Personalisierte immunologische Therapie der Myasthenia gravis

Das therapeutische Spektrum der Myasthenia gravis (MG) hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Die Entwicklung zunehmend zielgerichteter immunologischer Therapien ermöglicht insbesondere bei therapierefraktären Verläufen neue Behandlungsoptionen, ergänzend zu den etablierten breit wirksamen Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Mycophenolatmofetil, die – zusammen mit der Thymektomie bei jüngeren Patienten – weiterhin die Grundlage der MG-Therapie bilden. In diesem Artikel fassen wir die Wirkmechanismen, die Ergebnisse wegweisender klinischer Studien sowie die verfügbaren Therapieoptionen aus den Gruppen der B-Zell-depletierenden Therapien, FcRn- und Komplementinhibitoren bei Acetylcholinrezeptor(AChR)- und Muscle-Specific-Kinase(MuSK)-Antikörper-positiver MG zusammen.

von Rūta Nadišauskaitė [1], Tobias Derfuss [1]



Rūta Nadišauskaitė
(Foto: zVg)



Tobias Derfuss
(Foto: zVg)

B-Zell-Depletion und CAR-T-Therapie

Die gezielte Depletion von B-Zell-Populationen, die an der Bildung pathogener Autoantikörper beteiligt sind, erscheint bei der Myasthenia gravis (MG) als besonders plausibler Therapieansatz. Bisher wurden zwei B-Zell-depletierende Therapieansätze untersucht, die entweder gegen CD19 oder CD20 gerichtet waren.

Kurzlebige CD20-positive Plasmablasten gelten als primäre Quelle für Muscle-Specific-Kinase(MuSK)-Autoantikörper angesehen, weshalb Rituximab als idealer Kandidat für eine zielgerichtete Zusatztherapie angesehen wird (1). In der multizentrischen, verblindeten, prospektiven Studie zur Anti-MuSK-MG erreichten 58% der mit Rituximab behandelten Patienten den Minimal Manifestation Status (bei nur niedrig dosierter zusätzlicher immunsuppressiver Therapie) verglichen mit 16% in der Kontrollgruppe (2). Antikörper (Ak) gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) hingegen werden von langlebigen Plasmazellen produziert, die meist kein CD20 mehr exprimieren, weshalb in mehreren Metaanalysen und randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studien eher widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden. Die Ergebnisse der Studie BeatMG zeigen, dass mit Rituximab keine signifikante Reduktion des Prednisons erreicht werden konnte (60% der Rituximab-Gruppe vs. 56% der Plazebogruppe) (3). Ebenso wenig liess sich eine signifikante Veränderung des mittleren Myasthenia Gravis Composite (MGC) (–5,7 vs. –4,0) oder des mittleren Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Score (–4,0 vs. –1,7) feststellen. Die RINOMAX-Studie deutet darauf hin, dass der Zeitpunkt der B-Zell-Depletion eine wichtige Rolle spielen könnte, möglicherweise indem eine frühe Behandlung die Etablierung langlebiger autoreaktiver Plasmazellpopulationen begrenzt (4). In der randomisierten, plazebokontrollierten Studie erhielten 47 Patienten mit neu diagnostizierter generalisierter Myasthenia gravis zusätzlich zur Standardtherapie einmalig 500 mg Rituximab oder Plazebo. Nach 16 Wochen erreichten 71% der mit Rituximab behandelten Patienten gegenüber 29% unter Plazebo eine minimale Krankheitsmanifestation (QMG-Score von ≤ 4 unter niedrig dosiertem Prednisolon ohne Rescue-Therapie). Auch in der Langzeitbeobachtung war die frühe Rituximab-Therapie mit weniger Hospitalisationen und Rescue-Therapien sowie niedrigeren QMG-Scores assoziiert (5). Rituximab wird ausschliesslich im Off-Label-Use in der Schweiz eingesetzt.

