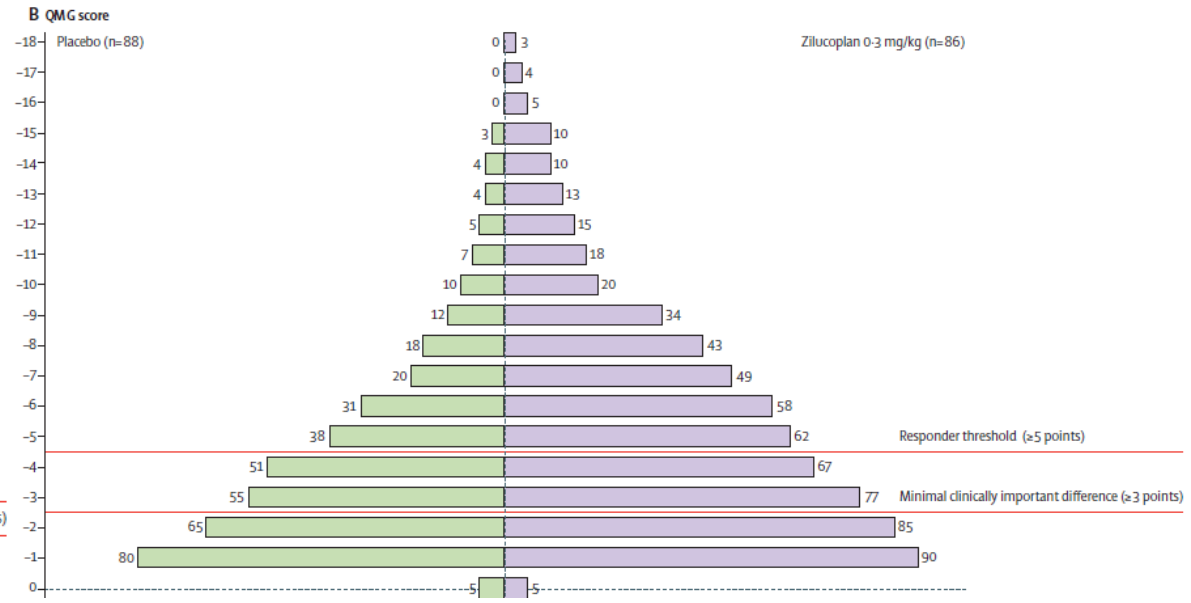


	Placebo (n=88)	Zilucoplan (n=86)	Difference, OR, or HR vs placebo (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Change from baseline to week 12, least squares mean (95% CI)				
MG-ADL score	-2.30 (-3.17 to -1.43)	-4.39 (-5.28 to -3.50)	-2.09 (-3.24 to -0.95)	0.0004
Secondary endpoints				
Change from baseline to week 12, least squares mean (95% CI)				
QMG score	-3.25 (-4.32 to -2.17)	-6.19 (-7.29 to -5.08)	-2.94 (-4.39 to -1.49)	<0.0001
MGC score	-5.42 (-6.98 to -3.86)	-8.62 (-10.22 to -7.01)	-3.20 (-5.24 to -1.16)	0.0023
MG-QoL 15r score	-3.16 (-4.65 to -1.67)	-5.65 (-7.17 to -4.12)	-2.49 (-4.45 to -0.54)	0.013

Zilucoplan: RAISE – Studie – Responderanalyse (12. Woche)



Responder: MG-ADL ≥ 3 Punkte: 53%
MG-ADL ≥ 2 Punkte: 67%



QMG ≥ 5 Punkte: 38%
QMG ≥ 3 Punkte: 55%

Zulassung Zilucoplan (Zilbrysq®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak positiver MG, zusätzlich zur Standardtherapie

Applikation s.c. täglich per Fertigspritze

Tabelle 1: Tägliche Gesamtdosis nach Körpergewichtsbereich

Körpergewicht	Dosis*	Anzahl der Fertigspritzen nach Farbe
< 56 kg	16,6 mg	1 (rubinrot)
≥ 56 bis < 77 kg	23 mg	1 (orangefarbig)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (dunkelblau)

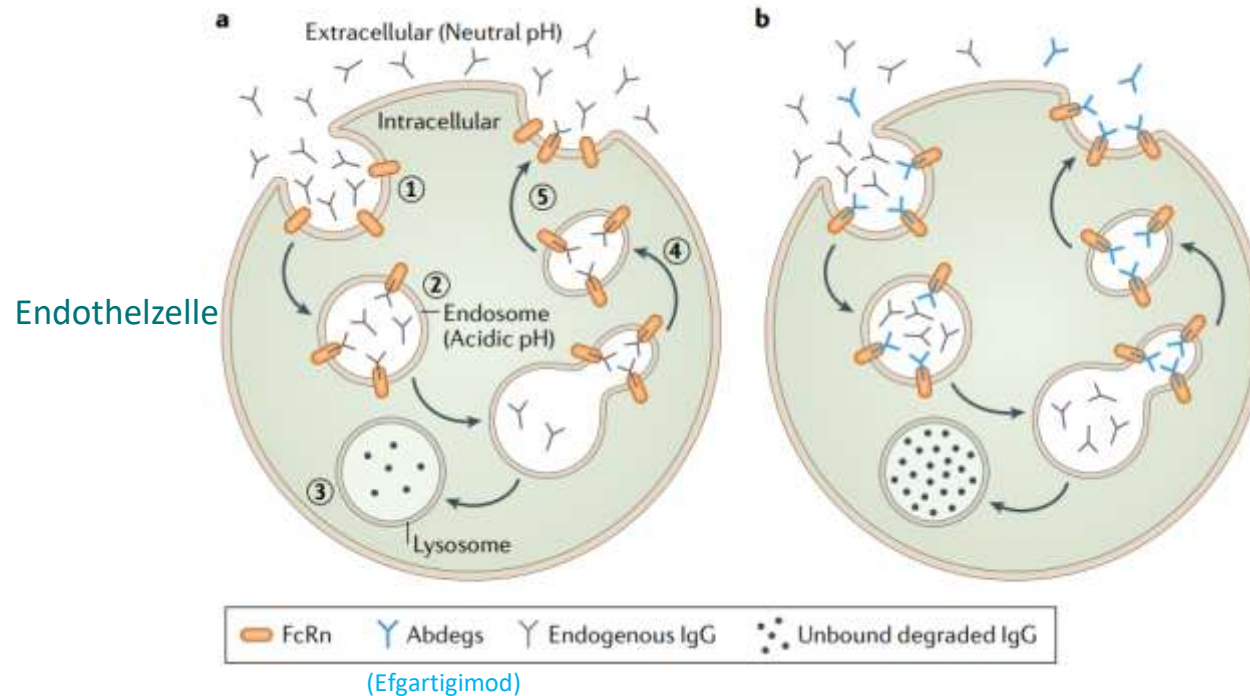
* Die empfohlene Dosis entspricht etwa 0,3 mg/kg.

Jahrestherapiekosten bei 70 kg ca. 300.000€

FcRn-Inhibitoren

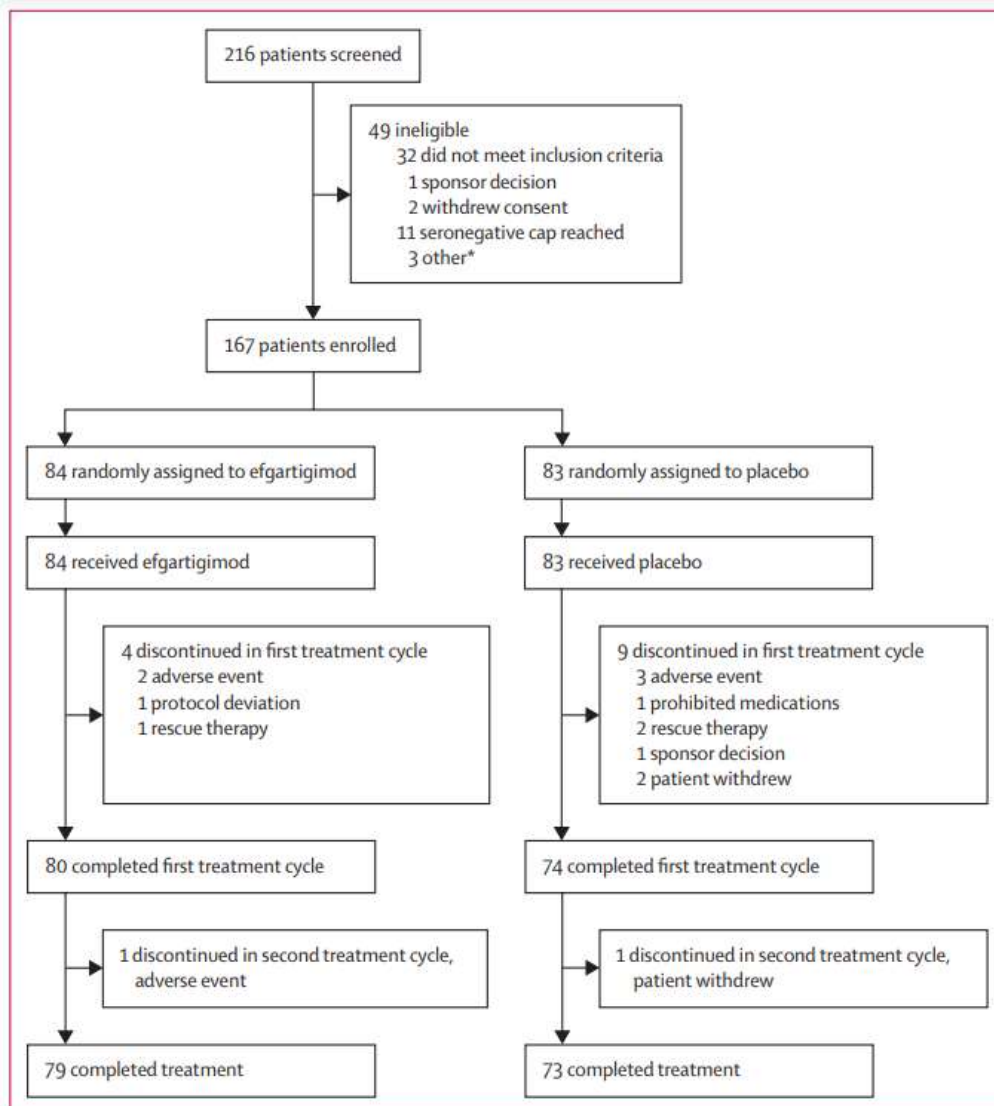
- Efgartigimod (Vyvgart[®]): i.v. oder s.c.
- Rozanolixizumab (Rystiggo[®]): s.c.
- Nipocalimab (Imaavy[®]): i.v.

Wirkmechanismus FcRn-Inhibition: Blockade des zellulären IgG-Recyclings



Der FcRn (= neonataler Fc-Rezeptor) ist für das Recycling von IgG-Ak in Endothelzellen zuständig und schützt normalerweise IgG-Ak vor dem Abbau (Verlängerung der HWZ). Efgartigimod (humanes IgG1-Ak-Fragment) blockiert den neonatalen Fc-Rezeptor in den Endosomen. Dadurch werden IgG-Ak in Lysosomen überführt und abgebaut und es sinkt die Konzentration aller IgG-Ak (auch alle Subtypen) im Blut, einschließlich des pathogenen ACh-Rec-Ak. Somit pharmakologische Ak-Depletion analog PE oder IA.

Efgartigimod: ADAPT - Studie



- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score ≥ 5
- Alle MG-Patienten unabhängig vom Ak-Status
- Efgartigimod: humanes IgG1-Ak Fc-Fragment und natürlicher Ligand am FcRn
- Efgartigimod – i.v.: 10mg/kg iv (max. 1.200mg) über 1 h
- 1. Zyklus: 1x/Wo über 4 Wochen, 2. Zyklus: frühestens 7 Wo nach der ersten Infusion des 1. Zyklus

Die Efgartigimod-Gabe erfolgt i.d.R. zusätzlich zur bisherigen immunsuppressiven Medikation

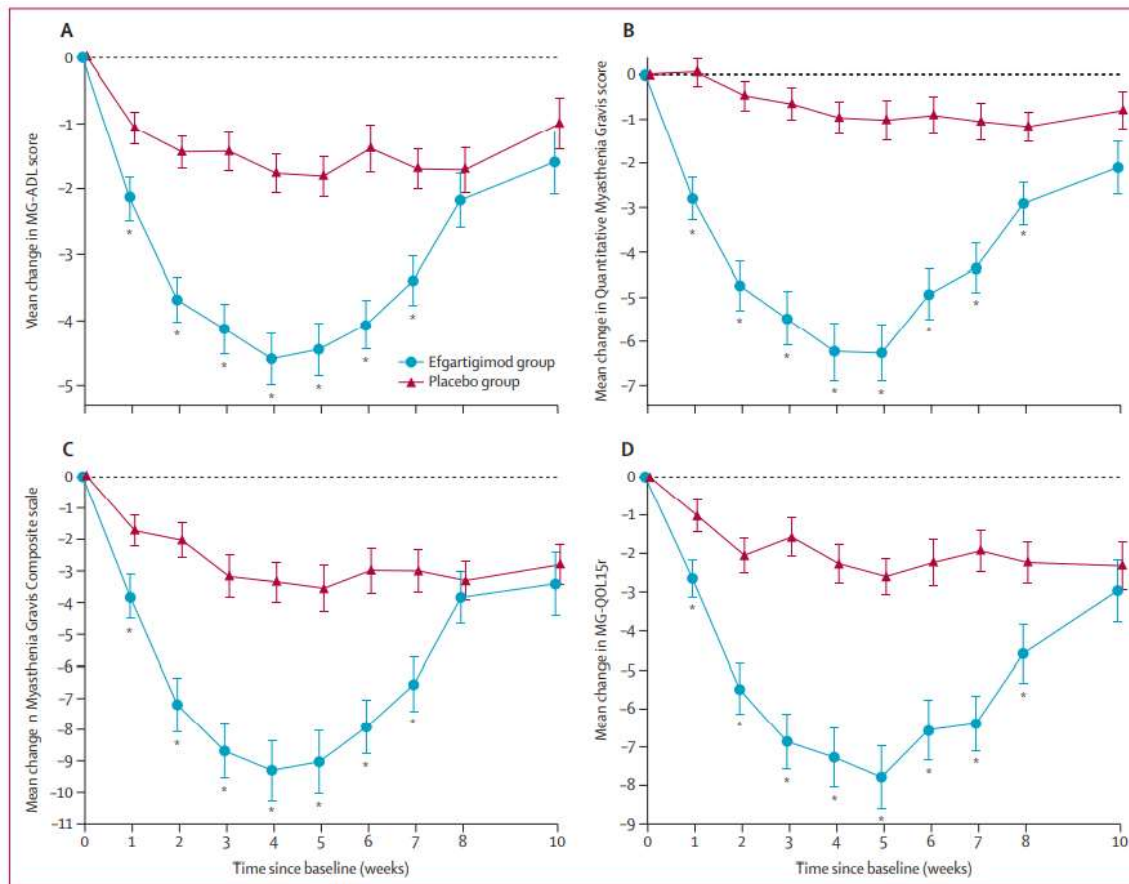
Efgartigimod: ADAPT – Studie: Patientenmerkmale



	All patients		Acetylcholine receptor antibody-positive patients	
	Efgartigimod group (n=84)	Placebo group (n=83)	Efgartigimod group (n=65)	Placebo group (n=64)
Age, years	45.9 (14.4)	48.2 (15.0)	44.7 (15.0)	49.2 (15.5)
Sex				
Female	63 (75%)	55 (66%)	46 (71%)	40 (63%)
Male	21 (25%)	28 (34%)	19 (29%)	24 (38%)
Race				
Asian	9 (11%)	7 (8%)	7 (11%)	4 (6%)
Black or African American	3 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	3 (5%)
White	69 (82%)	72 (87%)	54 (83%)	56 (88%)
Other*	3 (4%)	1 (1%)	3 (5%)	1 (2%)
Time since generalised myasthenia gravis diagnosis, years	10.1 (9.0)	8.8 (7.6)	9.7 (8.3)	8.9 (8.2)
MGFA class at screening				
II	34 (40%)	31 (37%)	28 (43%)	25 (39%)
III	47 (56%)	49 (59%)	35 (54%)	36 (56%)
IV	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (5%)
Previous thymectomy	59 (70%)	36 (43%)	45 (69%)	30 (47%)
Acetylcholine receptor antibody-positive	65 (77%)	64 (77%)	65 (100%)	64 (100%)
MUSK antibody-positive	3 (4%)	3 (4%)	0	0
Acetylcholine receptor or MUSK antibody-negative	16 (19%)	16 (19%)	0	0
Total MG-ADL score	9.2 (2.6)	8.8 (2.3)	9.0 (2.5)	8.6 (2.1)
Total Quantitative Myasthenia Gravis score	16.2 (5.0)	15.5 (4.6)	16.0 (5.1)	15.2 (4.4)
Total Myasthenia Gravis Composite score	18.8 (6.1)	18.3 (5.5)	18.6 (6.1)	18.1 (5.2)
Total MG-QOL15r score	16.1 (6.4)	16.8 (5.7)	15.7 (6.3)	16.6 (5.5)
At least one previous NSIST	62 (74%)	57 (69%)	47 (72%)	43 (67%)
Myasthenia gravis therapy at baseline				
Any steroid	60 (71%)	67 (81%)	46 (71%)	51 (80%)
Any NSIST	51 (61%)	51 (61%)	40 (62%)	37 (58%)
Steroid and NSIST	43 (51%)	44 (53%)	34 (52%)	31 (48%)
No steroid or NSIST	16 (19%)	7 (8%)	13 (20%)	6 (9%)



Efgartigimod: ADAPT - Studie



Effekt nach 1 Cyclus

	Efgartigimod group	Placebo group	OR (95% CI)	p value
MG-ADL responder in cycle 1 (primary endpoint)	44/65 (68%)	19/64 (30%)	4.95 (2.21-11.53)	<0.0001
Quantitative Myasthenia Gravis responder in cycle 1	41/65 (63%)	9/64 (14%)	10.84 (4.18-31.20)	<0.0001
MG-ADL responder in cycle 1 (all patients)	57/84 (68%)	31/83 (37%)	3.70 (1.85-7.58)	<0.0001
Percentage of time with ≥ 2 -point improvement in MG-ADL up to day 126	48.7%	26.6%	..	0.0001
Median time from day 28 until no clinically meaningful improvement, days	35 (18-71)	8 (1-57)	..	0.26
Early MG-ADL responder (cycle 1)	37/65 (57%)	16/64 (25%)	..	Not assessed*

