

**Bewertung  
der Expertengruppe Off-Label  
im Bereich Neurologie/Psychiatrie  
nach § 35c SGB V  
zur Anwendung von  
„Intravenösen Immunglobulinen bei Myasthenia Gravis“**

**1. Angaben zum Wirkstoff und zu den Fertigarzneimitteln**

**1.1 Wirkstoff**

Immunglobuline für die Anwendung beim Menschen werden aus einem Spenderpool gewonnen, in Hersteller-spezifischen Verfahren hergestellt und vor dem Inverkehrbringen im Paul-Ehrlich-Institut chargenweise überprüft und dann freigegeben. Die bei der Myasthenia gravis (MG) angewandten Immunglobuline enthalten Immunglobulin G in hoher Konzentration und werden intravenös angewandt (IVIg).

Immunglobuline sind die Mediatoren der antigenspezifischen humoralen Immunantwort. Daneben beeinflussen sie zahlreiche andere Komponenten des Immunsystems wie Makrophagen, das Komplementsystem sowie die Induktion von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen im Rahmen von Entzündungsreaktionen. Der Wirkmechanismus bei den einzelnen, pathogenetisch sehr heterogenen Autoimmunerkrankungen, bei denen sie angewandt werden, ist – auch für die zugelassenen Anwendungsgebiete - im Detail noch nicht vollständig geklärt. Autoimmunerkrankungen wie die MG werden als Ausdruck einer Dysregulation des Immunsystems angesehen, die zu einer fehlgesteuerten Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe führen. Die zur Therapie von Autoimmunerkrankungen gegebenen intravenösen 7S-Immunglobuline (IVIg) besitzen in vivo eine Halbwertszeit von 3 bis 4 Wochen. Als klassischer Wirkmechanismus wird hier die Vermittlung der erworbenen und Teils auch angeborenen humoralen Immunität, also die Erkennung und schließlich Elimination von pathogenen Erregern sowie ihrer Metaboliten angenommen. Zudem können Fraktionen der Immunglobuline und die in den Präparationen enthaltenen aktiven, löslichen Immunmoleküle eine regulatorische

Funktion auf die zelluläre und humorale Immunität ausüben. Die exogen zugeführten polyvalenten Immunglobuline greifen also auf mehreren Stufen modulierend in das Immunsystem der Patienten ein.

## 1.2 Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel (Immunglobulin G)

(AMIS-Recherche, aktualisiert am 04.08.2011)

Suchbegriffe: ASKP=10679-5\* AND Textfeld Anwendungsgebiet ?immunmangel?  
AND verkehrsfähig)

\* ASKP 10679-5 = Plasmaproteine vom Menschen

Kiovig <sup>1</sup> Gammagard S/D Subcuvia	Baxter Deutschland GmbH
Intratect	Biotest Pharma GmbH, Dreieich
Beriglobin Privigen Sandoglobulin <sup>2</sup> Vivaglobin (s.c.) Venimmun N <sup>3</sup> Hizentra	CSL Behring GmbH
Flebogamma 5% Flebogammadif 50mg/ml Infusionslösung	Grifols, Langen
Ig Vena 50g/l	Kedrion, Italien
Gammanorm Gammonativ Octagam 5% Octagam 10%	Octapharm, Langenfeld
Gamunex 10%	Bayer/Talecris, Frankfurt
Pentaglobin <sup>4</sup>	Biotestpharma GmbH

<sup>1</sup> am 23 Juni 2011 nahm das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) eine positive Stellungnahme zur Erweiterung der Anwendungsgebiete bei MMN multifokale Motoneuropathie) an

<sup>2</sup> Sandoglobulin enthält als Hilfsstoff Saccharose. Durch den Zusammenhang zwischen Saccharose und akutem Nierenversagen wird dieses Produkt nicht als „State-of-the-art“ gewertet. .