Inebilizumab ist ein humanisierter, affinitätsoptimierter monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen CD19 (6). Er zielt auf ein breiteres Spektrum der B-Zell-Linie ab, da CD19 vom Pro-B-Zell-Stadium bis in die terminale Plasmazelldifferenzierung exprimiert wird. In der doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-3-Studie MINT wurden sowohl AChR- als auch MuSK-positive Patienten eingeschlossen (7). Zusätzlich zur bestehenden immunsuppressiven Standardtherapie erhielten die Teilnehmer 300 mg Inebilizumab an den Tagen 1 und 15; AChR-positive Patienten erhielten eine weitere Dosis an Tag 183. In Woche 26 betrug die durchschnittliche Veränderung des QMG-Scores der kombinierten Studienpopulation gegenüber dem Ausgangswert unter Inebilizumab –4,8 Punkte und unter Plazebo –2,3 Punkte. Bei der Subgruppe der MuSK-positiven

Patienten war der Unterschied im QMG-Score in Woche 26 nicht signifikant. In der AChR-positiven Population zeigte sich in Woche 52 ein anhaltender klinischer Nutzen mit einer Differenz von −2,8 Punkten im Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score und von −4,3 beim QMG-Score gegenüber Plazebo. Derzeit läuft eine langfristige, offene Folgestudie. Inebilizumab ist in der Schweiz bisher nur zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) zugelassen und in den USA und Europa auch für AChR- oder MuSK-positive generalisierte Myasthenia gravis (8–10).

Ein weiterer neuer Therapieansatz richtet sich gegen das «B-cell maturation antigen» (BCMA), das vorwiegend auf Plasmazellen sowie auf bestimmten weiteren Zellen der B-Zell-Linie exprimiert wird (11). Ziel ist die Elimination seltener, möglicherweise jedoch zentral an der Krankheitsentstehung beteiligter pathogener Zellpopulationen. Konventionelle BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapien beruhen meist auf einer lentiviralen oder γ-retroviralen Transduktion zur dauerhaften CAR-Expression. Sie erfordern in der Regel eine lymphodepletierende Chemotherapie und können mit akuten und verzögerten Toxizitäten wie Zytokinfreisetzungssyndrom, Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome und prolongierten Zytopenien einhergehen (12).

Descartes-08 verfolgt dagegen einen nicht integrierenden Ansatz: Durch mRNA-Transfektion wird eine vorübergehende CAR-Expression ohne genomische Veränderung induziert. Mit dem Abbau der mRNA nimmt die CAR-Expression zeitlich begrenzt wieder ab, wodurch eine wiederholte, kontrollierte Dosierung mit potenziell günstigerem Sicherheitsprofil ermöglicht wird. Gleichzeitig entfällt die Notwendigkeit einer lymphodepletierenden Chemotherapie, wodurch auch der prä- und posttherapeutische Aufwand reduziert werden kann. In einer randomisierten Phase-2b-Studie mit 26 entweder AChR- oder LRP4-positiven bzw. dreifach seronegativen Patienten erhielten die Teilnehmer sechs Wochen lang einmal wöchentlich Descartes-08 oder Plazebo (13). Nach drei Monaten erreichten 66,7% der Patienten unter Descartes-08 eine klinisch bedeutsame Verbesserung im MGC (≥ 5 Punkte) gegenüber 27,3% unter Plazebo. Bei AChR-Ak-positiven Patienten lag diese Rate bei 63,6% vs. 12,5% unter Plazebo. Nach vier Monaten betrugen die mittleren absoluten Veränderungen gegenüber Baseline: MGC −7,1, MG-ADL −5,5, QMG −4,8. Bis zum 12. Monat zeigten 83% ein anhaltendes, klinisch bedeutsames Ansprechen, während 33% bereits im 6. Monat eine minimale Symptomausprägung erreichten (MG-ADL-Score ≤ 1).

In weiteren Phase-1/2-Studien (RESET-MG mit CABA-201/rese-cel und KYV-101) werden aktuell auch Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapien bei der Myasthenie getestet (14,15). Zudem wird parallel auch ein neuer Ansatz geprüft. Die bisherigen CAR-T-Zell-Therapien haben B-Zellen unabhängig von ihrer Antigenspezifität zerstört. Bei den Chimeric-Autoantibody-Receptor(CAAR)-T-Zellen wird das Autoantigen auf den T-Zellen exprimiert und es werden spezifisch die B-Zellen zerstört, die dieses Autoantigen erkennen (16). Eine Phase-1-Studie untersucht dieses Prinzip nun bei der MuSK-Antikörper-positiven MG (MG45-CAART) (17). Alle diese zellbasierten Therapien befinden sich noch in der frühen Phase der klinischen Testung und sind noch nicht zugelassen.