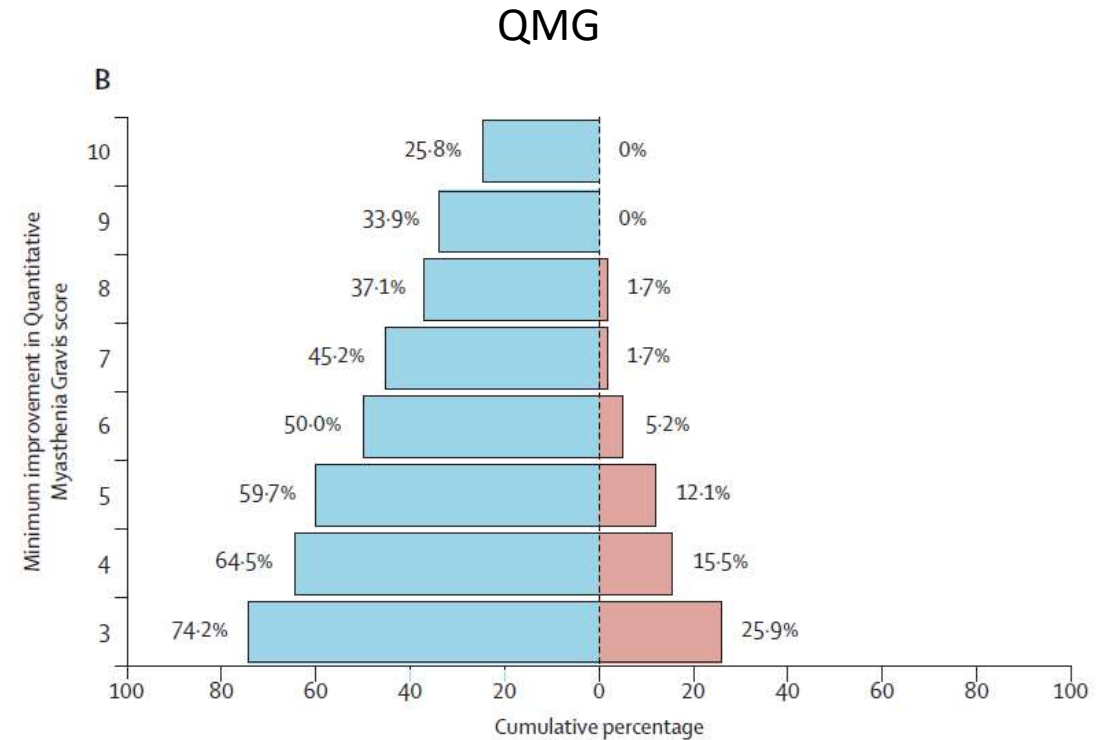
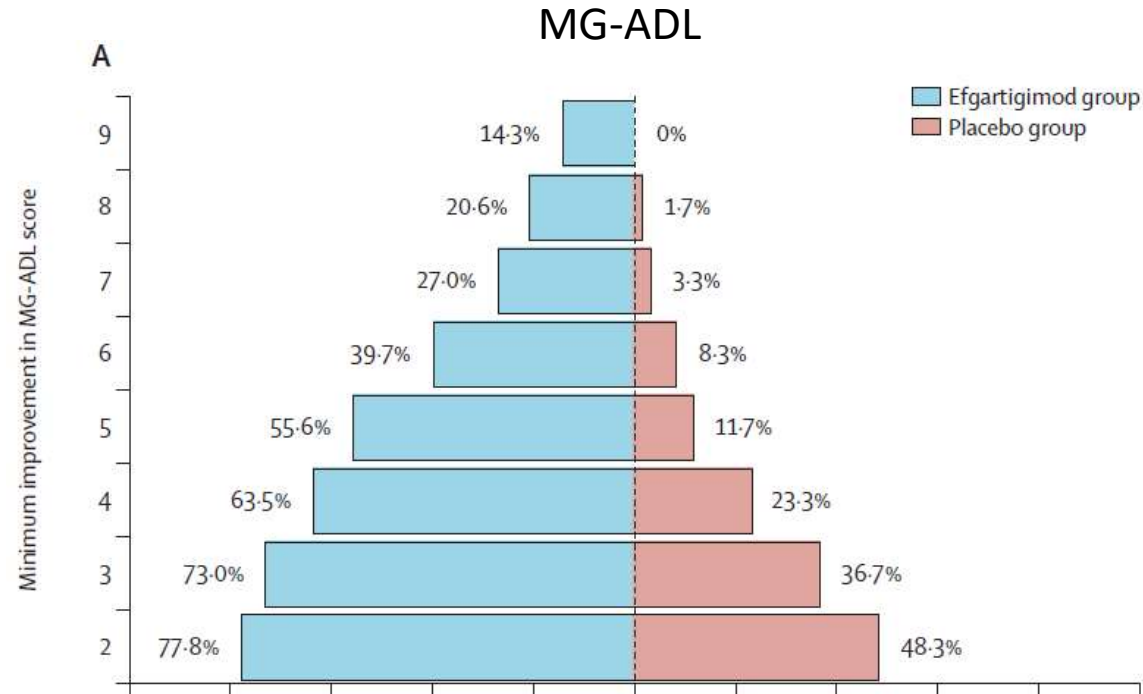
Data are n/N (%), or median (IQR), unless stated otherwise. Analyses were done in acetylcholine receptor antibody-positive patients unless otherwise stated. MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. *Secondary endpoints were tested in hierarchical order. The fifth secondary endpoint was not assessed because the fourth secondary endpoint was not significant.

Table 2: Summary of primary and secondary endpoints

Zulassung Efgartigimod (Vyvgart®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak positiver MG zusätzlich zur Standardtherapie

Abstand der Cyclen: nach klinischem Effekt; Meist 5 Cyclen/J

Efgartigimod: ADAPT – Responderanalyse (5. Woche-1 Wo nach letzter Inf.)



Responder: MG-ADL \geq 3 Punkte: 73%
MG-ADL \geq 2 Punkte: 78%

QMG \geq 5 Punkte: 60%
QMG \geq 3 Punkte: 74%

Wichtig (auch für MD): Dokumentation des klin. Befundes vor Beginn der Therapie und während der ersten 2 Zyklen. Dazu erforderlich: MG-ADL, QMG, (MG-QOL 15). Responder/Non-Responder kann nach 2 Zyklen geklärt werden.



Efgartigimod (Vyvgart[®])

i.v. versus s.c.

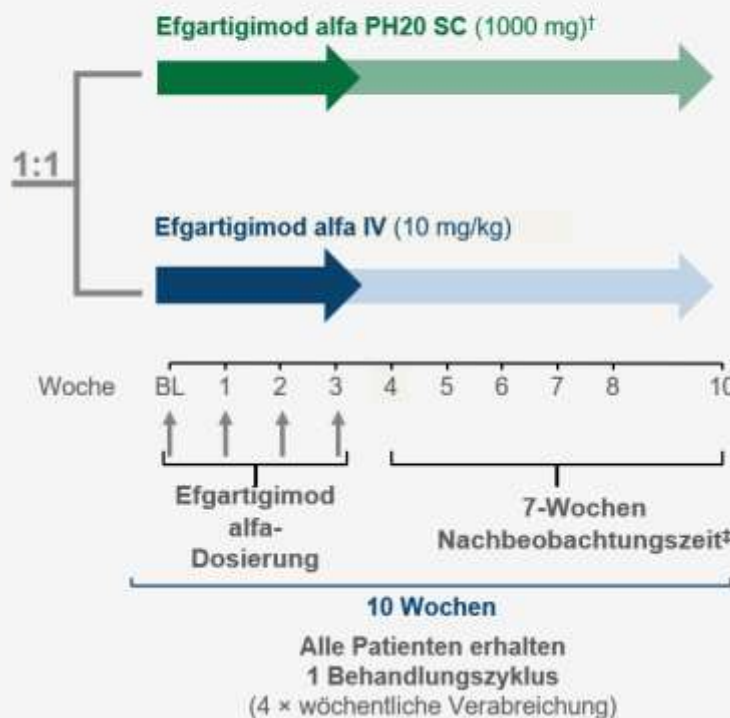
Efgartigimod: ADAPT – SC 2001 Studie



ADAPT-SC 2001

110 erwachsene Patienten mit gMG

- Einschlusskriterien:**
- MGFA-Klasse II-IV
 - MG-ADL-Wert ≥ 5
 - Bei ≥ 1 stabiler gMG-Behandlung*



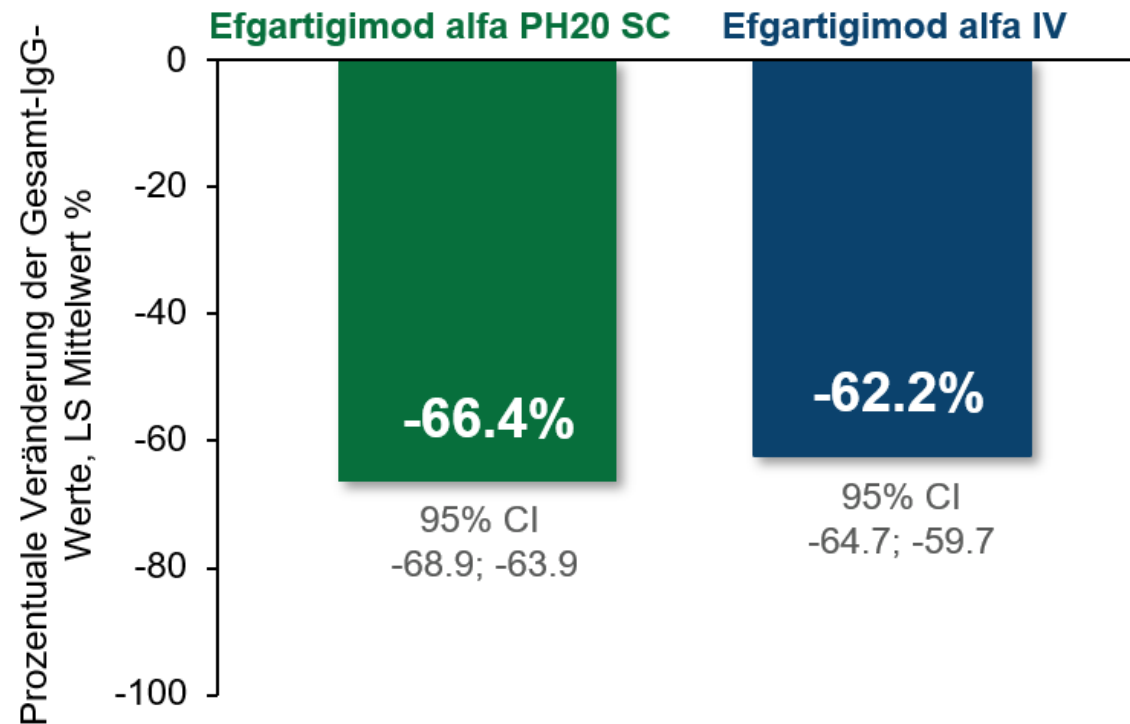
	Efgartigimod alfa PH20 SC (n=55)	Efgartigimod alfa IV (n=55)
Alter, Jahre (SD)	50.9 (15.8)	55.8 (15.4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	24 (43.6)	21 (38.2)
Weiblich	31 (56.4)	34 (61.8)
Gewicht, Median (Spanne)	78.3 (42.0-150.2)	78.0 (45.0-139.3)
Zeit seit gMG-Diagnose, Jahre (SD)	6.3 (6.4)	7.7 (8.5)
MGFA-Krankheitsklasse bei der Untersuchung, n (%)		
Klasse II	29 (52.7)	22 (40.0)
Klasse III	24 (43.7)	30 (54.5)
Klasse IV	2 (3.6)	3 (5.5)
Vorherige Thymektomie, n (%)	16 (29.1)	13 (23.6)
AChR-Ab positiv, n (%)	45 (81.8)	46 (83.6)
MG-ADL-Gesamtwertung, Mittelwert (SD)	8.8 (2.6)	8.5 (2.6)
QMG-Gesamtwertung, Mittelwert (SD)	14.9 (4.4)	15.5 (4.5)
MG-Therapie bei Studienbeginn, n (%)		
Jedes Steroid	40 (72.7)	33 (60.0)
Jede NSIST	23 (41.8)	25 (45.5)
Jedes AChEI	48 (87.3)	47 (85.5)
Steroid + NSIST	19 (34.5)	16 (29.1)
Nur AChEI	11 (20.0)	12 (21.8)

Efgartigimod - subcutan: 1.000 mg fix s.c. (5,6 ml über 30-90 s)

1. Zyklus: 1x/Wo über 4 Wochen, 2. Zyklus: frühestens 7 Wo nach der ersten Infusion der 1. Zyklus

Primärer Endpunkt

Prozentuale Gesamt-IgG-Reduktion vom
Ausgangswert an Tag 29
Gesamte Studienpopulation



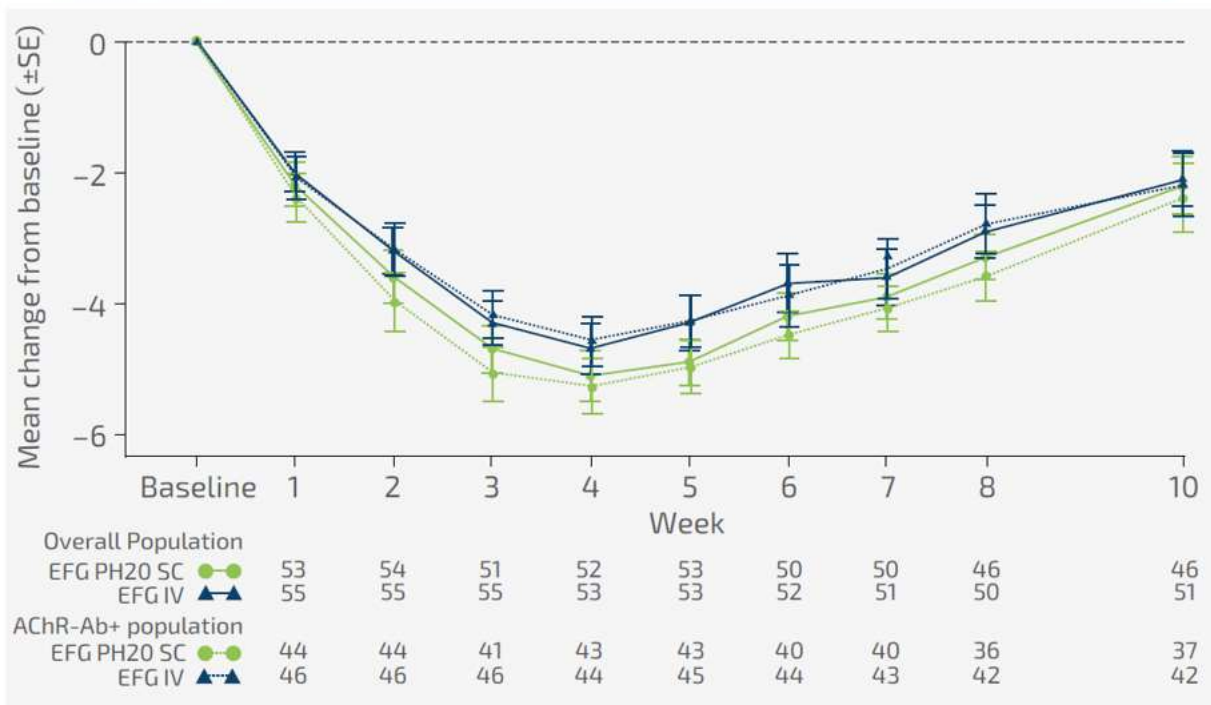
Der primäre Endpunkt wurde erreicht:

Efgartigimod PH20 SC 1000 mg war der Behandlung mit Efgartigimod alfa IV 10 mg/kg nicht unterlegen.¹

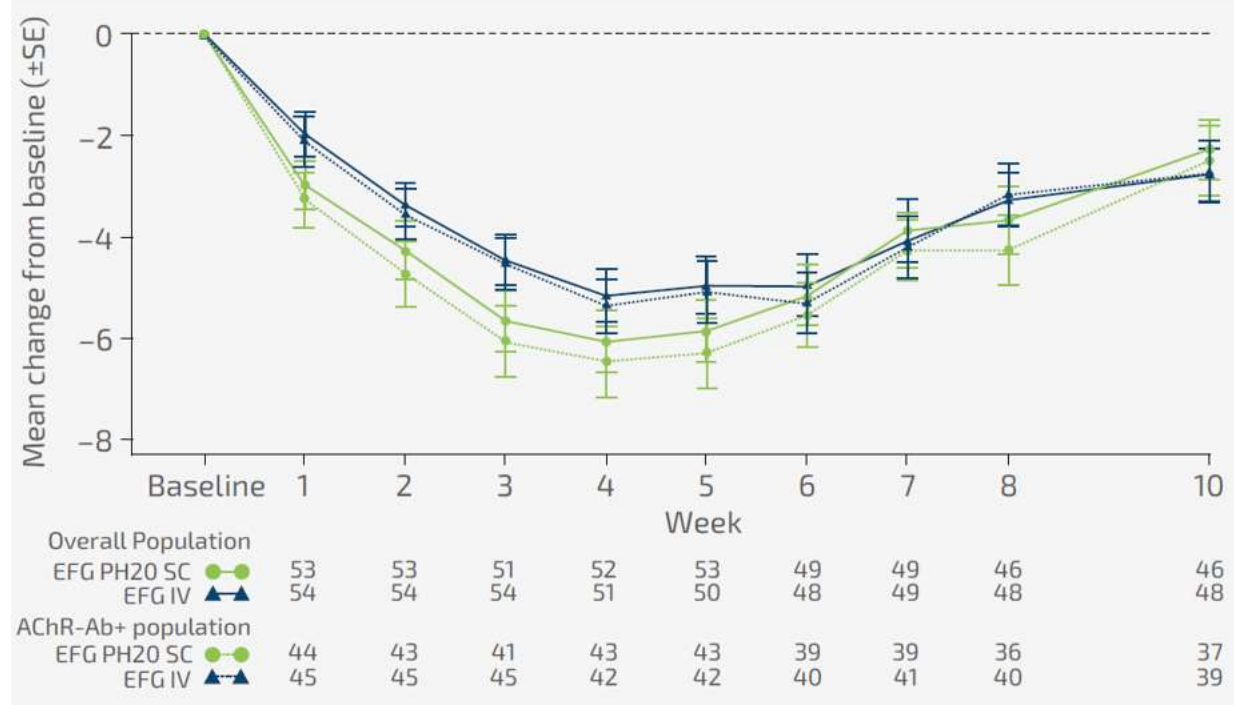


Sekundäre Endpunkte

Mittlere Veränderung des MG-ADL-Scores vom Ausgangswert im Zeitverlauf² Gesamt- und AChR-Ak+-Population



