Therapierefraktäre Anti-MuSK-Myasthenie

Rituximab wirkt und wirkt

Fragestellung: Wirkt der B-Zell-depletierende Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit therapierefraktärer Myasthenia gravis (MG)?

Hintergrund: Eine immunsuppressive Standardtherapie spricht bei einem kleinen Teil Anti-AChR-positiver und einem größeren Teil Anti-MuSK-positiver MG-Patienten nicht ausreichend an. Wiederholt wurde hier über Behandlungserfolge mit Rituximab berichtet.

Patienten und Methodik: Die prospektive, offene, einarmige Therapiestudie schloss sechs Anti-MuSK- und elf Anti-AChR-positive MG-Patienten ein, die klinisch nicht auf Behandlungsversuche mit Prednison und mindestens drei verschiedenen Immunsuppressiva angesprochen hatten. Rituximab (375 mg/m²) wurde einmal wöchentlich für vier Zyklen, dann einmal monatlich für weitere zwei Zyklen und anschließend nach klinischem Bedarf infundiert. Vierteljährlich wurde der Therapieerfolg nach der MGFA-Klassifikation (MG Foundation America) bewertet.

Ergebnisse: Das insgesamt gut verträgliche Rituximab führte bei 16 von 17 Patienten zu einer Besserung. Alle sechs Patienten mit MuSK-Antikörpern erreichten innerhalb von drei Monaten eine weitgehende Remission, die sie im Median 35 Monate ohne Reinfusion hielten. Die durchschnittliche Prednisondosis wurde von 49 auf 6,5 mg/Tag gesenkt und alle begleitenden konventionellen Immunsuppressiva konnten abgesetzt werden. Zehn von elf Anti-AChR-Patienten, die im Median 22 Monate nach-

beobachtet wurden, besserten sich innerhalb von drei Monaten. Prednison wurde von durchschnittlich 30,5 auf 17,2 mg pro Tag reduziert, während der parallele Einsatz konventioneller Immunsuppressiva nicht signifikant eingeschränkt werden konnte. Rituximab musste bei sechs von elf Anti-AChR-Patienten nach durchschnittlich 17 Monaten reinfundiert werden. Es bewirkte bei allen sechs eine erneute Besserung, aber bei keinem eine weitgehende Remission. Während die Autoantikörpertiter bei allen sechs MuSK-Patienten im Mittel um 86,7% anhaltend stark absanken, veränderte Rituximab die AChR-Antikörpertiter nicht signifikant (**Abbildung 1**).

Schlussfolgerungen: Rituximab sollte bei steroidrefraktären Patienten mit Anti-MuSK-positiver MG frühzeitig eingesetzt werden.

Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189–93

Abbildung 1 Klinische und serologische Entwicklungen nach der Behandlung mit Rituximab.

Kommentar: Übereinstimmend war eine Reihe kleiner, retrospektiver, vergleichender Fallserien über meist kürzere Beobachtungszeiträume zuvor zu dem Ergebnis gekommen, dass therapierefraktäre MG-Patienten mit MuSK-Antikörpern klinisch insgesamt besser oder zumindest genauso gut auf Rituximab respondieren wie Patienten mit AChR-Antikörpern [1–4]. Als mögliche Erklärung bietet sich die Beobachtung der vorliegenden prospektiven Studie an, dass Rituximab die Autoantikörperproduktion in Anti-MuSK-Patienten früh und anhaltend supprimierte, nicht jedoch in Anti-AChR-Patienten. Berücksichtigt man, dass Rituximab zwar B-Lymphozyten, nicht aber Plasmazellen als die Hauptproduzenten löslicher Antikörper depletiert, liegt der Schluss nah, dass MuSK-Antikörper, die überwiegend der IgG4-Subklasse angehören, von einer Population kurzlebiger Plasmazellen gebildet werden, während Antikörper gegen den

AChR, die überwiegend den IgG1- und IgG3-Subklassen angehören, von langlebigen Plasmazellen produziert werden. Indirekte Hinweise hierfür lieferten die Autoren dieser Arbeit, jedoch sind weitere immunologische Untersuchungen erforderlich, deren Ziel auch eine weitere Klärung unterschiedlicher T-Zellantworten in beiden Myasthenietypen sein wird. Klinisch ist es nun vor allem Zeit für eine multizentrische, prospektive, kontrollierte, doppelblinde Langzeitstudie bei Patienten mit therapierefraktärer MG, für die sich der pharmazeutischen Industrie neuere Anti-CD20-Antikörper anbieten würden.

Literatur

1. Illa I et al. *J Neuroimmunol* 2008; 201–202: 90–4
2. Nowak RJ et al. *Ther Adv Neurol Dis* 2011; 4: 259–66
3. Maddison P et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 671–3
4. Blum S et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 659–63

Mathias Buttmann, Würzburg