FcRn-Inhibitoren

Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) ist ein MHC-I-verwandter Rezeptor, der unter anderem auf endothelialen, epithelialen und hämatopoetischen Zellen exprimiert wird (18). FcRn bindet IgG und Albumin, schützt beide vor lysosomalem Abbau und führt sie nach dem Recycling wieder dem Kreislauf zu. Die Blockade von FcRn unterbricht diesen Recyclingmechanismus und beschleunigt dadurch den Abbau zirkulierender IgG-Antikörper, einschliesslich pathogener Autoantikörper. FcRn-Inhibitoren bilden daher eine neue zielgerichtete Therapieklasse bei der Myasthenia gravis.

Der erste FcRn-Inhibitor Efgartigimod ist ein humanisiertes Fc-Fragment eines IgG1-Antikörpers mit erhöhter Affinität zu FcRn (19). Dadurch kann Efgartigimod endogene und pathogene IgG-Autoantikörper bei der Bindung an FcRn verdrängen. In der Schweiz wurde Efgartigimod im Jahr 2024 zur Behandlung der Anti-AChR-positiven generalisierten Myasthenia gravis als Zusatztherapie zugelassen (20). Es wird intravenös in einer Dosis von 10 mg/kg einmal wöchentlich für vier Wochen verabreicht. Eine Koformulierung aus Efgartigimod alfa und rekombinanter humaner Hyaluronidase wurde nun auch als subkutane Formulierung zugelassen (21). In der randomisierten, plazebokontrollierten ADAPT-Studie wurde Efgartigimod als Zusatztherapie über bis zu drei Behandlungszyklen untersucht (22). Bereits im ersten Zyklus zeigte sich bei den 129 AChR-Antikörper-positiven Patienten eine signifikant höhere Responderrate unter Efgartigimod als unter Plazebo (Verbesserung über ≥ 4 Wochen: MG-ADL ≥ 2 Punkte [68 vs.30%], QMG ≥ 3 Punkte [63 vs. 14%]). Auch weitere Endpunkte, darunter MGC und Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (MG-QOL15), verbesserten sich unter Efgartigimod. Die Wirkung hielt bei allen Messgrössen bis zur 7. Woche an. Die maximale Verbesserung der Werte wurde in den Wochen 4–5 erreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Wirkungen war in der Efgartigimod- und der Plazebogruppe ähnlich. Interessanterweise senkte Efgartigimod trotz der physiologischen Bindung von Albumin an FcRn den Albuminspiegel nicht, was möglicherweise auf die Selektivität für die IgG-Bindungsstelle von FcRn zurückzuführen ist und bei Patienten mit Vorerkrankungen wie beispielsweise Leberzirrhose von Bedeutung sein könnte. Die ADAPT-Studie umfasste auch MuSK-Antikörper-positive Patienten, die separat analysiert wurden und keinen signifikanten Nutzen zeigten. Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wurden in der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie ADAPT+ bestätigt (23).