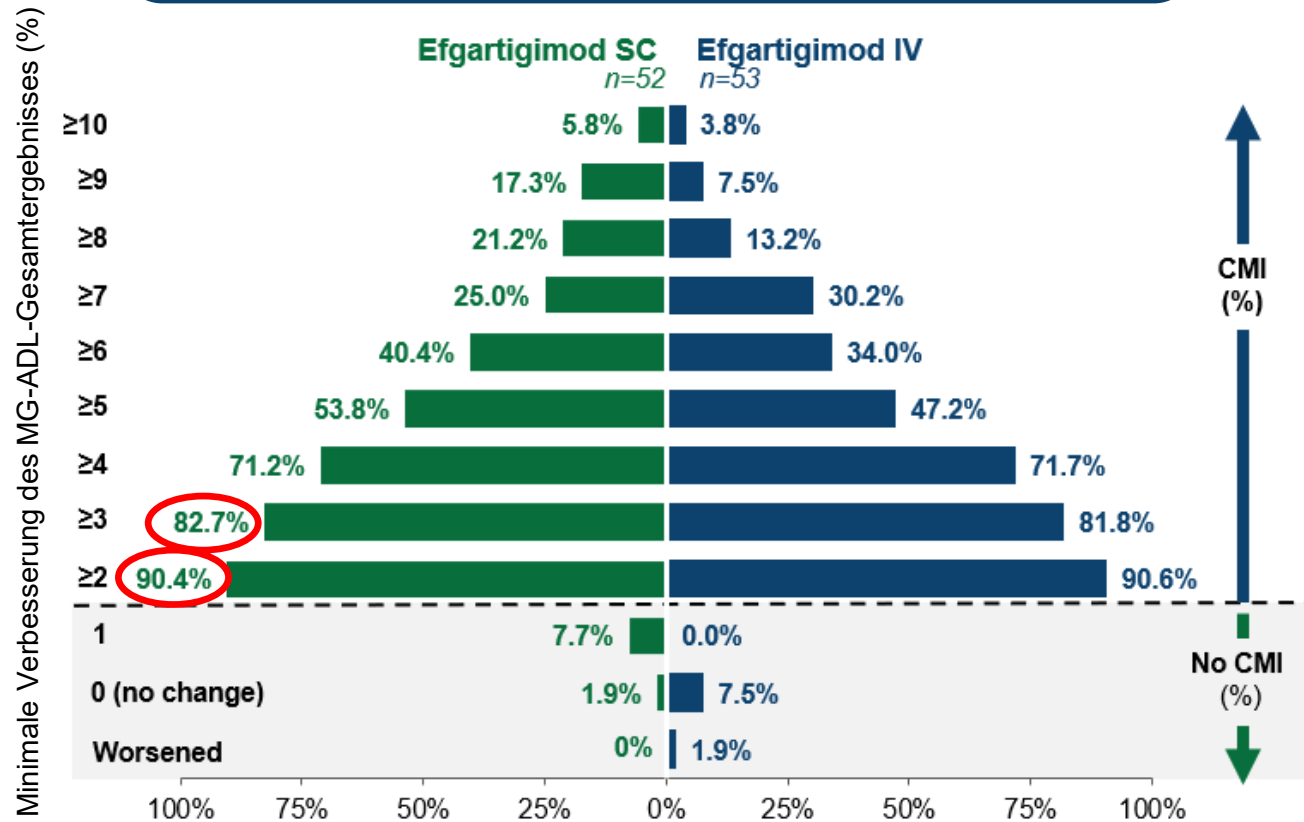
Mittlere Veränderung des QMG-Wertes gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf² Gesamt- und AChR-Ak+-Populationen



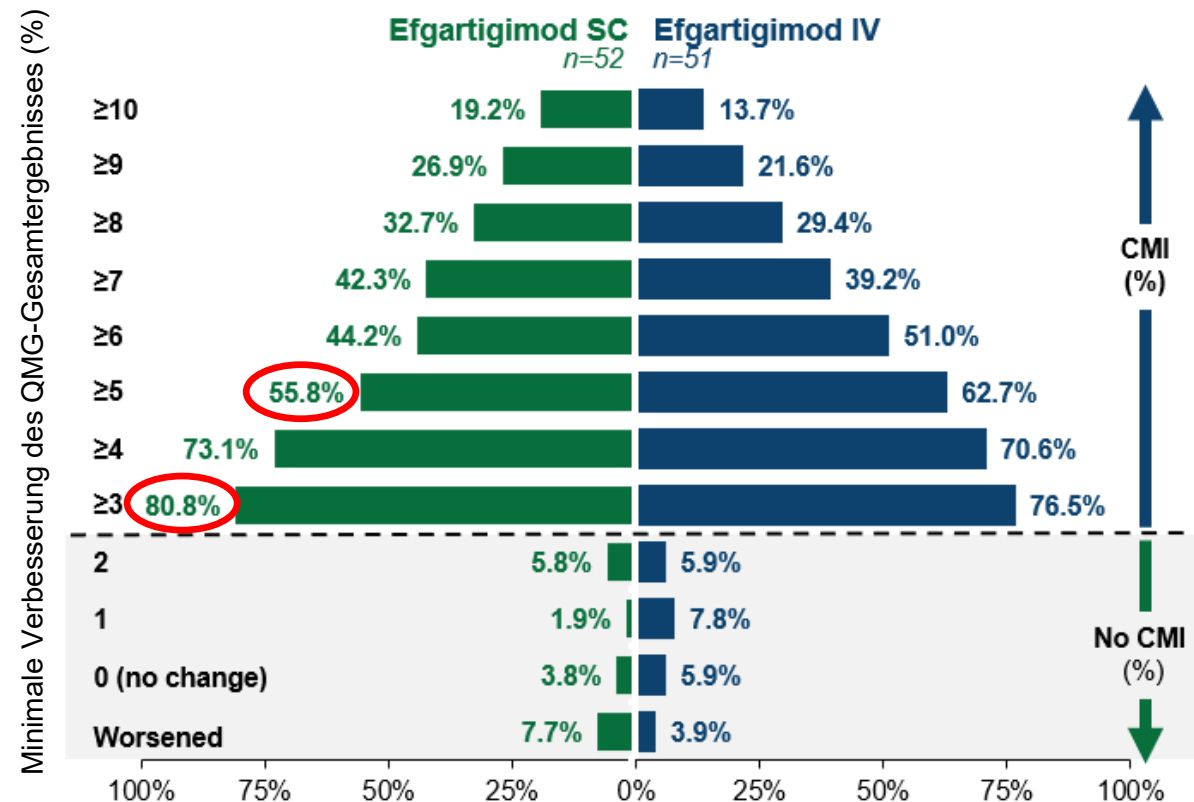
ADAPT-SC 2001: Anteil der Patienten mit MG-ADL und QMG-Gesamtwertänderung (5. Woche-1 Wo nach letzter Inf.)



Veränderung des MG-ADL-Gesamtergebnisses



Veränderung des QMG-Gesamtergebnisses



Efgartigimod alfa SC Efgartigimod alfa IV

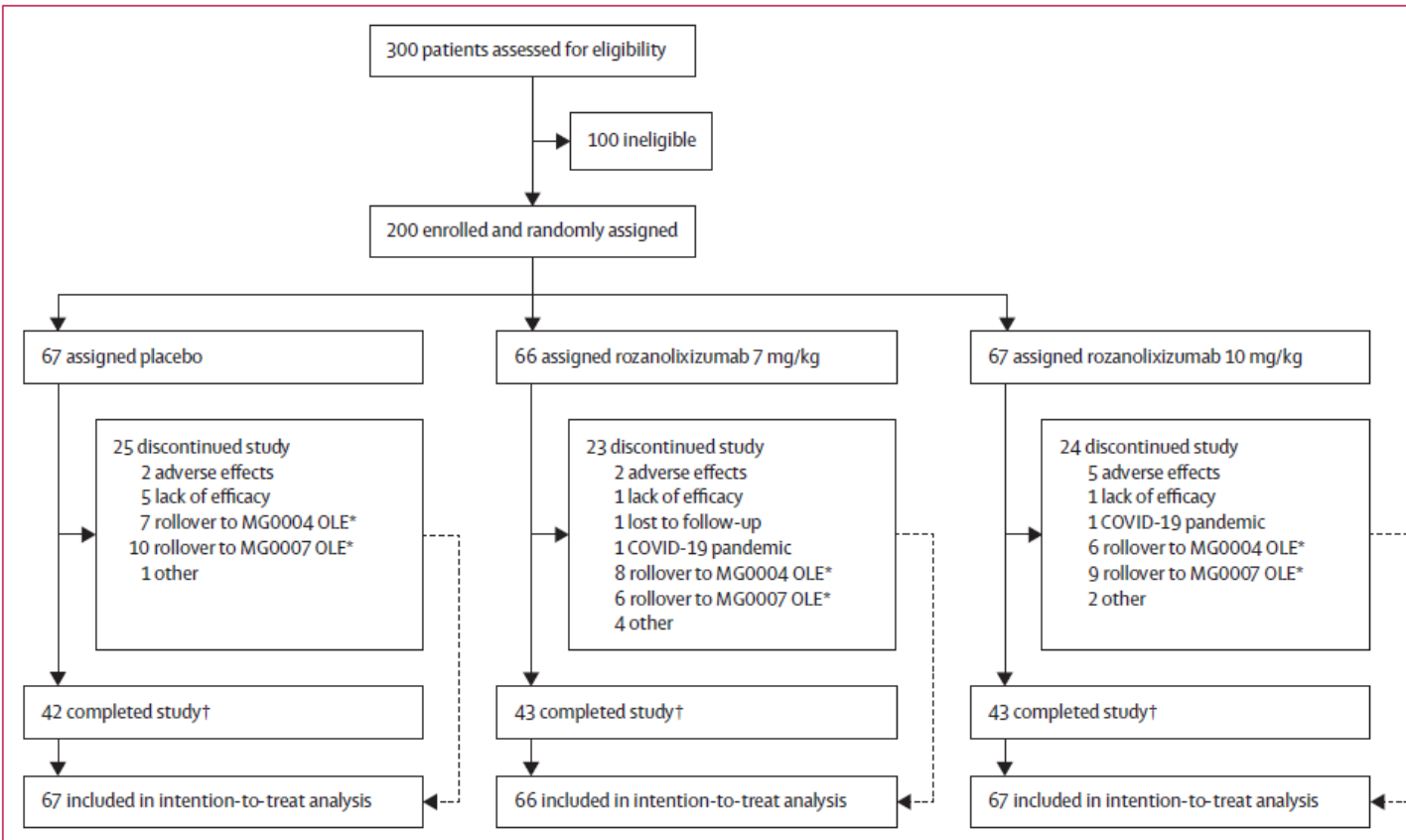
CMI, klinisch bedeutsame Verbesserung; IV, intravenös; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis; SC, subkutan.

1. Mantegazza R, et al. Präsentiert auf dem 7. Internationalen Myologiekongress; 12. bis 15. September 2022; Nizza, Frankreich. Interne Daten, die noch nicht veröffentlicht sind, werden auf Anfrage von argenx zur Verfügung gestellt.



Rozanolixizumab (Rystiggo[®])

Rozanolixizumab (sprich: ‚Rosimab‘): MycarinG - Studie



Aktuelle Studie: Auswertung nur eines Therapiezyklus!

Open label Extinktionsstudie läuft.

- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score \geq 3
- Alle MG-Patienten unabhängig vom Ak-Status
- Rozanolixizumab: humanes IgG1-Ak Fc-Fragment und Ligand am FcRn
- Dreiarmlige Studie mit
- Rozanolixizumab (7 oder 10 mg/kg sc vs PI) über 6 Wochen jeweils 1 Infusion/Wo mit Nachbeobachtung über weitere 8 Wochen.
- Applikation als s.c.-Infusion über Pumpe oder als ‚manual push‘ (ab 03/2025)
- Endpunkt für die Datenanalyse war 7. Woche (1 Wo nach letzter Infusion).

Rozanolixizumab: MycarinG – Studie: Patientenmerkmale



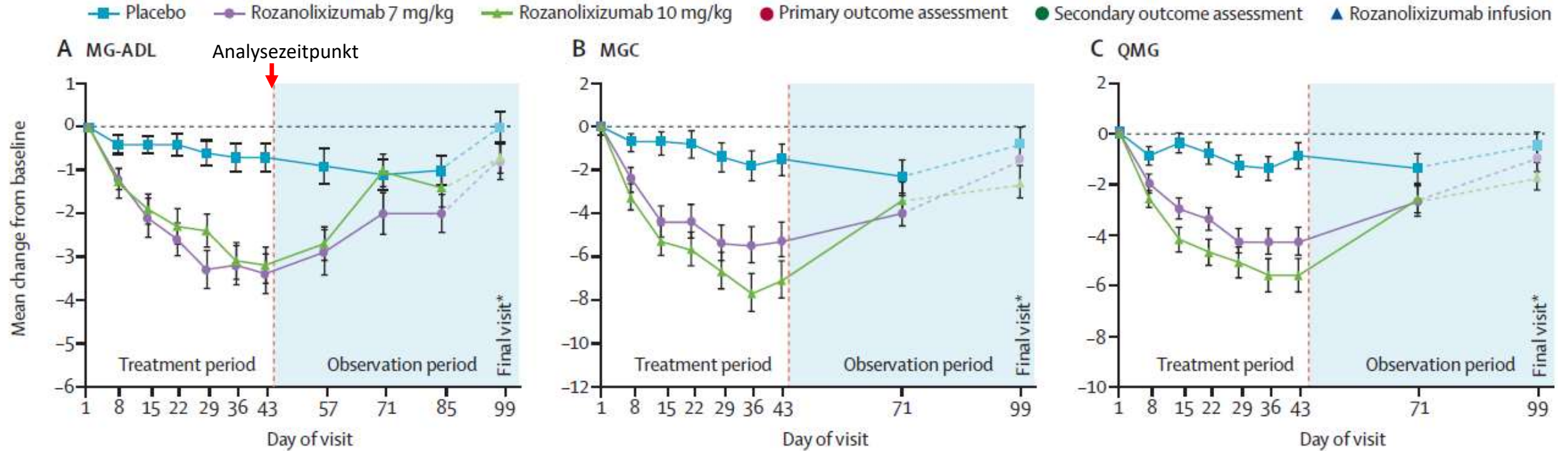
	Placebo group (n=67)	Rozanolixizumab 7 mg/kg group (n=66)	Rozanolixizumab 10 mg/kg group (n=67)	All participants (n=200)
(Continued from previous page)				
Age at initial myasthenia gravis diagnosis, years	41.4 (19.1)	46.6 (16.0)	42.6 (19.1)	43.5 (18.2)
Duration of disease, years	6.8 (2.6–13.4)	5.3 (2.1–8.3)	5.7 (2.7–14.3)	5.8 (2.5–10.6)
Myasthenia Gravis Foundation of America disease class				
Class IIa	11 (16%)	13 (20%)	13 (19%)	37 (19%)
Class IIb	12 (18%)	16 (24%)	13 (19%)	41 (21%)
Class IIIa	28 (42%)	21 (32%)	26 (39%)	75 (38%)
Class IIIb	13 (19%)	13 (20%)	13 (19%)	39 (20%)
Class IVa	2 (3%)	3 (5%)	2 (3%)	7 (4%)
Class IVb	1 (1%)†	0	0	1 (1%)†
Medications				
Corticosteroids for systemic use	38 (57%)	43 (65%)	48 (72%)	129 (65%)
Immunosuppressants	33 (49%)	32 (48%)	38 (57%)	103 (52%)
Parasympathomimetics‡	60 (90%)	55 (83%)	57 (85%)	172 (86%)
Thymectomy	31 (46%)	32 (48%)	20 (30%)	83 (42%)
Myasthenia Gravis Activities of Daily Living score	8.4 (3.4)	8.4 (3.8)	8.1 (2.9)	8.3 (3.4)
Quantitative Myasthenia Gravis score	15.8 (3.5)	15.4 (3.7)	15.6 (3.7)	15.6 (3.6)
Total IgG, g/L	10.2 (2.6)	10.2 (3.2)	9.7 (2.6)	10.0 (2.8)
MuSK autoantibody-positive	8 (12%)§	5 (8%)	8 (12%)§	21 (11%)
AChR autoantibody-positive	59 (88%)¶	60 (91%)¶	60 (90%)	179 (90%)

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). AChR=acetylcholine receptor. MuSK=muscle-specific kinase. *Data on race were not permitted to be collected in certain countries. †Patient was classified as Myasthenia Gravis Foundation of America class III at screening, but class IVb at baseline. ‡Includes cholinesterase inhibitors. §Includes one patient who had positive AChR and MuSK autoantibody status. ¶Includes one patient who had unknown AChR and MuSK autoantibody status.

Table 1: Baseline characteristics



Rozanolixizumab: MycarinG - Studie



Placebo, n	67	67	66	65	64	61	64	54	49	46	64
Rozanolixizumab 7 mg/kg, n	66	66	62	62	63	63	64	55	52	43	64
Rozanolixizumab 10 mg/kg, n	67	66	64	64	61	60	62	63	59	47	64
	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●				

67	67	66	65	64	60	64	47	63
66	66	62	62	63	63	64	52	64
67	66	64	64	60	59	62	58	63
▲	▲	▲	▲	▲	▲	●		

67	67	66	65	64	59	64	47	63
66	66	62	62	63	63	64	51	64
67	66	64	64	60	59	62	58	63
▲	▲	▲	▲	▲	▲	●		

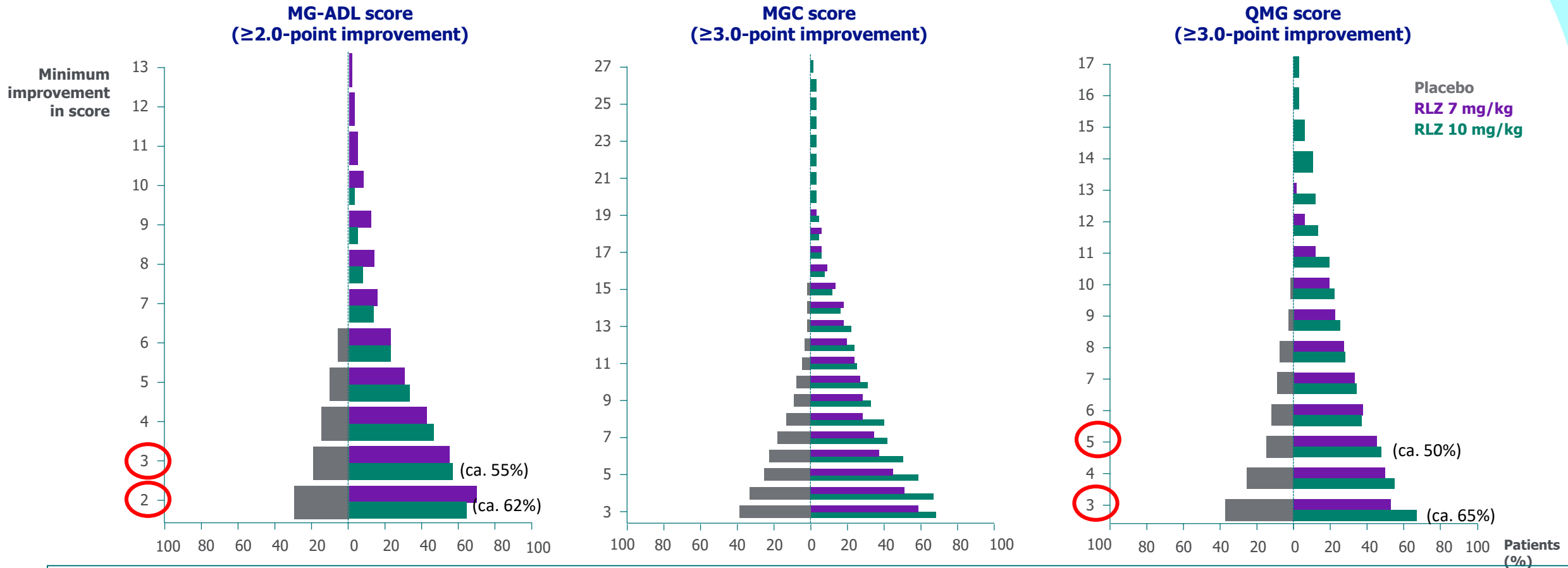
MG-ADL responder rates vs placebo:*

- 7 mg/kg: OR 7.918 (CI 2.068, 30.314), p<0.001
- 10 mg/kg: OR 7.191 (CI 1.911, 27.055), p<0.001

- **Wirkeintritt: ab Tag 8 signifikant**
- **Wirkung bei MUSK-Ak vergleichbar (cave Gruppengröße)**

MycarinG MG-ADL, MGC and QMG response at Day 43

A greater proportion of patients receiving rozanolixizumab versus placebo achieved high levels of improvement from baseline for MG-ADL, MGC and QMG response at Day 43



Wichtig (auch für MD): Dokumentation des klin. Befundes vor Beginn der Therapie und während der ersten 2 Zyklen. Dazu erforderlich: MG-ADL, QMG, (MG-QOL 15). Responder/Non-Responder kann nach 2 Zyklen geklärt werden.

Responder-Definition: MG-ADL ≥ 3 Punkte, QMG-Gesamtscore: ≥ 5 Punkte

Zulassung Rozanolixizumab (Rystiggo®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak **oder Anti-MuSK** - positiver MG, zusätzlich zur Standardtherapie

Applikation s.c. per Infusomat oder Crono Par-Infusionspumpe (1ml über 3 Minuten)

Körpergewicht	≥ 35 bis < 50 kg	≥ 50 bis < 70 kg	≥ 70 bis < 100 kg	≥ 100 kg
Wöchentliche Dosis (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Wöchentliche Dosis (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen*	1	2	2	3

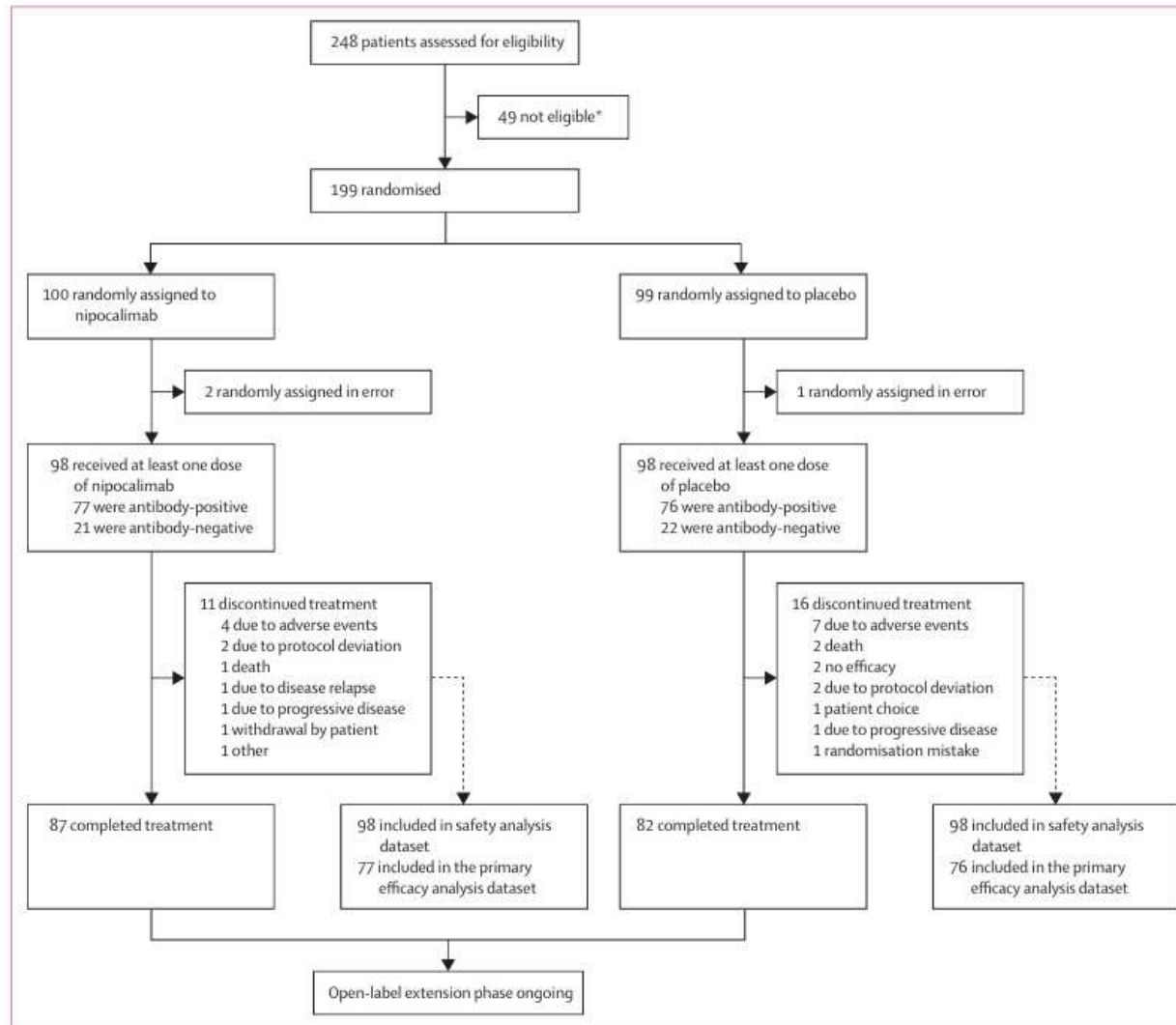
Jahrestherapiekosten bei 4 Zyklen über jeweils 4 Wo und 80 kg/KG: ca. 336.000€



Nipocalimab

(Imaavy[®])

Nipocalimab: Vivacity-MG3-Studie



- Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3-Studie
- MG: MGFA II-IV, MG-ADL-Score \geq 6
- Alle MG-Patienten unabhängig vom Ak-Status
- Nipocalimab: humanisierter monoklonaler AK gegen IgG1-Ak Fc-Fragment
- Zweiarmlige Studie mit
- Nipocalimab alle 2 Wo als Infusion; initial 30mg/kgKG danach 15 mg/kgKG über 24 Wochen
- Endpunkt war MG ADL

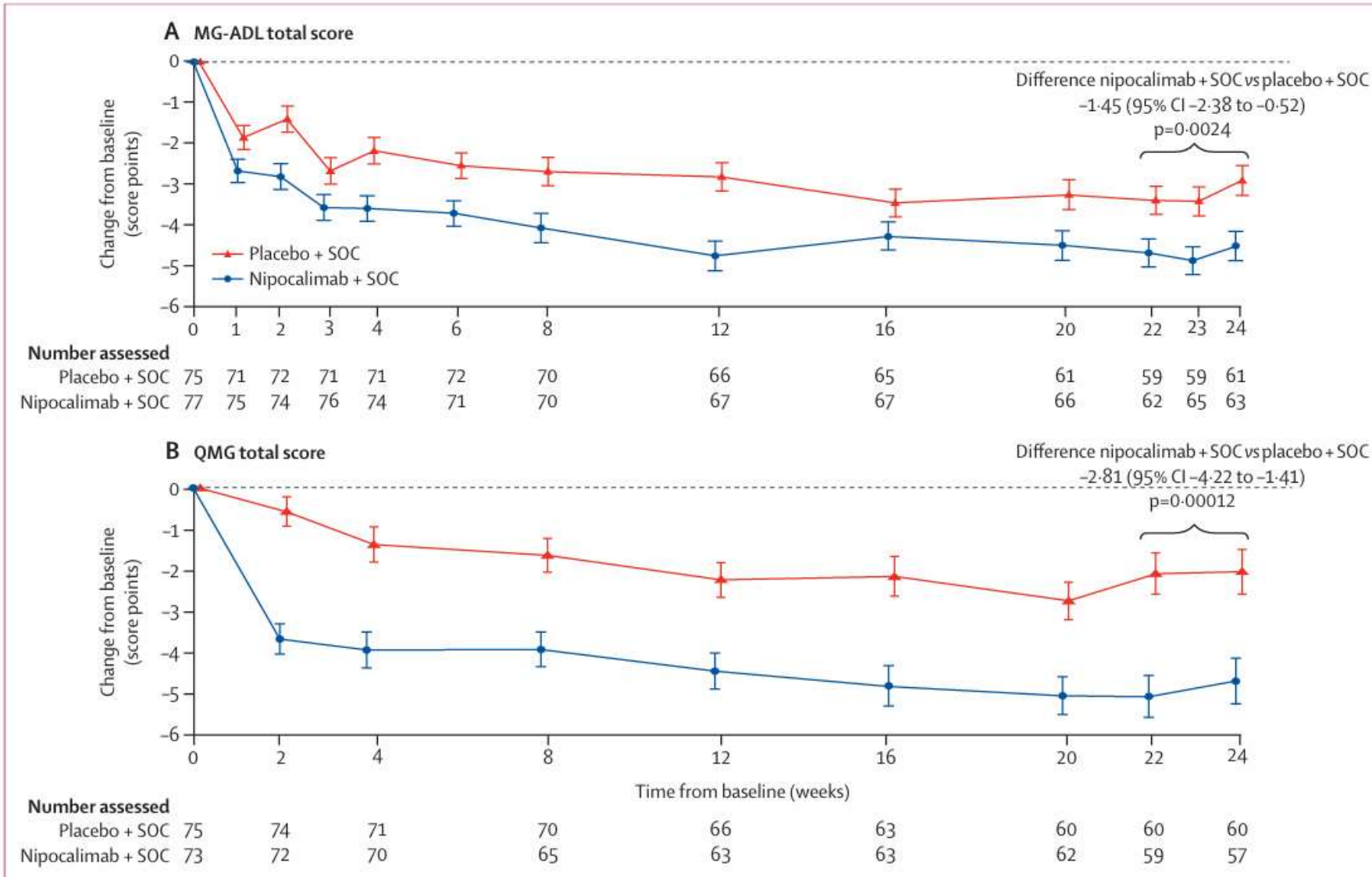
Nipocalimab: Vivacity-MG3-Studie



	Nipocalimab + standard of care (N=77)	Placebo + standard of care (N=76)
Age, years		
Mean (SD)	52.5 (15.66)	52.3 (16.37)
Range	20-81	20-81
≥65 years old	18 (23%)	19 (25%)
Sex*		
Male	27 (35%)	34 (45%)
Female	50 (65%)	42 (55%)
Race*		
White	49 (64%)	47 (62%)
Asian	24 (31%)	25 (33%)
Black or African American	1 (1%)	1 (1%)
American Indian or Alaska Native	1 (1%)	0
Not reported	2 (3%)	3 (4%)
Duration of myasthenia gravis, years	6.9 (7.44)	8.9 (8.13)
Baseline MG-ADL total score	9.4 (2.73)	9.0 (1.97)
Baseline QMG total score	15.1 (4.78)	15.7 (4.92)
MGFA class		
I	1† (1%)	0
IIa	7 (9%)	10 (13%)
IIb	11 (14%)	10 (13%)
IIIa	34 (44%)	29 (38%)
IIIb	17 (22%)	15 (20%)
IVa	3 (4%)	10 (13%)
IVb	4 (5%)	2 (3%)
Antibody-positive at screening		
AChR	63 (82%)	71 (93%)
MuSK	12 (16%)	4 (5%)
LRP4	2 (3%)	1 (1%)
Standard-of-care therapy		
Anticholinesterase inhibitors	64 (83%)	66 (87%)
Steroids	47 (61%)	54 (71%)
Non-steroidal immunosuppressive therapy	41 (53%)	41 (54%)

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. AChR=acetylcholine receptor. LRP4=lipoprotein-related protein receptor 4. MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living. MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America. MuSK=muscle-specific tyrosine kinase. QMG=Quantitative Myasthenia Gravis. *According to patient self-report. †Patient had MGFA class IIa at screening and MG-ADL of 8 at both screening and baseline.

Nipocalimab: Vivacity-MG3-Studie



Zulassung Nipocalimab (Imaavy®) bei generalisierter Anti-AChRec-Ak **oder Anti-MuSK** - positiver MG, zusätzlich zur Standardtherapie (ab dem 12. LJ)

Applikation i.v. alle 2 Wochen

Initiale Einzeldosis: 30 mg/kg KG

Erhaltungsdosis: 15 mg/kg KG

Jahrestherapiekosten bei 80 kg/KG: ???? €



Offene Fragen zu Ak-Therapien

- Ak-Therapien ambulant auch außerhalb von Zentren? Sinnvoll?, Praktische Umsetzung?
- Wichtig: sorgfältige Dokumentation der MG-Scores vor und während Therapie: Responderanalyse!
- Auch Ärztliche Kontrollintervalle auch bei Eigentherapie (s.c.) festlegen
- Welchen monoklonalen Ak bei hochaktiven Verläufen primär auswählen?
- Spielt Histologie für die primäre Wahl eines Komplement-Inhibitors eine Rolle (Endplattenmorphologie bei Biopsie M. intercostalis)?; derzeit kein Biomarker verfügbar
- Bei Non-respondern (Komplement-Inhibition bzw. FcRn-Inhibition): Wechsel innerhalb der Gruppe? Wechsel des Wirkprinzips?
- Bei Respondern: Dauer der Therapie mit monoklonalen Ak? Verlängerung der Intervalle? Therapieende?
- Bridging bis Azathioprin wirkt?
- Dauer der Fortführung der Basis-Immunsuppression?
- In besonderen Fällen: Kombination von Komplement-Inhibition und IgG-Depletion?

Neue immuntherapeutische Angriffspunkte bei MG

Monoklonale Ak-Therapie

Novel immunological agents in MG

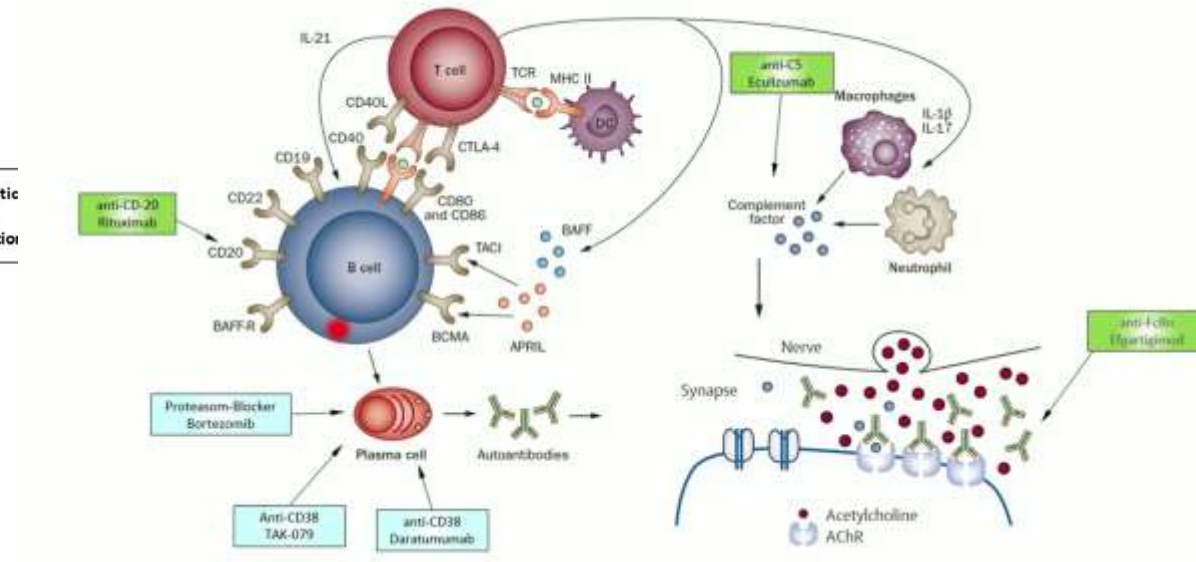
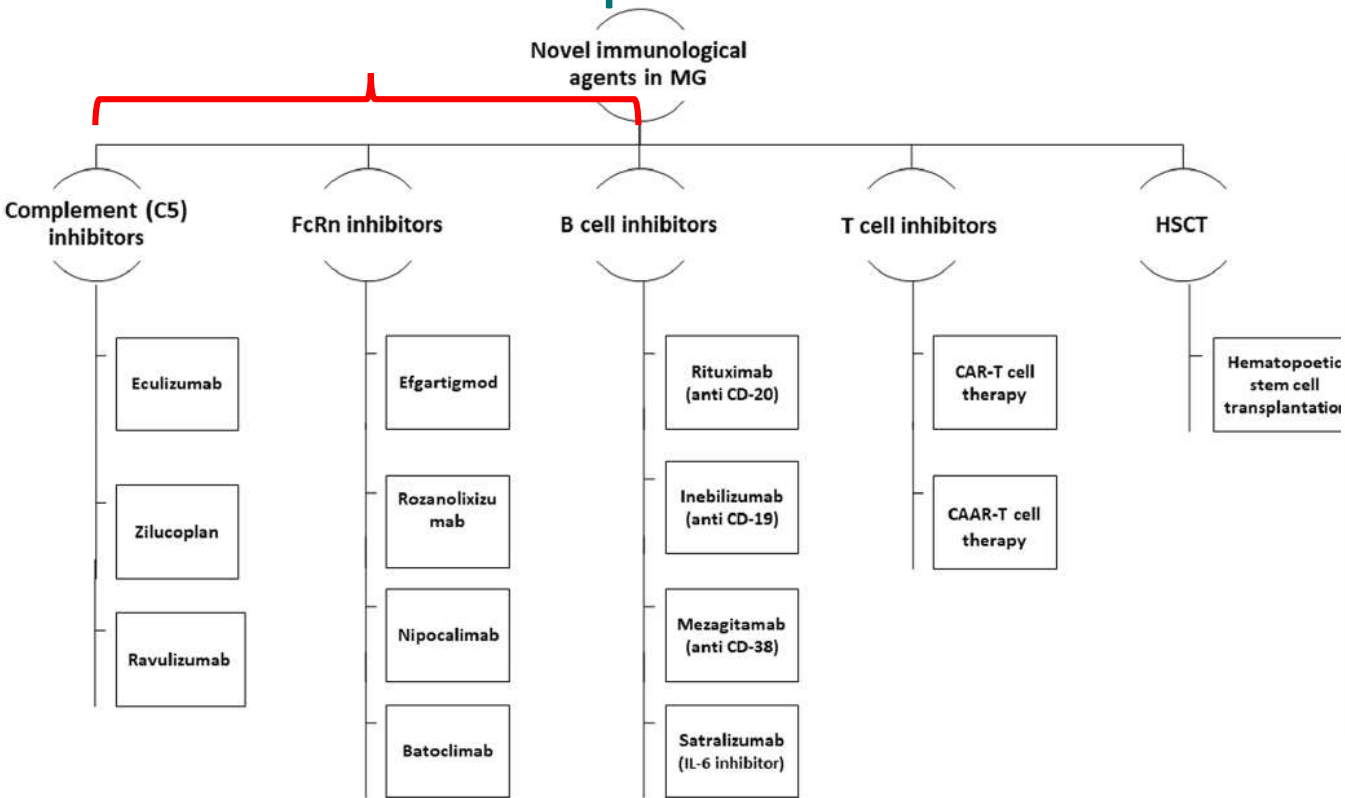
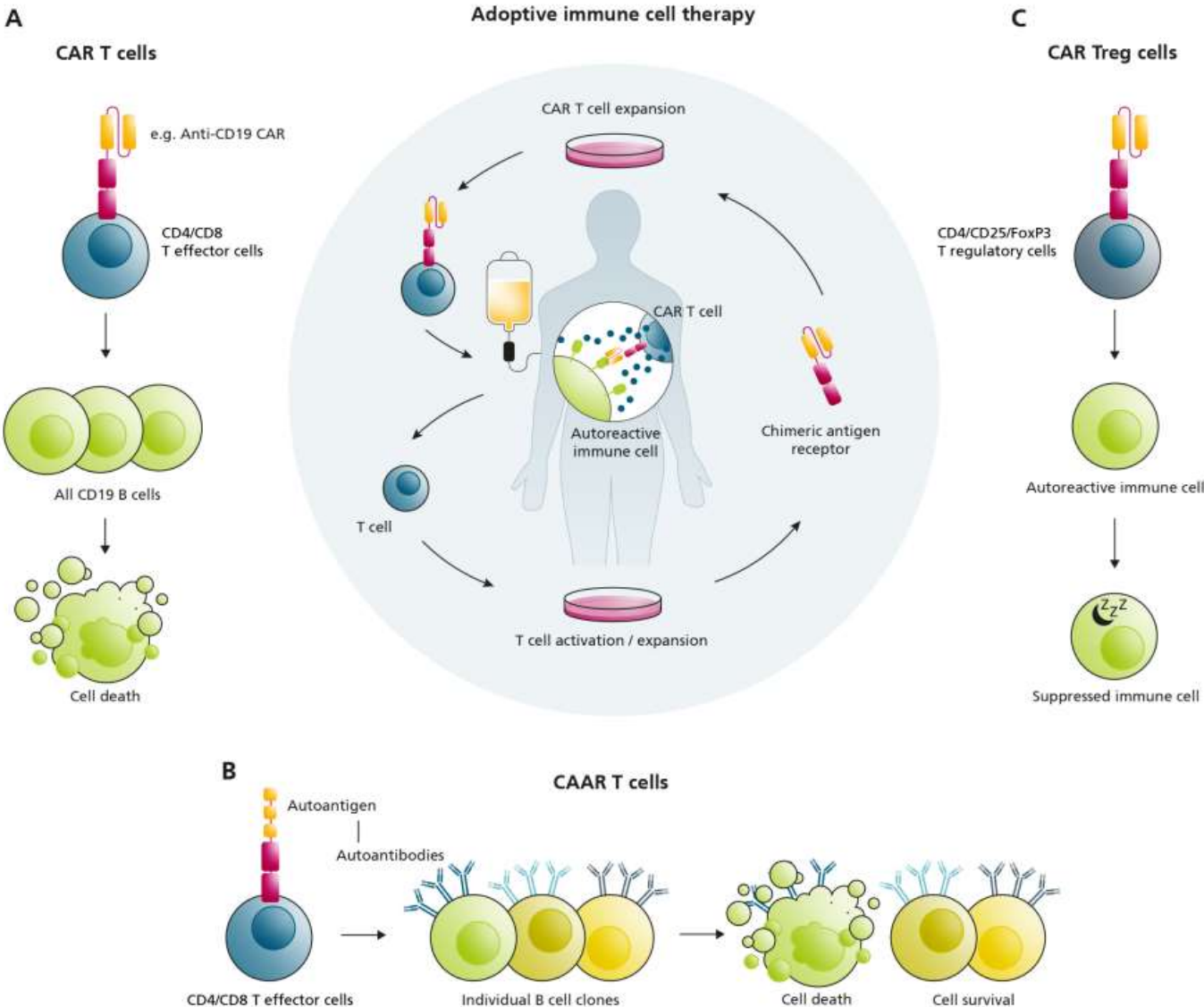