Der zweite FcRn-Hemmer, Rozanolixizumab, wurde im Jahr 2025 in der Schweiz nicht nur für Patienten mit AChR-positiver, sondern auch für Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis vom Anti-MuSK-Typ zugelassen (24). Rozanolixizumab ist ein humanisierter, hochaffiner monoklonaler Antikörper gegen humanes FcRn zur gewichtsabhängigen, subkutanen Anwendung einmal wöchentlich (280–840 mg) (25). In der randomisierten, doppelblinden MyCarinG-Studie erhielten 179 AChR-positive und 21 MuSK-positive Patienten zusätzlich zur Standardtherapie Rozanolixizumab in einer Dosierung von 7 mg/kg oder 10 mg/kg oder Plazebo (26). In beiden Verumgruppen zeigte sich bereits nach acht Tagen eine Verbesserung der MG-ADL- und MGC-Scores, die im weiteren Verlauf bis Tag 99 wieder abnahm. An Tag 43 war die Reduktion des MG-ADL unter beiden Dosierungen signifikant stärker als unter Plazebo; die Least-Squares(LS)-Mean-Differenz gegenüber Plazebo betrug –2,59 Punkte für 7 mg/kg und –2,62 Punkte für 10 mg/kg. Für den QMG lagen die entsprechenden LS-Mean-Differenzen bei –3,48 Punkten für die 7 mg/kg Dosis und bei –4,76 Punkten für die 10 mg/kg Dosis im Vergleich zu –1,92 Punkten für Plazebo. Rozanolixizumab bindet FcRn an einer von der Albuminbindungsstelle räumlich getrennten Bindungsstelle, sodass im Studienverlauf keine klinisch relevante Abnahme des Albuminspiegels beobachtet wurde (25,26). Unerwünschte Ereignisse traten unter Rozanolixizumab häufiger auf als unter Plazebo. Besonders häufig traten Kopfschmerzen (häufiger bei erhöhter Dosierung) und Diarrhö auf (26). Schwerwiegende therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet.

Das neueste Mitglied der Gruppe ist Nipocalimab, das für AChR-Ak- oder MuSK-Ak-positive Patienten als Zusatz-

Zugelassene zielgerichtete Immuntherapien

Wirkstoff Handelsname	Zulassung/Indikation in der Schweiz	Dosierung	Häufige Nebenwirkungen
FcRn-Inhibitoren			
Efgartigimod VYVGART®	AChR-Ak+ gMG, i.v., zusätzlich zur Standardtherapie	10 mg/kg i.v. wöchentlich × 4 Wochen/Zyklus; neue Zyklen nach klinischem Bedarf 1000 mg s.c. wöchentliche Injektion über 4 Wochen, neue Zyklen nach klinischem Bedarf	Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Hautausschlag, Infusionsreaktion, Übelkeit, Myalgie, Fatigue
Rozanolixizumab RYSTIGGO®	AChR-Ak+ oder MuSK-Ak+ gMG, s.c., zusätzlich zur Standardtherapie	gewichtsbasierte wöchentliche s.c. Dosierung x 6 Wochen, neue Zyklen nach klinischem Bedarf	Kopfschmerzen, Diarrhö, Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, Übelkeit, Infusions-/Injektionsreaktionen, Arthralgie
Nipocalimab IMAAVY®	AChR-Ak+ oder MuSK-Ak+ gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Anfangsdosis von 30 mg/kg i.v. mit Erhaltungsdosis von 15 mg/kg i.v. alle 2 Wochen	Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin erhöht, Muskelspasmen, peripheres Ödem, Harnwegsinfektionen
Anti-C5, Komplementinhibitoren Impfung gegen Neisseria meningitidis mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung			
Eculizumab SOLIRIS®	AChR-Ak+ gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Induktion 900 mg i.v. wöchentlich × 4 Wochen, Erhaltungsdosis mit 1200 mg i.v. in 5. Woche, mit folgender Erhaltungsdosis alle 14 ± 2 Tage	Kopfschmerz, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Fieber, Übelkeit, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Schwindelgefühl
Ravulizumab ULTOMIRIS®	AChR-Ak+ gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Induktion mit gewichtsbasierter Initialdosis (2400–3000 mg), erste gewichtsbasierte Erhaltungsdosis (3000–3600 mg) nach 2 Wochen, danach alle 8 Wochen	Kopfschmerz, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Fieber, Übelkeit, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Schwindelgefühl
Zilucoplan ZILBRYSQ®	AChR-Ak+ gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	gewichtsbasierte tägliche s.c. Dosierung	Infektionen der oberen Atemwege, Diarrhö, Morphea, Reaktionen an der Injektionsstelle, erhöhte Lipase und Amylase

Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Ak: Antikörper; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; i.v.: intravenös; MuSK: muscle-specific kinase; s.c.: subkutan
Quelle: R. Nadišauskaitė/swissmedicinfo-pro.ch

therapie zugelassen ist (27). Nipocalimab ist ein vollständig humaner, hochaffiner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen FcRn, der aglykosyliert und effektorfrei ist; dies verhindert komplementabhängige zytotoxische Effekte sowie antikörperabhängige zellvermittelte zytotoxische Effekte (28,29). Es wird intravenös in einer Dosis von 30 mg/kg verabreicht, gefolgt von 15 mg/kg alle zwei Wochen. Nipocalimab wurde in der randomisierten, plazebokontrollierten Vivacity-MG3-Studie bei Erwachsenen mit generalisierter antikörperpositiver Myasthenia gravis als Zusatztherapie untersucht (29). Unter den antikörperpositiven Patienten waren 134 AChR-Ak-positiv, 16 MuSK-positiv und 3 LRP4-positiv. Über die Wochen 22–24 zeigte sich unter Nipocalimab signifikant häufiger eine anhaltende Verbesserung des MG-ADL um ≥ 2 Punkte, mit einer Differenz von 16,2 Prozentpunkten gegenüber Plazebo. Auch die mittlere Veränderung des MG-ADL war unter Nipocalimab signifikant stärker ausgeprägt als unter Plazebo (LS-Mean −4,70 vs. −3,25; Differenz −1,45). Für den QMG betrug die entsprechende Veränderung −4,8 gegenüber −2,05 Punkten, mit einer Differenz von −2,81 zugunsten von Nipocalimab. Unerwünschte Ereignisse wie Infektionen und Kopfschmerzen traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf. Periphere Ödeme wurden bei 11% der mit Nipocalimab behandelten Patienten beobachtet, bei weiterhin im Normbereich liegenden Albuminwerten.

Die drei zugelassenen FcRn-Blocker unterscheiden sich etwas in der Zulassung (nur AChR-Antikörper-positive Patienten oder AChR- und MuSK-Antikörper-positive Patienten), in der Applikation (i.v. verglichen zu s.c.) und im Applikationsschema. Während Efgartigimod und Rozanolixizumab in Zyklen verabreicht werden und ein erneuter Zyklus jeweils von den klinischen Symptomen abhängig gemacht wird, wird Nipocalimab als kontinuierliche Therapie verabreicht. Bei allen Therapien zeigt sich ein relativ schnelles Therapieansprechen, parallel zum Abfall der Immunglobuline. Da diese Behandlungsform nicht in die Entstehung der Autoantikörper eingreift, sind diese Therapien als Zusatz zu einer immunsuppressiven Therapie mit Steroiden und steroidsparenden Medikamenten wie Azathioprin gedacht.

Komplementinhibitoren

Die antikörpervermittelte Komplementaktivierung an der postsynaptischen Membran mit nachfolgender struktureller Schädigung der neuromuskulären Endplatte bildet die Grundlage für den Einsatz von Komplementinhibitoren bei AChR-positiver generalisierter Myasthenia gravis (30). Anti-MuSK-Antikörper gehören überwiegend zum Typ IgG4 und aktivieren daher das Komplementsystem nicht (31). Terminale Komplementinhibitoren erhöhen das Risiko einer Meningokokkenerkrankung erheblich; für Eculizumab wurde ein etwa 1000- bis 2000-fach erhöhtes Risiko beschrieben (32). Daher sollte die Meningokokkenimpfung möglichst mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn erfolgen (33). Muss die Behandlung früher begonnen werden, ist eine antibiotische Prophylaxe bis zwei Wochen nach erfolgter Impfung erforderlich.