Fig. 1 Novel immunological agents in myasthenia gravis (MG). CAAR-T chimeric auto-antibody receptor T cells, CAR-T chimeric antigen receptor T cells, FcRN neonatal Fc receptor, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, IL interleukin

CAR-T-Zell-Therapie



Prinzip:

Entnahme eigener T-Zellen und externer Umbau zu Chimären Antigen Rezeptor (CAR) –T-Zellen. Diese erkennen Oberflächen-Bestandteile von B-Zellen (Anti-CD19) und führen zur Apoptose.

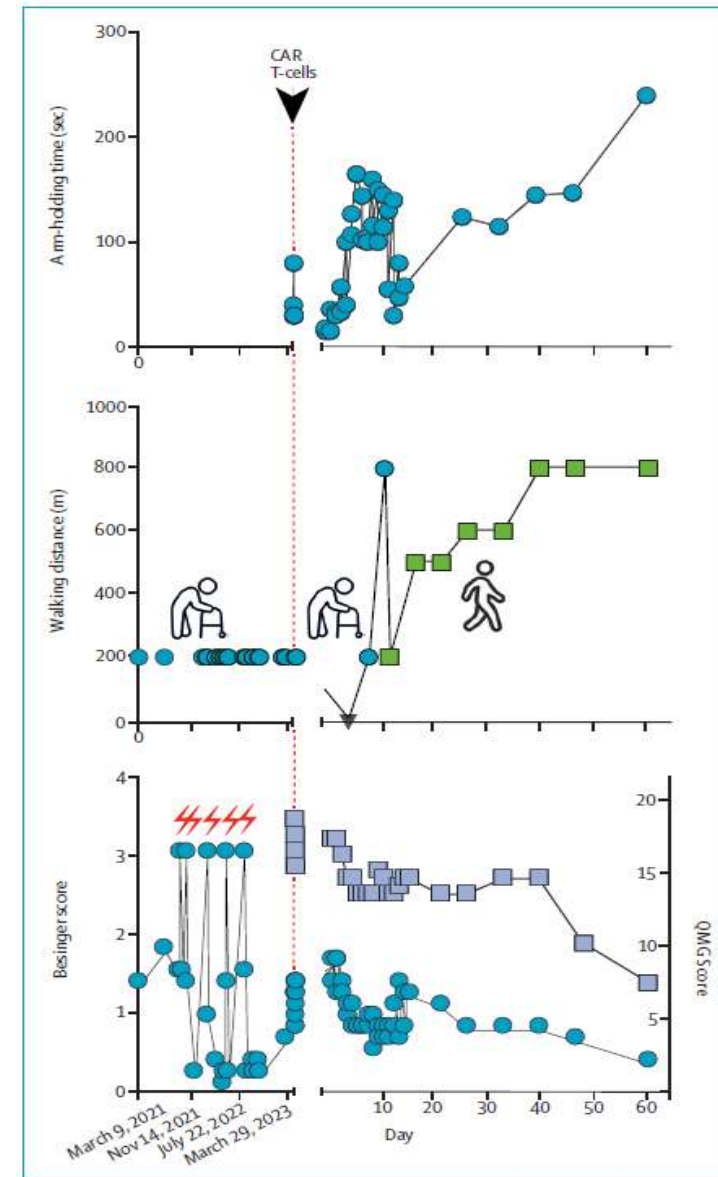
Danach Wiederauftreten von B-Zellen, aber ohne dass diese pathogene Auto-Ak produzieren.

CAR-T-Zell-Therapie bei MG



DNA-basiertes Standardverfahren (analog Lymphomtherapie) mit anti-CD19 CAR-T-Zellen und vorheriger Lymphodepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid

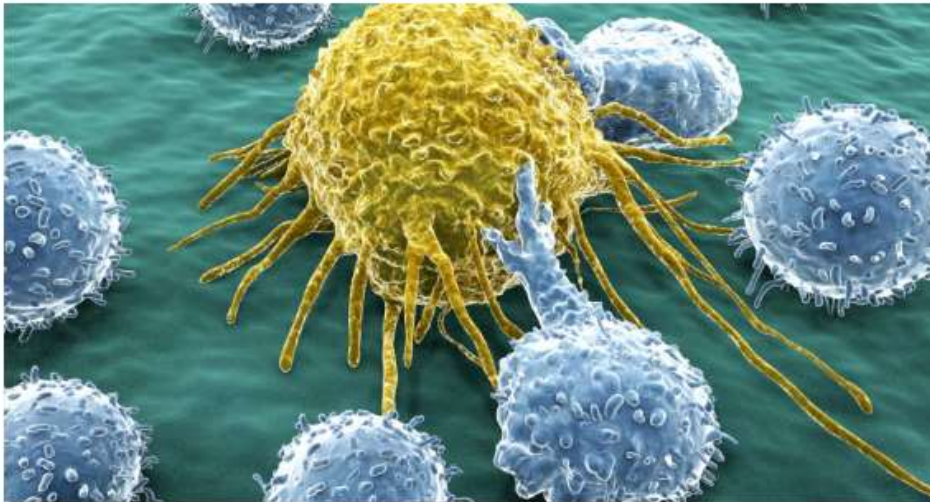
05/2023 in einem individuellen Heilversuch bei einer Patientin in Magdeburg erfolgreich eingesetzt (Haghikia et al. 2023).



CAR-T-Zell-Therapie, aber...

Sicherheit von CAR-T-Zell-Therapie wird überprüft

Montag, 29. Januar 2024



/Juan Gaertner stock.adobe.com

Langen/Amsterdam – Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) will zusammen mit anderen Akteuren der European Medicines Agency (EMA) die Sicherheit von Arzneimitteln für CAR-T-Therapien überprüfen.

Hintergrund ist, dass die EMA im Rahmen der regulären Überwachung nach der Zulassung einige Verdachtsfallberichte über T-Zell-Lymphome nach einer CAR-T-Zell-Therapie erhalten hat, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehen. **Stand 09/2024: USA: 27.000 CAR-T-Zell-Therapien, 22 Pat. mit T-Zell-Lymphomen. Bei 3 Pat. CAR-Konstrukt in Tumorzellen**

Bei der Bewertung im Rahmen eines Signalbewertungsverfahrens geht es um eine sekundäre Malignität. Diese liegt vor, wenn ein Patient, der an Krebs leidet, einen zweiten Krebs entwickelt, der sich vom ersten Krebs unterscheidet. Bei allen sechs CAR-T-Zellprodukten galten sekundäre Malignome zum Zeitpunkt ihrer Zulassung als wichtiges potenzielles Risiko und wurden in die Risikomanagementpläne aufgenommen.

„An dieser Stelle ist zu betonen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Anbetracht des Therapieerfolgs bei den schweren Grunderkrankungen der betroffenen Patientinnen und Patienten zurzeit als weiterhin positiv angesehen wird“, hieß es aus dem PEI. Die Anzahl an gemeldeten Fällen von sekundärer Malignität sei gering, sie erforderten aber eine genauere Untersuchung und Bewertung, betonte das Institut.

Das PEI bittet Ärztinnen und Ärzte, die die Anwendung von CAR-T-Zell-Therapien begleiten, alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden.

© hil/aerzteblatt.de



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Prof. Dr. Peter P. Urban
Neurologie, Asklepios Klinik Barmbek
Tel.: 040-1818823841
p.urban@asklepios.com





Myasthene Exazerbation / Myasthene Krise

Myasthene Exazerbation: Definition



„Myasthene Exazerbation“: durch GBA-Beschluss ist Kostenübernahme von IVIG gedeckt.

Kriterien für eine ‚myasthene Exazerbation‘:

- 1) Zeitliches Kriterium:** Progrediente Verschlechterung des myasthenen Syndroms in den vorangegangenen Tagen, längstens 30 Tage.
- 2) Subjektives Kriterium:** Es findet sich eine alltagsrelevante Einschränkung bulbo-pharyngealer Funktionen, der Kopfhaltmuskulatur oder der Extremitätenkraft oder beginnende Atemschwäche mit reduziertem Hustenstoß.
- 3) Objektives Kriterium:** Der QMG beträgt mindestens acht Punkte, wobei hiervon sich nicht mehr als fünf Punkte aus den okulären Befunden ergeben. Der QMG bezieht sich auf den klinischen Zustand ohne einen Effekt von AChE-I.

Eine Exazerbation ist dann anzunehmen, wenn alle drei Kriterien erfüllt sind.

Myasthene Krise: Definition



Innerhalb weniger Tage, selten auch binnen Stunden, zunehmende Paresen bulbär innervierter Muskeln oder der Atemmuskulatur.

Atmung, Schluckakt oder Sprechfähigkeit werden so stark eingeschränkt, dass es einer unterstützten Ernährung, einer Intervention zum Offenhalten der Atemwege oder der künstlichen Beatmung bedarf.





Myasthene Krise: Red Flags

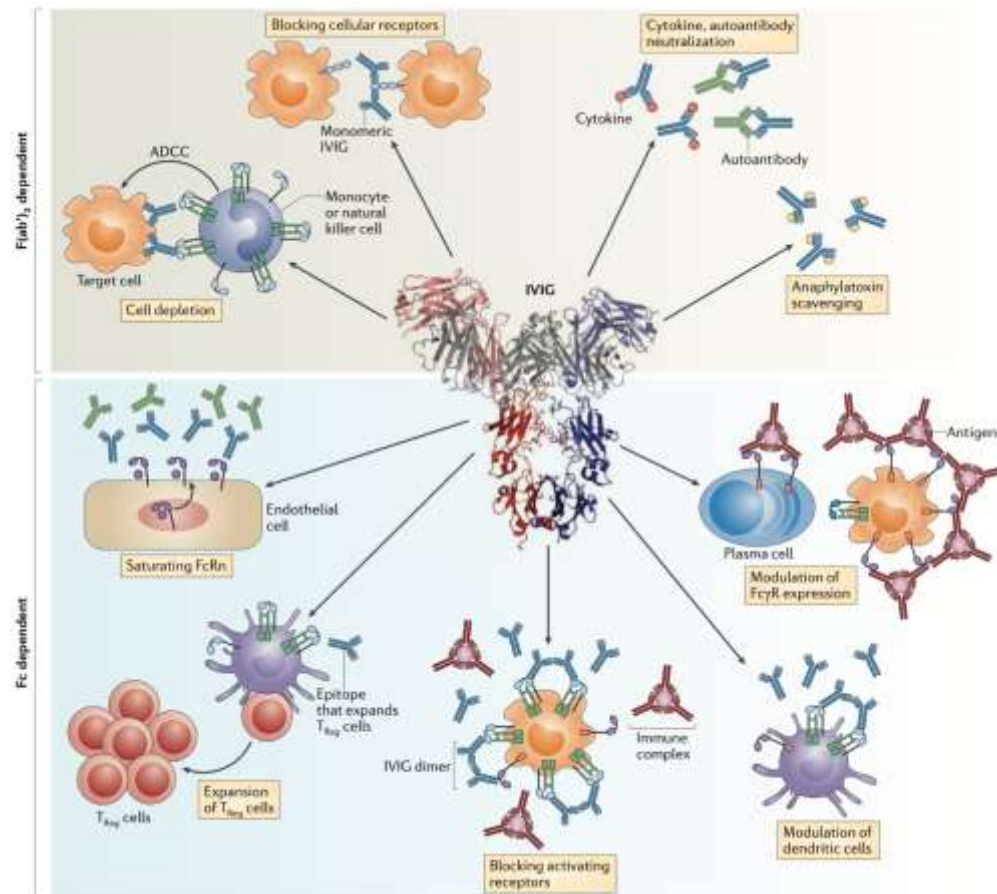
- Rasche Verschlechterung bulbärer Symptome
 - Dysarthrie (mit offenem Naseln, ‚inverser Aspiration‘ durch Gaumensegelparese)
 - Dysphagie (Husten oder Räuspern nach Schlucken)
 - Kaumuskelparese (u.U. ‚dropped chin‘)
 - Paresen der Gesichtsmuskulatur
 - Parese der Nackenmuskulatur (u.U. ‚dropped head‘)
- Insuffizienter Hustenstoß
- Tachypnoe
- Einsatz der Atemhilfsmuskulatur
- Vitalkapazität < 20ml/kg Körpergewicht

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

Indikation für Intensivstation großzügig stellen!

- Bei infektgetriggelter myasthener Krise: Antibiose (v.a. Cephalosporine der 3. Generation)
- AChE-I: Neostigmin i.v.: Bolus: Neostigmin: 0,5 mg, dann weiter mit Neostigmin-Perfusor: 0,15-0,3mg/Stunde. Bei Beatmung: Beendigung Cholinesterase-I-Therapie wegen Bronchialsekretion. Wiederaufnahme beim weaning
- Immunglobuline (IVIg): 0,4 g/kgKG/d über 5 Tage (z.T. verzögerter Effekt)
- Plasmapherese / Immunadsorption (nicht bei Sepsis): 5x jeden 2. Tag, v.a. bei Patienten, die ohnehin intensivpflichtig sind (> 5 PEs haben keinen Zusatznutzen; Hansen J Clin Neuromusc Dis 2023)
- Kortison in mittlerer Dosierung (100 mg/d Methylprednisolon über 5 Tage i.v., langsam reduzieren, wenn klinisch stabil. Auf eine einschleichende Gabe kann verzichtet werden, wenn der Patient bereits intubiert und beatmet ist (ansonsten cave ‚Cortison-dip‘, Beginn mit 5-10 mg/d)
- Beginn immunsuppressive Therapie bzw. kritische Überprüfung bzgl. Adhärenz, Umstellung
- Bei weaning-Versagen: Therapieeskalation mit.....

- **IVIg:** 0,4g/kg Körpergewicht an fünf aufeinander folgenden Tagen oder 1g/kg, aufgeteilt auf 2(-3) Tage.



F(ab²)-abhängige Wirkung

- Blockade von Rezeptoren
- Neutralisation pro-inflammatorischer Zytokine
- Depletion von Immunzellen

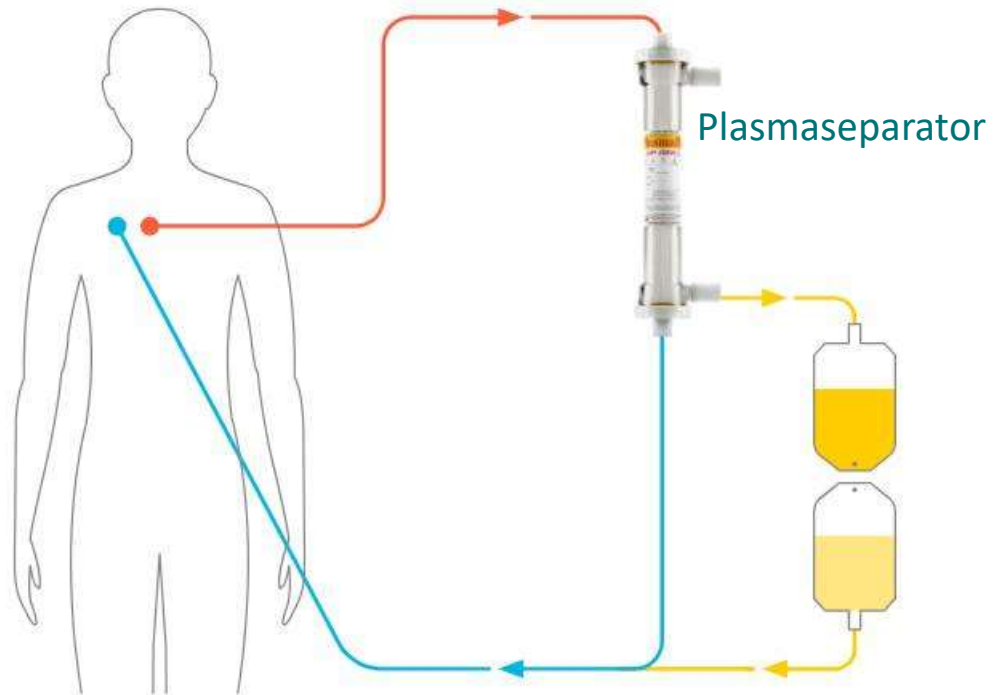
Fc abhängige Wirkung

- Blockade von Fc-Rn Rezeptoren
- Modulation der Synthese von Fc Rezeptoren
- Expansion regulatorischer T-Zellen

Plasmapherese - Immunadsorption

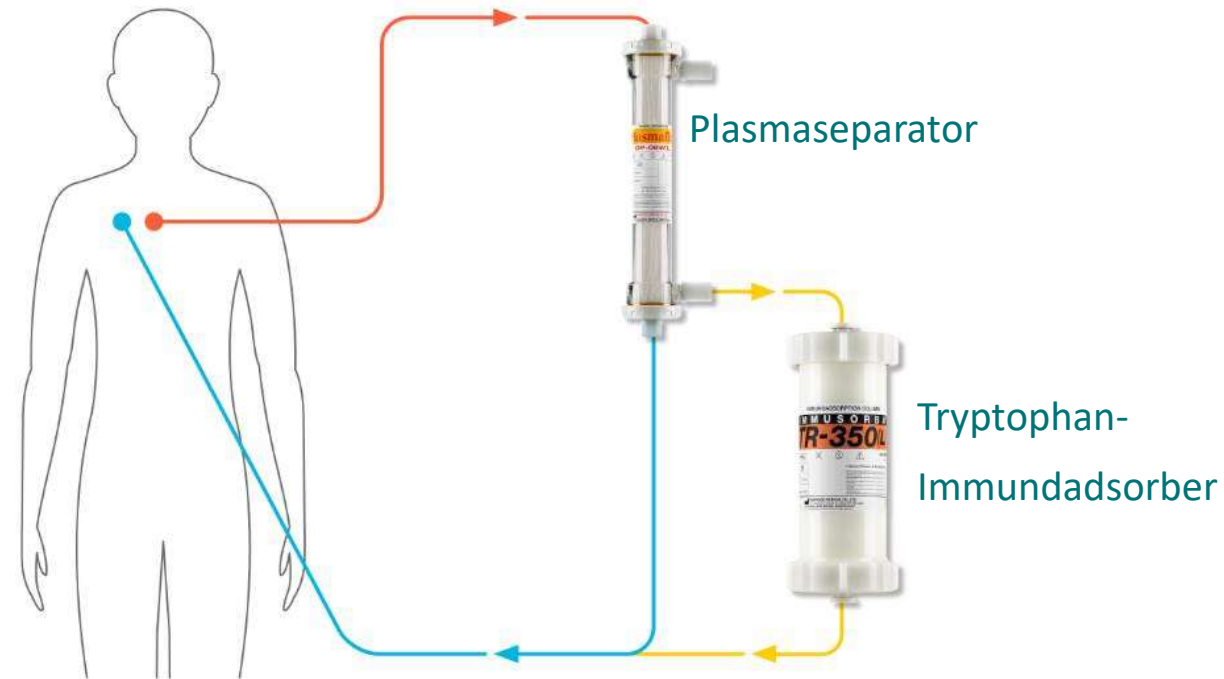


Plasmapherese (PE)



PE: Abtrennung von Blutzellen und Plasma. Plasma wird verworfen und durch Albumin-Lsg. oder FFP ersetzt.

Immunadsorption (IA)



IA: Abtrennung von Blutzellen und Plasma. Auto-Ak im Plasma werden durch Immunadsorber zurückgehalten. Gereinigtes Plasma geht zurück in Patienten.

Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis



D. Barth, MD
M. Nabavi Nouri, MD
E. Ng, MD
P. Nwe, MD
V. Bril, MD

ABSTRACT

Objective: Both IV immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX) are immunomodulatory treatments used to treat patients with myasthenia gravis (MG), but the choice of which treatment to administer to patients is limited due to lack of evidence from adequately powered, masked, randomized, standardized trials.

Methods: We randomized 84 patients with moderate to severe MG defined as a Quantitative Myasthenia Gravis Score for disease severity (QMGS) of >10.5 and worsening weakness to IVIg (Gamunex[®], Talecris Biotherapeutics) 1 g/kg/day for 2 consecutive days or PLEX (Caridian Spectra) 1.0 plasma volume exchanges for 5 exchanges. The patients were evaluated at day 14 after treatment for the primary efficacy parameter of change in QMGS and secondary clinical and electrophysiologic parameters and were followed for a total of 60 days.

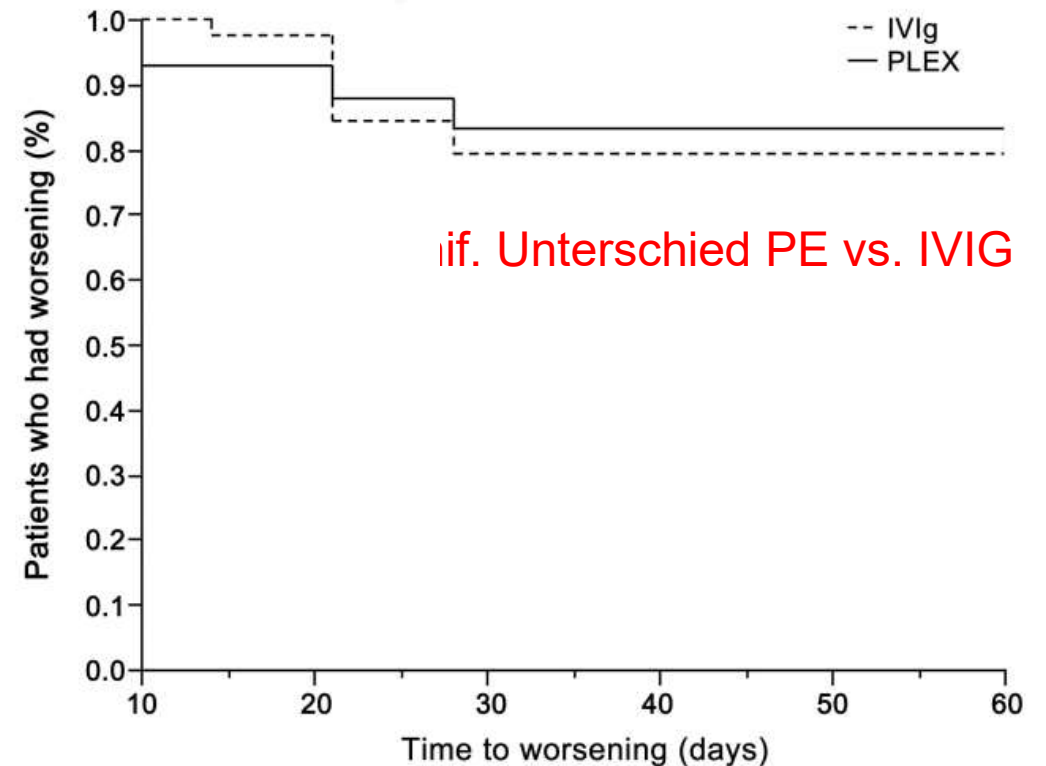
Results: Both IVIg and PLEX reduced the QMGS, and IVIg was comparable to PLEX in efficacy. The dropout rate was the same for both treatment arms and both treatments were well-tolerated. The presence of acetylcholine receptor antibodies and greater baseline disease severity predicted a better response to therapy. The postintervention status revealed that the same proportion of patients improved with treatment: 69% on IVIg and 65% on PLEX. The duration of improvement was similar with both treatments.

Conclusions: IVIg has comparable efficacy to PLEX in the treatment of patients with moderate to severe MG. Both treatments are well-tolerated, and the duration of effect is comparable. Either treatment may be offered to patients depending on availability of resources.

Classification of evidence: This study provides Class I evidence that IVIg and PLEX have comparable efficacy and are equally tolerated in adult patients with moderate to severe MG within 2 weeks of treatment. *Neurology*[®] 2011;76:2017-2023

Address correspondence and reprint requests to Dr. Vera Bril, 5EC-309, Toronto General Hospital, 200 Elizabeth St., Toronto, ON, Canada, M5G 2C4
vera.bril@utoronto.ca

Figure 2 Duration of treatment effect with IV immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX) in patients with myasthenia gravis (MG)

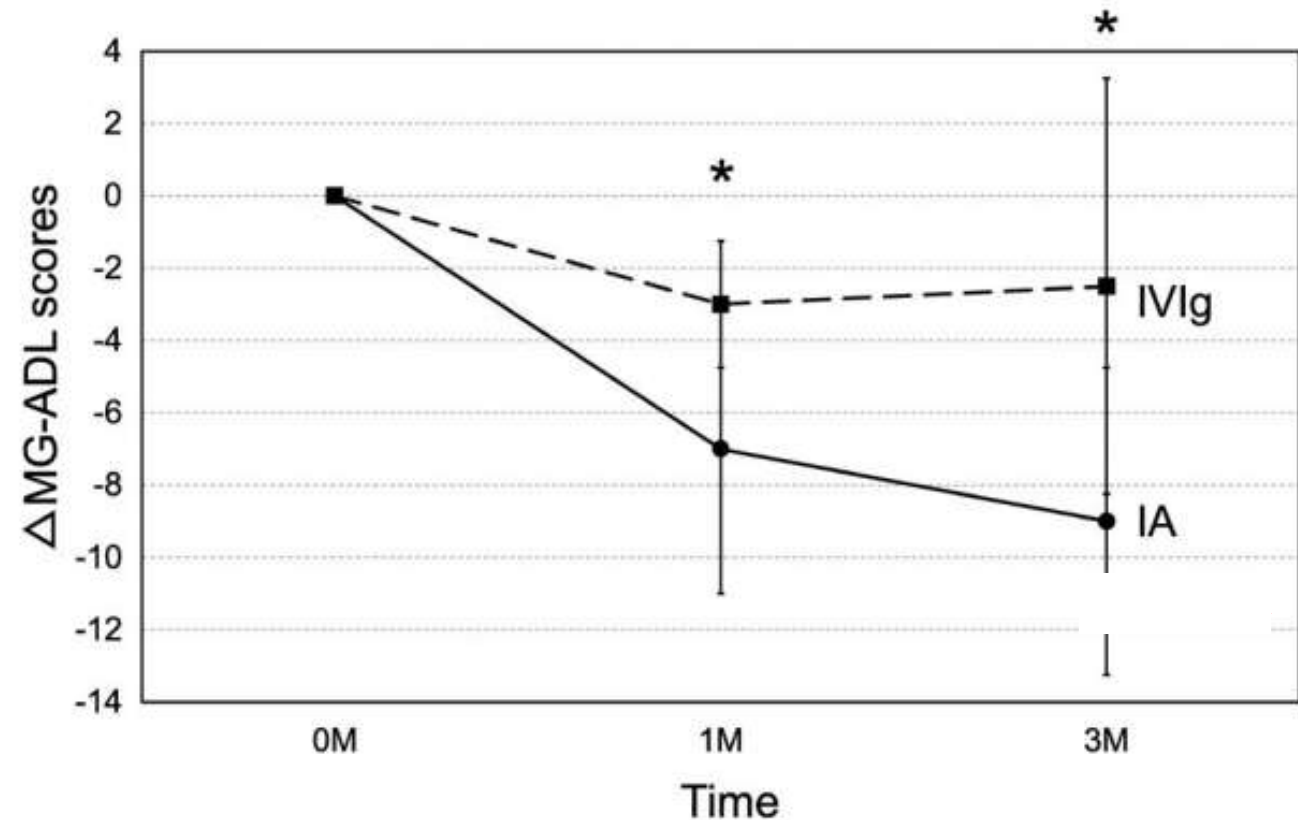


Prospektive, randomisierte, einfach verblindete Studie (N = 84 Pat.)

Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis

Retrospektive Analyse

		IA group (n = 9)	IVIg group (n = 10)	P value (IA vs. IVIg)
Baseline	Median MG-ADL score (range)	11 (6-16)	8 (4-16)	0.51
	Median MGFA class (range)	3 (3-4)	3 (2-4)	0.46
1 mo	Median MG-ADL score (range)	4 (0-7)	5.5 (3-13)	0.032*
	Median Δ MG-ADL score (range)	-7 (-14-0)	-3 (-8-1)	0.035*
	Median MGFA class (range)	2 (0-3)	2.5 (2-4)	0.11
	Median MG-ADL score (range)	2 (0-4)	5 (0-13)	0.017*
3 mo	Median Δ MG-ADL score (range)	-9 (-14--2)	-2.5 (-10-2)	0.016*
	Median MGFA class (range)	1 (0-2)	2 (0-3)	0.013*



Plasmapheresse vs Immunadsorption



Outcome	n	mean	SD	p value
Score at discharge				
PE	18	3.0	2.4	0.028*
PE and IA	29	1.6	2.1	
IA	24	1.8	1.8	Not significant
Number of apheresis sessions				
PE	19	4.6	2.1	0.4
PE and IA	29	4.9	1.96	
IA	24	4.8	1.9	Not significant
Days on apheresis				
PE	19	10.4	6.3	0.83
PE and IA	29	9.9	5.1	
IA	24	11.3	7.1	Not significant
Length of hospital stay				
PE	19	30.7	21.7	0.048*
PE and IA	29	20.0	10.2	
IA	24	22.3	10.6	Not significant

Myasthenia gravis (MG) score at discharge was significantly better and length of hospital stay (LOS) was significantly shorter in the group that received IA and PE as compared to the group which was treated by PE only. There were no significant differences with regard to the outcome parameters in the IA group and the groups that were treated with IA and PE or with PE only (Mann-Whitney test). IA alone was not superior to PE alone and not significantly less effective than the combination of PE and IA.

IA, immunoadsorption; MG, myasthenia gravis; PE, plasma exchange; SD, standard deviation.

Retrospektive Analyse

Randomisierte, unverblindete, monozentrische Studie

TABLE 3. *Clinical effect before and after treatment*

	DFPP group (N = 15)	IA group (N = 10)	IVIg group (N = 15)
QMG score			
Before	19.4 ± 2.2	16.3 ± 2.0	16.5 ± 1.1
After	10.9 ± 3.1*	8.9 ± 0.7*	12.5 ± 1.0*
Descent range	60.8 ± 3.5%**	42.4 ± 4.2%**	23.8 ± 3.7%
Remission time (days)	6.70 ± 0.34**	5.38 ± 0.42**	8.40 ± 1.54
Clinical efficacy rate (14 th day)	12/15**	7/10**	6/15
Number of respiratory supports	2 (13%)*	1 (10%)*	6 (40%)
Duration of hospital stay (days)	12.80 ± 0.28***	13.50 ± 0.50***	16.00 ± 0.50

* $P < 0.05$, compared with pre-treatment; ** $P < 0.01$, compared with the IVIg group; *** $P < 0.05$, compared with the IVIg group. DFPP, double-filtration plasmapheresis; IA, immunoadsorption; IVIg, intravenous immunoglobulin; QMG, quantitative myasthenia gravis score.

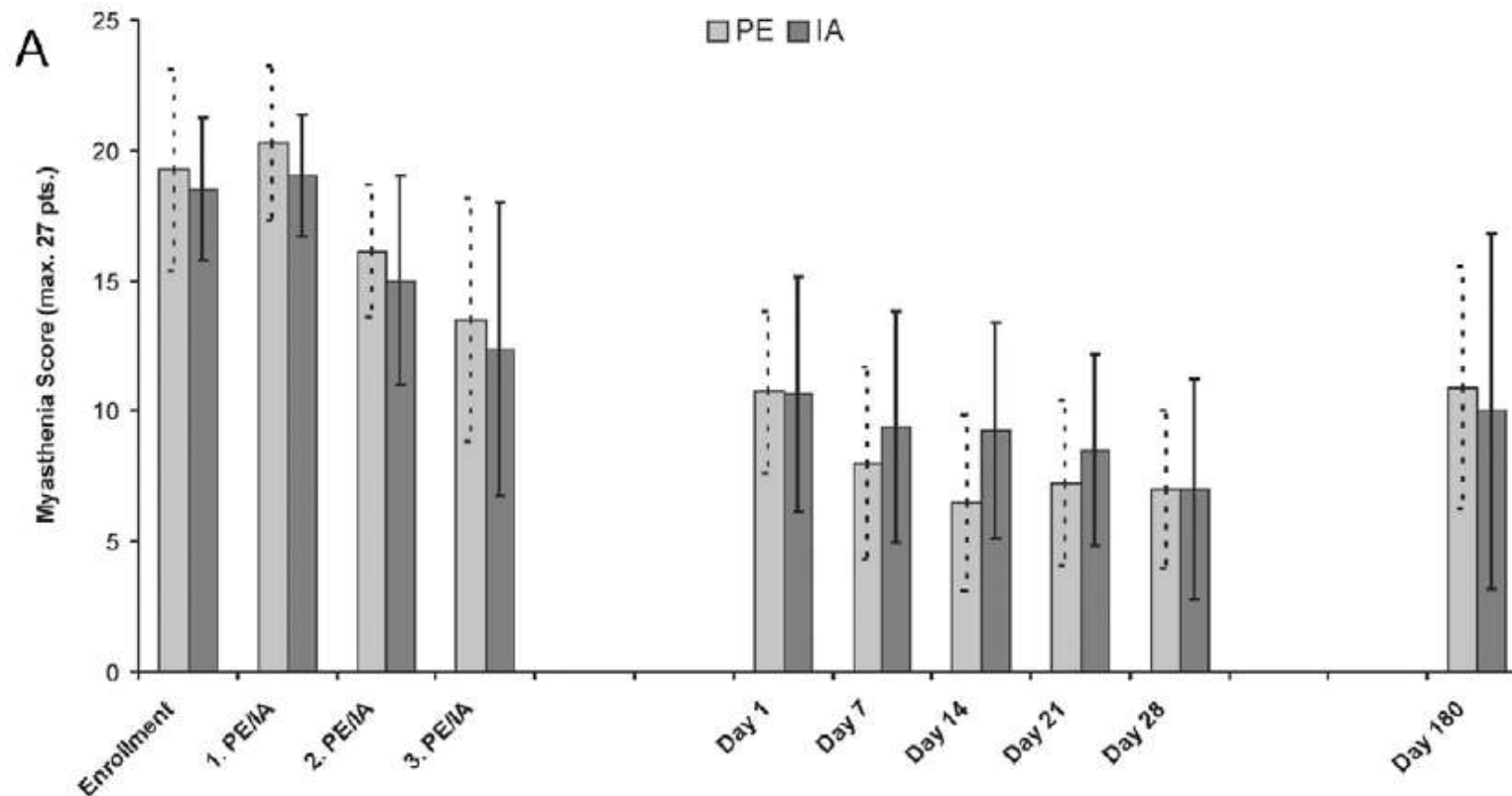
Plasmapherese vs Immunadsorption



Randomisierte, unverblindete, monozentrische Studie

Anzahl Patienten: PE: N=10; IA: N=9

Anzahl Behandlungen: PE: 3,5; IA:3,4



Keine signifikanten Unterschiede zwischen PE und IA

„Exazerbation eines myasthenen Syndroms“



Der Begriff „Exazerbation eines myasthenen Syndroms“ hat durch den Beschluss des GBA, dass die Gabe von IVIG bei Exazerbation indiziert und die Kostenübernahme gedeckt ist, praktische Bedeutung.

Kriterien für eine ‚myasthene Exazerbation‘:

- **Zeitliches Kriterium:** Progrediente Verschlechterung des myasthenen Syndroms in den vorangegangenen Tagen, längstens 30 Tage.
- **Subjektives Kriterium:** Es findet sich eine alltagsrelevante Einschränkung bulbo-pharyngealer Funktionen, der Kopfhaltmuskulatur oder der Extremitätenkraft oder beginnende Atemschwäche mit reduziertem Hustenstoß.
- **Objektives Kriterium:** Der QMG beträgt mindestens acht Punkte, wobei hiervon sich nicht mehr als fünf Punkte aus den okulären Befunden ergeben. Der QMG bezieht sich auf den klinischen Zustand ohne einen Effekt von AChE-I.

Eine Exazerbation ist dann anzunehmen, wenn alle drei Kriterien erfüllt sind.



Definition

Innerhalb weniger Tage, selten auch binnen Stunden, zunehmende Paresen bulbär innervierter Muskeln oder der Atemmuskulatur.

Atmung, Schluckakt oder Sprechfähigkeit werden so stark eingeschränkt, dass es einer unterstützten Ernährung, einer Intervention zum Offenhalten der Atemwege oder der künstlichen Beatmung bedarf.