Eculizumab wurde als der erste Komplementhemmer für die refraktäre generalisierte AChR-Ak-positive MG in der Schweiz zugelassen (34). Er inhibiert den Faktor C5, also das Endprodukt der Komplementkaskade und damit den Membrane Attack Complex. Die Anfangsdosis beträgt 900 mg intravenös einmal wöchentlich über vier Wochen, gefolgt von einer Dosis von 1200 mg in der 5. Woche. Anschliessend werden alle 14 ± 2 Tage 1200 mg verabreicht. Ein klinisches Ansprechen ist in der Regel nach zwölf Wochen zu erwarten. Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der an C5 bindet, und wurde als Zusatztherapie in der plazebokontrollierten Phase-3-Studie REGAIN an 125 Patienten untersucht (32). Der primäre Endpunkt – die Verringerung des MG-ADL-Werts bis Woche 26 – wurde nicht erreicht. Die Ergebnisse zeigten jedoch einen deutlichen Trend zugunsten von Eculizumab; mehrere präspezifizierte sekundäre und Sensitivitätsanalysen sowie eine Post-hoc-Reanalyse der Worst-Rank-ANCOVA ergaben signifikante Vorteile, unter anderem im MG-ADL (35). Die offene REGAIN-Verlängerungsstudie zeigte zudem eine anhaltende klinische Wirksamkeit und ein konsistentes Langzeitsicherheitsprofil (36). Nach Umstellung von Plazebo auf Eculizumab verbesserten sich MG-ADL (−1,6 gegenüber Baseline), QMG (um −2,3) und MGC (um −3,0) bereits nach einer Woche sowie MG-QOL15 (−5,4) nach vier Wochen; die Verbesserung hielt bis Monat 30 an. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen und Nasopharyngitis; bei 12,8% der Patienten kam es zu einer Verschlechterung der MG.

Ravulizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der ebenfalls gegen den Komplementfaktor C5 gerichtet ist. Im Vergleich zu Eculizumab weist er jedoch eine längere Halbwertszeit auf, wodurch das Medikament seltener verabreicht werden muss (37). In der Schweiz ist Ravulizumab bei generalisierter AChR-positiver Myasthenia gravis als Zusatztherapie zu einer Immunsuppression zugelassen. Die Induktion erfolgt mit einer gewichtsabhängigen Dosis von 2400–3000 mg, gefolgt von einer zweiten Infusion mit 3000–3600 mg nach zwei Wochen. Anschliessend werden alle acht Wochen Infusionen verabreicht (38). In der randomisierten, doppelblinden CHAMPION-MG-Studie mit 175 Patienten führte Ravulizumab nach 26 Wochen zu einer stärkeren Verbesserung von MG-ADL (LS-Mean −3,1 vs. −1,4) und QMG (−2,8 vs. −0,8) als Plazebo; der Effekt war bereits nach einer Woche erkennbar und hielt bis Woche 26 an. Häufige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Diarrhö. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 23% unter Ravulizumab und 16% unter Plazebo auf, meist im Zusammenhang mit einer MG-Verschlechterung. Langzeitdaten zeigten anhaltende Verbesserungen von MG-ADL, QMG und MG-QOL15 (39).

Zilucoplan ist ebenfalls ein Inhibitor des Komplementfaktors C5. Im Gegensatz zu den anderen Inhibitoren ist es aber kein Antikörper, sondern ein makrozyklisches Peptid. Es wird einmal täglich vom Patienten selbst subkutan injiziert. Die Dosis ist gewichtsabhängig (0,3 mg/kg). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, falls gleichzeitig eine Immunglobulintherapie oder eine Plasmaaustauschtherapie durchgeführt werden muss (40). In der Schweiz ist es für AChR-positive MG-Patienten zugelassen (41). In der plazebokontrollierten Phase-3-Studie RAISE mit 174 Patienten führte Zilucoplan als Zusatztherapie nach zwölf Wochen zu einer stärkeren Verbesserung von MG-ADL mit ≥ 3 Punkten (LS-Mean −4,39 vs. −2,30; Differenz −2,09) und QMG mit ≥ 5 Punkten (−6,19 vs. −3,25; Differenz −2,94) als Plazebo (42). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die MGC- und MG-QoL15r-Scores. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, deren Häufigkeit in der Plazebo- und der Zilucoplan-Gruppe ähnlich war, Durchfall und ein Anstieg der Lipase. In der Langzeitstudie RAISE-XT ermöglichte die Zilucoplan-Therapie eine Reduktion und in einigen Fällen sogar ein Sistieren der Kortikosteroidbehandlung (43).

Therapieentscheidung

Die Entscheidung für eine der zugelassenen zielgerichteten Therapiemöglichkeiten kann im klinischen Alltag herausfordernd sein. Von Rituximab bis hin zur CAR-T-Zell-Therapie hat sich die B-Zell-gerichtete Behandlung weiterentwickelt. Dadurch dürfte sich das therapeutische Spektrum bei Myasthenia gravis künftig wesentlich erweitern. In einer Metaanalyse zeigten Therapieansätze, die nach der Antikörperbildung ansetzen, sowohl für Komplement- als auch für FcRn-Inhibitoren konsistent positive Effekte bei AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis, was den Einsatz dieser zielgerichteten Therapien unterstützt (44). Ein weiterer relevanter Faktor bei der Therapiewahl ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns, nicht nur bei Rituximab, sondern auch bei anderen Behandlungsoptionen. In einer multizentrischen Real-World-Kohortenstudie mit 153 AChR-positiven Patienten wurde der Einfluss eines frühen gegenüber einem späteren Beginn einer zielgerichteten Add-on-Therapie mit Eculizumab, Ravulizumab oder Efgartigimod untersucht. Patienten, die innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Patienten mit späterem Therapiebeginn eine stärkere Reduktion der Prednisolon-Dosis sowie eine ausgeprägtere und anhaltende Verbesserung von MG-ADL und QMG (45). Andere Real-World-Daten zeigten, dass auch auf die neuen Therapien leider nicht alle Patienten ansprechen (46). Ein engmaschiges Monitoring ist deshalb auch unter diesen Therapien dringend notwendig, um Therapien entsprechend anzupassen. □

MERKPUNKTE

- Neben den etablierten Immunosupressiva eröffnen mechanistisch zielgerichtete Immuntherapien neue Behandlungsoptionen bei therapierefraktärer Myasthenie.
- Im Fokus stehen vier zentrale Therapieansätze, die an unterschiedlichen immunpathologischen Prozessen der Myasthenie ansetzen: FcRn-Inhibition, Komplementinhibition, B-Zell-Depletion und CAR-T-Zell-Therapie.
- Ein früher Einsatz zielgerichteter Therapien könnte die neuromuskuläre Endplatte möglicherweise vor irreversiblen strukturellen Schäden schützen und somit das therapeutische Zeitfenster für ein optimales Ansprechen erhalten.
- Die Zulassungsstudien neuer Therapieansätze belegen deren Wirksamkeit. Welchen Stellenwert die einzelnen Therapien innerhalb des bestehenden Behandlungsspektrums einnehmen werden, wird sich mit zunehmender Anwendung im klinischen Alltag zeigen.

Korrespondenzadresse:
Ruta Marija Nadisauskaite
MD PhD Student, Neurology Resident
Clinical Neuroimmunology
Department of Biomedicine (DBM)
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 20
4031 Basel
E-Mail: ruta.nadisauskaite@unibas.ch

Interessenlage: T. Derfuss hat an wissenschaftlichen advisory boards von Alexion, Argenx, Amgen, Janssen/J&J, Biogen, Celgene (Bristol Myers Squibb), Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche, und Sanofi teilgenommen; er hat Unterstützung für Kongressteilnahmen und Honorare für Referate von Neuraxpharm, Merck, Novartis, Roche, und Sanofi erhalten; er erhält finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von Alexion, der Europäischen Union, Merck, Novartis, Roche und dem SNF.

Referenzen:

1. Yi JS et al.: B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2018;57(2):172-184. doi:10.1002/mus.25973
2. Hehir MK et al.: Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. Neurology. 2017;89(10):1069-1077. doi:10.1212/WNL.0000000000004341
3. Nowak RJ et al.: Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. Neurology. 2022;98(4):e376-e389. doi:10.1212/WNL.0000000000013121
4. Piehl F et al.: Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022;79(11):1105-1112. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2887
5. Wu J et al.: Rituximab in New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: Long-Term Follow-up of the RINOMAX Clinical Trial. Eur J Neurol. 2025;32(11):e70418. doi:10.1111/ene.70418
6. Schurmans S, Moës B: CD19 structure, expression, and signaling: From basic mechanisms to therapeutic targeting. Adv Biol Regul. 2026;99:101116. doi:10.1016/j.jbior.2025.101116
7. Nowak RJ et al.: A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2025;392(23):2309-2320. doi:10.1056/NEJMoa2501561
8. Swissmedic 2019 © Copyright. Public Summary SwissPAR – Uplizna®. Accessed August 20, 2026. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/ueber-uns/publikationen/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-uplizna.html

Vollständige Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.psychatrie-neurologie.ch