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



- **IVIG (1. Wahl):** 0,4g/kg Körpergewicht an fünf aufeinander folgenden Tagen oder 1g/kg, aufgeteilt auf 2(-3) Tage.
- **Kortison:** bei instabiler klinischer Situation: einschleichender Beginn, um einen Kortison-“Dip“ zu vermeiden. Der verzögerte Wirkeintritt wird durch die IVIG Gabe klinisch irrelevant, so dass diese beiden Therapien als komplementär anzusehen sind.

Die Exazerbation sollte Anlass sein, eine immunsuppressive Therapie zu beginnen oder eine bestehende Therapie kritisch zu prüfen, auch im Hinblick auf die Adhärenz.

Indikation für Intensivstation großzügig stellen!

- Bei infektgetriggelter myasthener Krise: Antibiose (v.a. Cephalosporine der 3. Generation)
- AChE-I: Neostigmin i.v.: Bolus: Neostigmin: 0,5 mg, dann weiter mit Neostigmin-Perfusor: 0,15-0,3mg/Stunde. Bei Beatmung: Beendigung Cholinesterase-I-Therapie wegen Bronchialsekretion und Wiederaufnahme beim weaning
- Plasmapherese / Immunadsorption (1. Wahl, nicht bei Sepsis): 5x jeden 2. Tag, v.a. bei Patienten, die ohnehin intensivpflichtig sind (> 5 PEs haben keinen Zusatznutzen; Hansen J Clin Neuromusc Dis 2023)
- Immunglobuline (IVIg): 0,4 g/kgKG/d über 5 Tage (z.T. verzögerter Effekt)
- Cortison in mittlerer Dosierung (100 mg/d Methylprednisolon über 5 Tage i.v., langsam reduzieren, wenn klinisch stabil. Auf eine einschleichende Gabe kann verzichtet werden, wenn der Patient bereits intubiert und beatmet ist (ansonsten cave ‚Cortison-dip‘)
- Bei weaning-Versagen: Therapieeskalation mit Eculizumab/Ravulizumab (AChR-Ak+), Efgartigimod (AChR-Ak+), oder Rituximab (MuSK-Ak+)

Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis



D. Barth, MD
M. Nabavi Nouri, MD
E. Ng, MD
P. Nwe, MD
V. Bril, MD

ABSTRACT

Objective: Both IV immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX) are immunomodulatory treatments used to treat patients with myasthenia gravis (MG), but the choice of which treatment to administer to patients is limited due to lack of evidence from adequately powered, masked, randomized, standardized trials.

Methods: We randomized 84 patients with moderate to severe MG defined as a Quantitative Myasthenia Gravis Score for disease severity (QMGS) of >10.5 and worsening weakness to IVIg (Gamunex[®], Talecris Biotherapeutics) 1 g/kg/day for 2 consecutive days or PLEX (Caridian Spectra) 1.0 plasma volume exchanges for 5 exchanges. The patients were evaluated at day 14 after treatment for the primary efficacy parameter of change in QMGS and secondary clinical and electrophysiologic parameters and were followed for a total of 60 days.

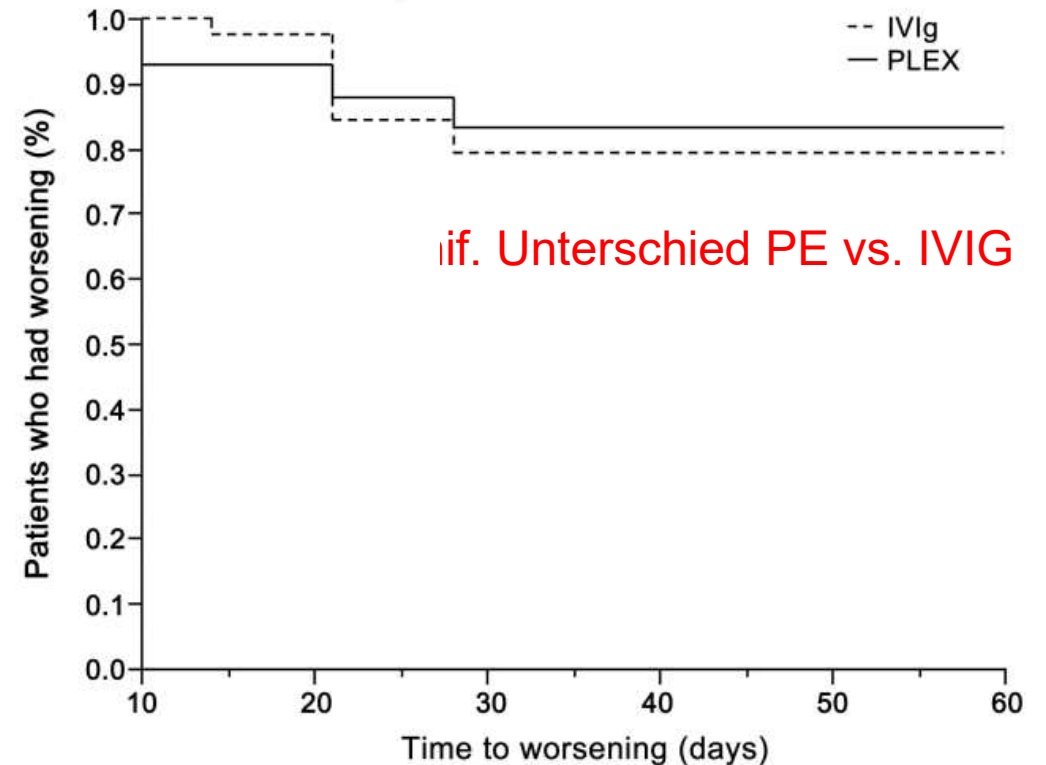
Results: Both IVIg and PLEX reduced the QMGS, and IVIg was comparable to PLEX in efficacy. The dropout rate was the same for both treatment arms and both treatments were well-tolerated. The presence of acetylcholine receptor antibodies and greater baseline disease severity predicted a better response to therapy. The postintervention status revealed that the same proportion of patients improved with treatment: 69% on IVIg and 65% on PLEX. The duration of improvement was similar with both treatments.

Conclusions: IVIg has comparable efficacy to PLEX in the treatment of patients with moderate to severe MG. Both treatments are well-tolerated, and the duration of effect is comparable. Either treatment may be offered to patients depending on availability of resources.

Classification of evidence: This study provides Class I evidence that IVIg and PLEX have comparable efficacy and are equally tolerated in adult patients with moderate to severe MG within 2 weeks of treatment. *Neurology*[®] 2011;76:2017-2023

Address correspondence and reprint requests to Dr. Vera Bril, 5EC-309, Toronto General Hospital, 200 Elizabeth St., Toronto, ON, Canada, M5G 2C4
vera.bril@utoronto.ca

Figure 2 Duration of treatment effect with IV immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX) in patients with myasthenia gravis (MG)

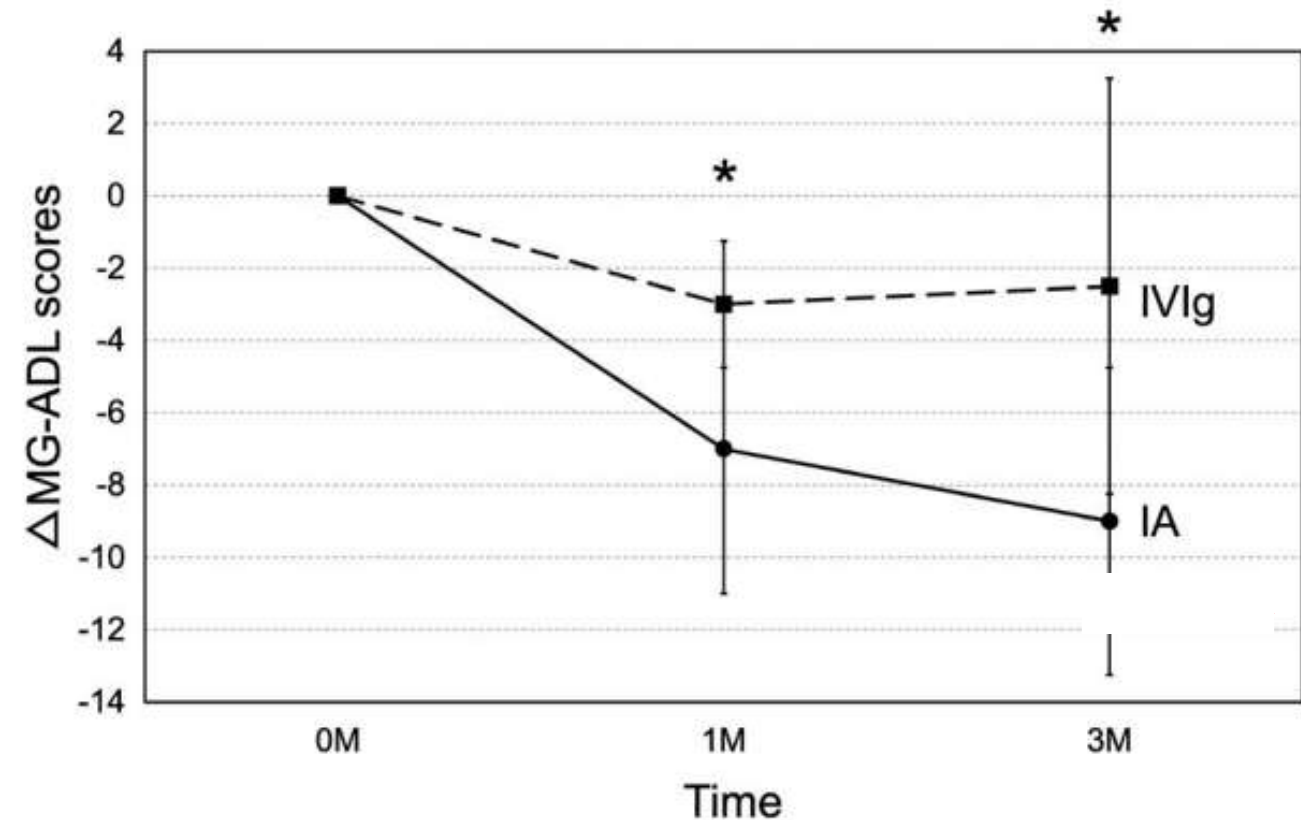


Prospektive, randomisierte, einfach verblindete Studie (N = 84 Pat.)

Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis

Retrospektive Analyse

		IA group (n = 9)	IVIg group (n = 10)	P value (IA vs. IVIg)
Baseline	Median MG-ADL score (range)	11 (6-16)	8 (4-16)	0.51
	Median MGFA class (range)	3 (3-4)	3 (2-4)	0.46
1 mo	Median MG-ADL score (range)	4 (0-7)	5.5 (3-13)	0.032*
	Median Δ MG-ADL score (range)	-7 (-14-0)	-3 (-8-1)	0.035*
	Median MGFA class (range)	2 (0-3)	2.5 (2-4)	0.11
	Median MG-ADL score (range)	2 (0-4)	5 (0-13)	0.017*
3 mo	Median Δ MG-ADL score (range)	-9 (-14--2)	-2.5 (-10-2)	0.016*
	Median MGFA class (range)	1 (0-2)	2 (0-3)	0.013*



Plasmapheresse vs Immunadsorption



Outcome	n	mean	SD	p value
Score at discharge				
PE	18	3.0	2.4	0.028*
PE and IA	29	1.6	2.1	
IA	24	1.8	1.8	Not significant
Number of apheresis sessions				
PE	19	4.6	2.1	0.4
PE and IA	29	4.9	1.96	
IA	24	4.8	1.9	Not significant
Days on apheresis				
PE	19	10.4	6.3	0.83
PE and IA	29	9.9	5.1	
IA	24	11.3	7.1	Not significant
Length of hospital stay				
PE	19	30.7	21.7	0.048*
PE and IA	29	20.0	10.2	
IA	24	22.3	10.6	Not significant

Myasthenia gravis (MG) score at discharge was significantly better and length of hospital stay (LOS) was significantly shorter in the group that received IA and PE as compared to the group which was treated by PE only. There were no significant differences with regard to the outcome parameters in the IA group and the groups that were treated with IA and PE or with PE only (Mann–Whitney test). IA alone was not superior to PE alone and not significantly less effective than the combination of PE and IA.

IA, immunoadsorption; MG, myasthenia gravis; PE, plasma exchange; SD, standard deviation.

Retrospektive Analyse

Randomisierte, unverblindete, monozentrische Studie

TABLE 3. *Clinical effect before and after treatment*

	DFPP group (N = 15)	IA group (N = 10)	IVIg group (N = 15)
QMG score			
Before	19.4 ± 2.2	16.3 ± 2.0	16.5 ± 1.1
After	10.9 ± 3.1*	8.9 ± 0.7*	12.5 ± 1.0*
Descent range	60.8 ± 3.5%**	42.4 ± 4.2%**	23.8 ± 3.7%
Remission time (days)	6.70 ± 0.34**	5.38 ± 0.42**	8.40 ± 1.54
Clinical efficacy rate (14 th day)	12/15**	7/10**	6/15
Number of respiratory supports	2 (13%)*	1 (10%)*	6 (40%)
Duration of hospital stay (days)	12.80 ± 0.28***	13.50 ± 0.50***	16.00 ± 0.50

* $P < 0.05$, compared with pre-treatment; ** $P < 0.01$, compared with the IVIg group; *** $P < 0.05$, compared with the IVIg group. DFPP, double-filtration plasmapheresis; IA, immunoadsorption; IVIg, intravenous immunoglobulin; QMG, quantitative myasthenia gravis score.

Eculizumab/Ravulizumab: Rescue-Therapie bei refraktärer myasthener Krise (nur Ach-Rec Ak positive MG)

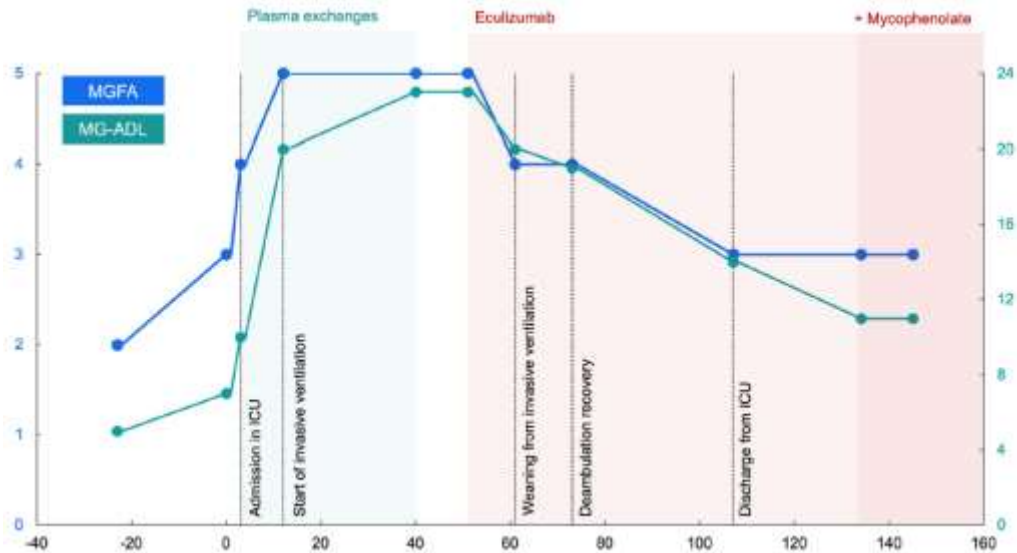


Journal of Neurology (2022) 269:6152–6154
<https://doi.org/10.1007/s00415-022-11222-8>

LETTER TO THE EDITORS

Eculizumab as a fast-acting rescue therapy in a refractory myasthenic crisis: a case report

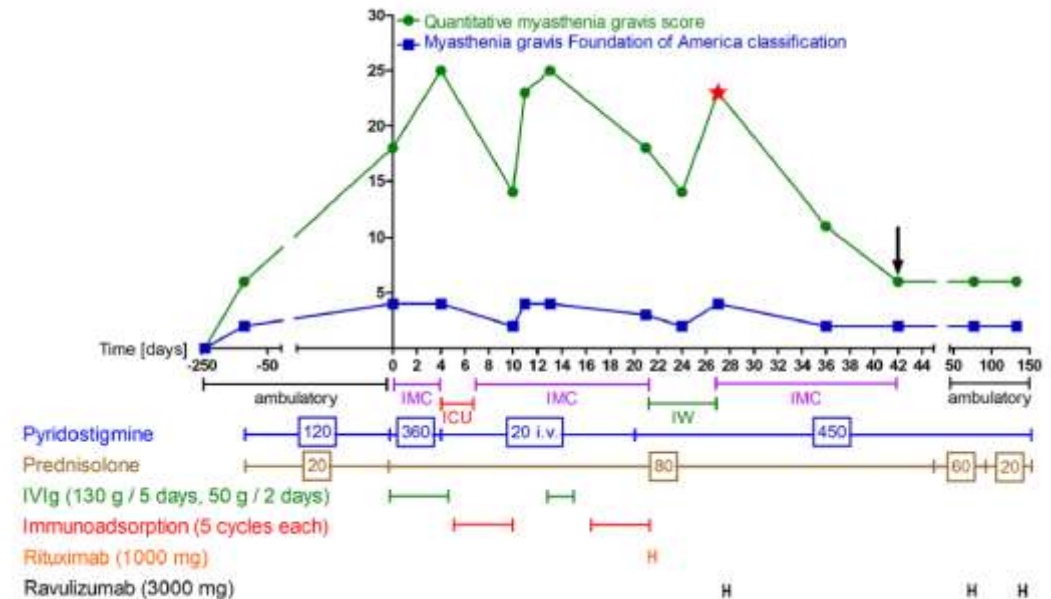
Camilla M. M. Strano^{1,2} · Benedetta Sorrenti^{1,2} · Luca Bosco^{1,2} · Yuri M. Falzone¹ · Raffaella Fazio¹ · Massimo Filippi^{1,2,3,4,5}



> J Neurol. 2024 Feb 23. doi: 10.1007/s00415-024-12234-2. Online ahead of print.

Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report

Franz Felix Konen¹, Konstantin Fritz Jendretzky¹, Dominica Ratuszny¹, Ramona Schuppner¹, Kurt-Wolfram Sühs¹, Marc Pawlitzki², Tobias Ruck², Sven G Meuth², Thomas Skripuletz³



Wichtig: Meningococcen-Prophylaxe: gleichzeitig Antibiose (Cephalosporine oder 3 d Azithromycin und simultane Impfung gegen Serogruppen A,C,Y,W135, B)

Efgartigimod: Rescue-Therapie bei refraktärer myasthener Krise



frontiers | Frontiers in Neurology

TYPE Case Report
PUBLISHED 22 January 2024
DOI 10.3389/fneur.2024.1321058

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY

German Moris,
SESPA, Spain

REVIEWED BY

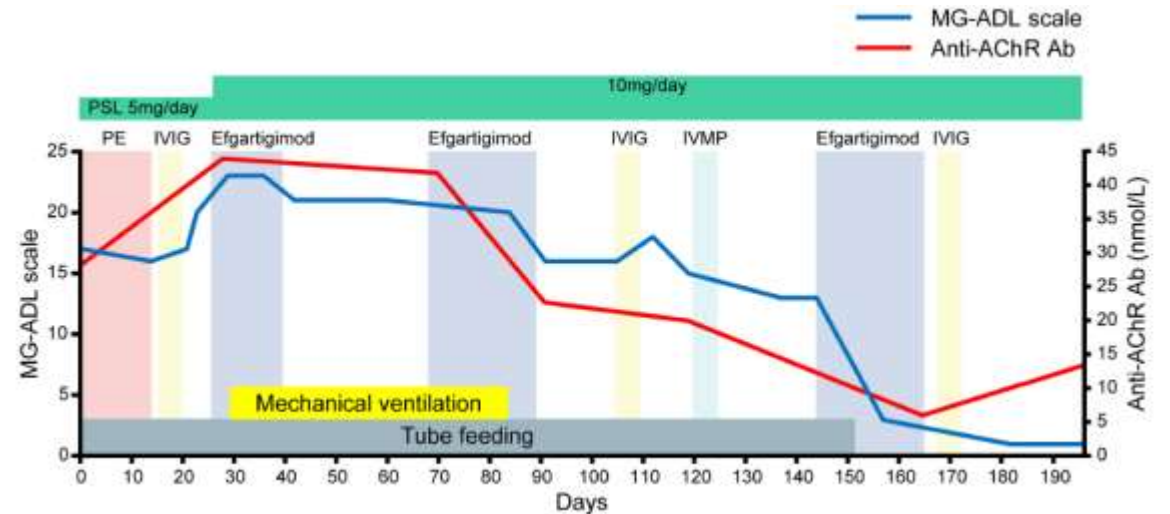
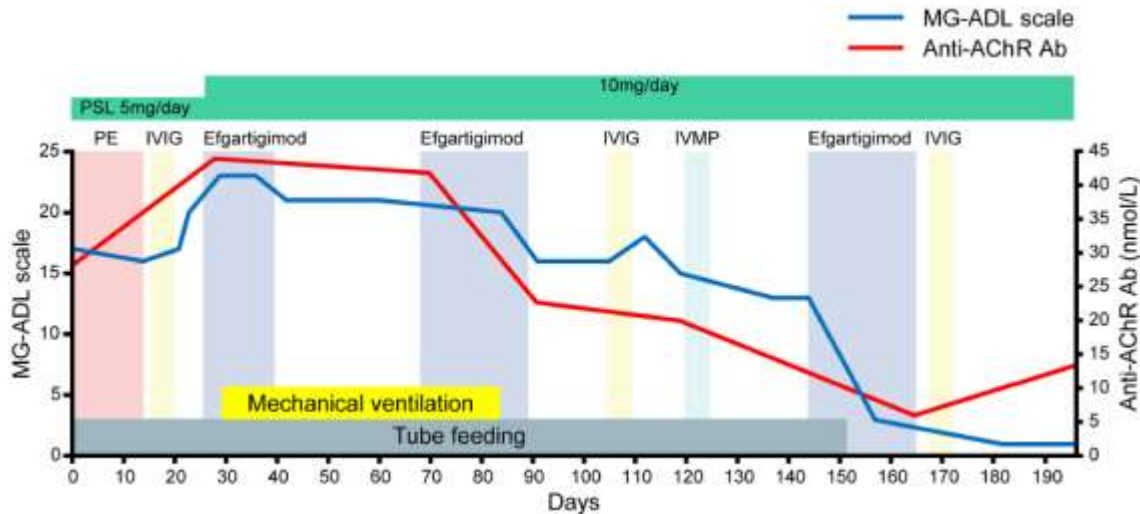
Yuri Matteo Falzone,
San Raffaele Scientific Institute (IRCCS), Italy
Vincenzo Di Stefano,
University of Palermo, Italy

*CORRESPONDENCE

Ryuta Kinno
kinno@med.showa-u.ac.jp

Case report: Recovery from refractory myasthenic crisis to minimal symptom expression after add-on treatment with efgartigimod

Keiko Watanabe¹, Shinichi Ohashi², Takuya Watanabe¹,
Yuki Kakinuma¹ and Ryuta Kinno^{3*}





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Prof. Dr. Peter P. Urban
Neurologie, Asklepios Klinik Barmbek
Tel.: 040-1818823841
p.urban@asklepios.com



Symptomatische Therapie: Pyridostigminbromid



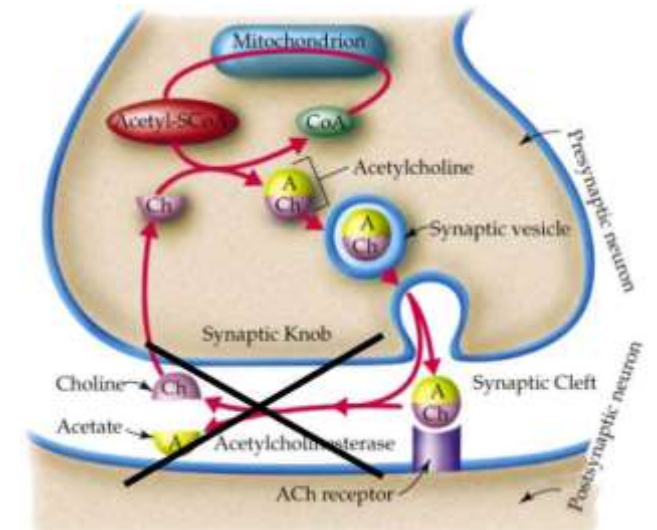
Dosierung (Mestinon® , Kalymin ®)

- Einnahme nüchtern vor Mahlzeit
- Beginn 4x20 mg/d (7-11-15-19), ggf. Dosiserhöhung bis 4x90mg
- Bei morgendlichen Symptomen: Pyridostigmin retard abends dazu.
- Bei Fluktuationen bzw. kurzer Wirkdauer tagsüber: Pyridostigmin retard 3x/d
- **Maximale Tagesdosis: in der Regel 600 mg/Tag.** Ausnahme: bei myasthenen Symptomen und erhaltener cholinergischer Reserve: weitere Dosiserhöhung möglich
- MuSK-Ak pos. MG: z.T. schlechte Verträglichkeit nur geringer Dosen
- Pyridostigminbromid kann gemörsert und in Wasser gelöst werden. Somit Applikation bei Dysphagie oder über nasogastrale Sonde möglich.



Mary WALKER, 1934

	Wirkeintritt	Wirkdauer
• Kalymin/Mestinon 60:	0,25 – 0,5 h	2-4 Stunden
• Kalymin/Mestinon retard:	ca. 1h	6-10 Stunden



Okuläre Myasthenie



Oft niedrig dosierte Therapie mit Pyridostigmin ausreichend:
z.B.: 4x20 mg/d

Darunter bessert sich am besten die Ptose. Parese der äußeren Augenmuskeln, v.a. der Adduktoren, oft nicht ausreichend gebessert. Bei weiterer Dosiserhöhung zum Teil Zunahme der Doppelbilder durch ungleichmäßige Verbesserung der Aktivierung.

Dann niedrig dosiertes Prednisolon bis 20 (max. 40 mg/d) über mehrere Wochen mit Dosisreduktion.

Nur selten AZT (z.B. bei Steroid-Kontraindikation oder höherem Steroidbedarf)

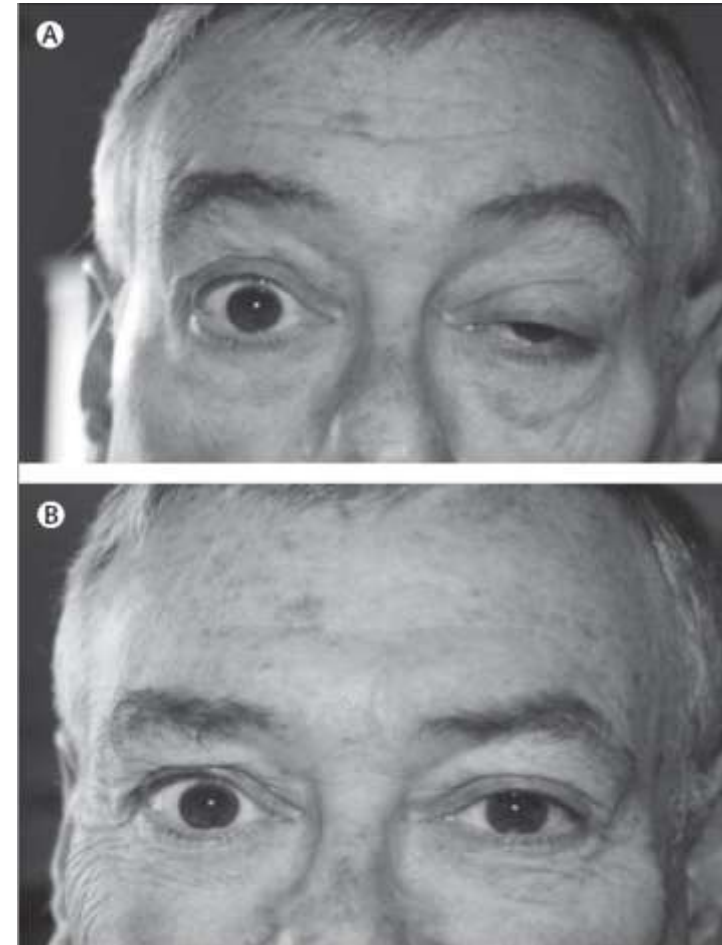


Figure 3: Response of ocular myasthenia gravis to moderate dose daily prednisone

(A) Before treatment, obvious left ptosis and prominent symptoms of diplopia, which did not fully respond to treatment with pyridostigmine. (B) 13 days after initiation of prednisone 30 mg daily. Patient is now asymptomatic with marked improvement in left ptosis.

Ambenoniumchlorid (Mytelase ®)

Bei starken muskarinergen Nebenwirkungen oder Bromunverträglichkeit (Pyridostigmin nur als Bromsalz erhältlich), auch bei MuSK-Patienten

Ambenoniumchlorid (Mytelase ®):

- Dosierung: 3-4x/d 5-25 mg, Einzeldosis: meist 7,5-10n
- Tagesmaximum: 200mg
- 5 mg Mytelase = 30mg Mestinon
- Wirkungseintritt: 20-30 min, Wirkdauer: 4-5 h
- Bezug über Auslandsapotheke
- off-label, Kostenübernahmeantrag!!!
- Kosten (50 Tbl. a 10mg: ca. 40€)



Subtypen der MG



	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



Spenden Sie ...

... und unterstützen Sie mit Ihrer Spende unsere Maßnahmen zur Qualitätssicherung in der Myasthenie-Behandlung.



MYASTHENIE

WIRKSTOFFE

MYASTHENIE

SPEZIALSITUATIONEN

PATIENTENAUFKLÄRUNGEN

FAQ

WIRKSTOFFE

Azathioprin
Cyclophosphamid
Eculizumab
Efgartigimod
Ravulizumab
Rituximab
Tacrolimus

SPEZIALSITUATIONEN

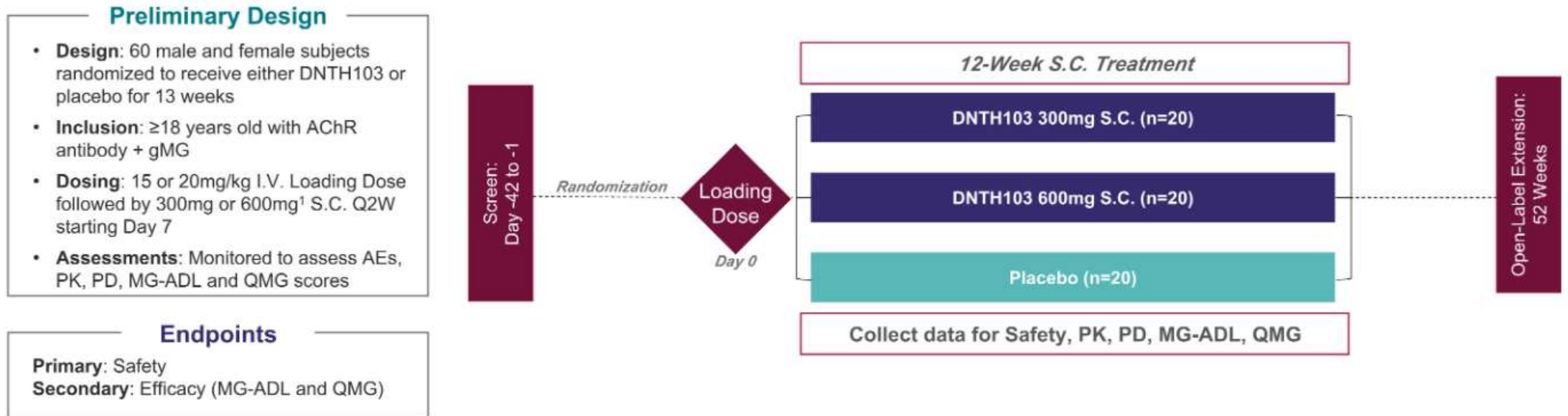
Impfungen
PLEX IA

PATIENTENAUFKLÄRUNGEN



DNTH103 S.C. gMG Phase 2 trial initiated in Q1'24

A global, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, efficacy, and PK / PD of DNTH103 administered S.C following initial loading dose



Thymuspathologie

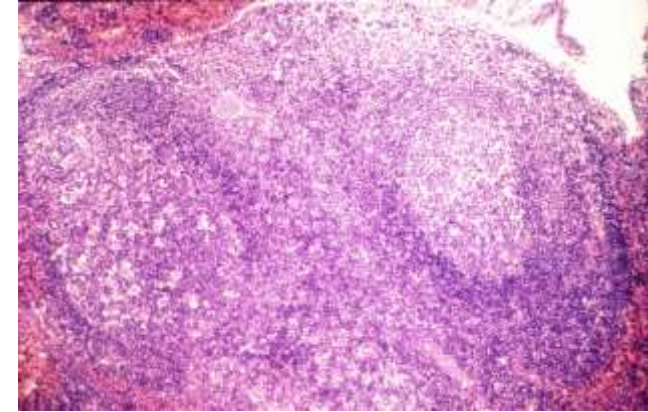


Beginn der Myasthenie < 50. Lebensjahr

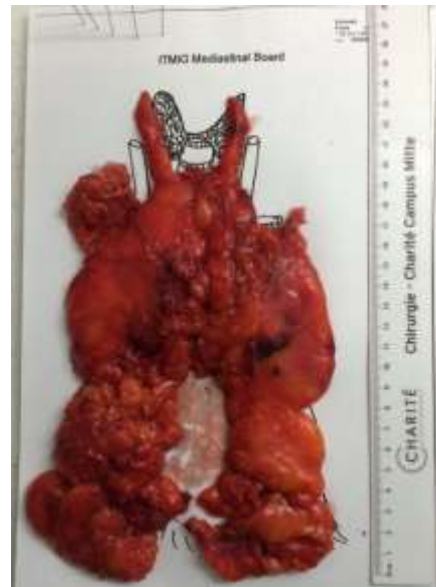
- meist lymphofollikuläre Thymushyperplasie („Thymitis“)

Beginn der Myasthenie > 50. Lebensjahr

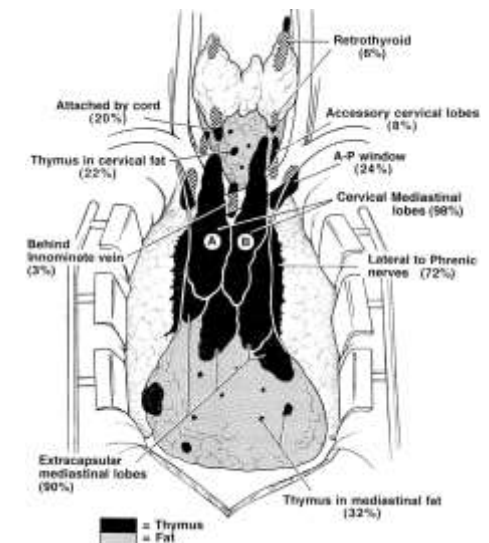
- meist Thymusatrophie



Hochgradige lymphofollikuläre Hyperplasie, nur Follikel mit aktiven Keimzentren



50 J, Op über Da Vinci
225 g Gewicht postop
Histologie: Thymusatrophie,



Therapieprinzipien der Myasthenie und Wirkeintritt



Symptomatisch (Verbesserung neuromuskuläre Transmission): Acetylcholinesterase-Hemmer (v.a. Pyridostigminbromid)

Immunsuppression/-modulation (Suppression der zellulären Autoimmunität) Glucocorticoide, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid

Komplementinaktivierung

Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan

Verstärkter IgG-Abbau (FcRn-Inhibition)

Efgartigimod, Rozanolixizumab

B-Zell-Inhibition

Rituximab

T-Zell-Inhibition

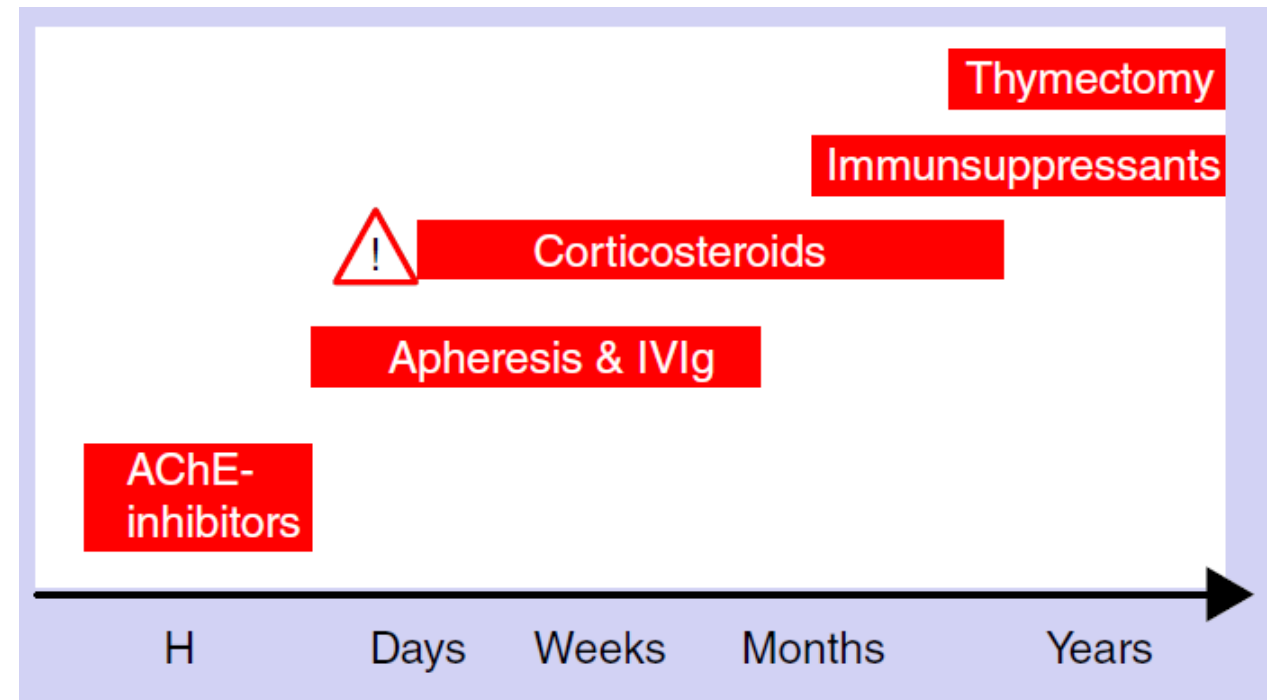
CAR-T-Zell-Therapie

Intervention bei myasthener Krise (Reduktion der Auto-Ak)

Plasmapherese/Immunadsorption, Immunglobuline

Operativ

Thymektomie (Entfernung der Thymusdrüse)





Immunosuppressive Therapie