<sup>3</sup> Verkehrsfähig bis 2012; Vertrieb im Ausland

<sup>4</sup> Verkehrsfähig bis 23.10.2015; Vertrieb im Ausland

## 2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikation(en)

(gemäß AMIS-Recherche und Recherche in Fachinfo-Service, aktualisiert am 04.08.2011)

### 2.1 Immunglobulin G (IVIG) mit zugelassenem Anwendungsgebiet Immunmodulation:

Für Kiovig<sup>1</sup>, Gammagard S/D, Intratect, Privigen, Sandoglobulin, Flebogamma 5%, Flebogamma DIF 50mg/ml und 100 mg/ml Infusionslösung, Iq Vena 50g/l, Gammonativ, Octagam 5%, Octagam 10%, Gamunex 10%

Substitutionstherapie bei  
Primären Immunmangelkrankheiten wie:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- allgemeine variable Immunmangelkrankheit
- schwere kombinierte Immunmangelkrankheit
- Wiskott-Aldrich-Syndrom

Myelom oder chronische lymphatische Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infekten

Kinder mit kongenitalem AIDS und rezidivierenden Infekten

Immunmodulation:

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bei Kindern oder Erwachsenen sowohl bei hohem Blutungsrisiko als auch vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl

Guillain-Barre-Syndrom

Kawasaki-Syndrom

Allogene Knochenmarktransplantation

*(Fachinformation für Flebogamma® DIF 50mg/ml und 100 mg/ml Infusionslösung, Instituto Grifols S.A., Barcelona, Stand der Information 09/10)*

### Für Hizentra

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primären Immunmangelsyndromen wie z. B.:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- allgemeine variable Immunmangelkrankheiten
- schwere kombinierte Immunmangelkrankheiten
- IgG-Subklassenmangel mit rezidivierenden Infektionen

Substitutionstherapie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.

*(Fachinformation für Hizentra® DIF CLS Behring GmbH, Stand der Information 04/11)*

Für Gamunex 10 % besteht zusätzlich eine Zulassung für folgendes Anwendungsgebiet:

Chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

*(Fachinformation für Gamunex 10%, Talecris Biotherapeutics GmbH, Stand der Information Mai 2009)*

## 2.2 **Humanes Immunglobulin ohne das zugelassenes Anwendungsgebiet Immunmodulation** Für Beriglobin (Injektionslösung)

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primärem Antikörpermangelsyndrom wie z. B.:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- allgemeine variable Immundefizienzkrankheiten
- schwere kombinierte Immundefizienzkrankheiten
- IgG-Subklassenmangel mit rezidivierenden Infektionen

Substitutionstherapie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen

Hepatitis-A-Prophylaxe,

- für Reisende, die weniger als 2 Wochen vor einer möglichen Exposition stehen, vorzugsweise in Kombination mit einer Impfung  
Zur Langzeitprophylaxe wird die aktive Immunisierung empfohlen.
- für Personen, die weniger als 2 Wochen zuvor exponiert waren  
Therapie der radiogenen Mukositis

*(Fachinformation für Beriglobin®, CSL Behring GmbH, Stand der Information September 2008)*

## Für Subcuvia, Vivaqlobin, Gammanorm (jeweils 160mg/l Injektionslösung)

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primären Immundefizienzkrankheiten wie:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie,
- allgemeine, variable Immundefizienzkrankheiten,
- schwere, kombinierte Immundefizienzkrankheiten
- IgG Subklassen-Mangel mit rezidivierenden Infektionen.

Substitutionstherapie bei Myelomen oder chronisch lymphatischer Leukämie mit schwerer, sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.

*(Fachinformation für Subcuvia® 160mg/l Injektionslösung, Baxter Deutschland GmbH, Stand der Information Dezember 2008)*

## 3. **Epidemiologische und klinische Daten zur Indikation**

Die Myasthenia gravis (MG) gilt in den meisten Fällen als Autoimmunerkrankung, die spontan progredient oder in Schüben verläuft und meist generalisiert, sehr selten sind spontane Remissionen. Andererseits kommen verschiedene Varianten kongenitaler Myasthenie-Syndrome vor, die hier nicht behandelt werden.

Das Kardinalsymptom der MG ist eine abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur, die im Tagesverlauf zunimmt und sich nach Ruhepausen bessert.

Die Erkrankung kann im Bereich der okulären oder fazio-pharyngealen Muskelgruppen beginnen, selten primär die respiratorischen Muskulatur betreffen. Häufig tritt eine Generalisation mit Beteiligung sämtlicher quergestreifter Muskeln ein.

Ursache ist eine gestörte neuromuskuläre Erregungsübertragung an der neuromuskulären Synapse z.B. aufgrund eines Verlustes von Acetylcholin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte durch Autoantikörper.

Die MG hat eine Inzidenz von 0,2 bis 2,0 pro 100 000 Einwohner, die Prävalenz beträgt 5 bis 50 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner (GROB 1987; OOSTERHUIS 1997; SLESAK 1998; EVOLI 2000; VINCENT 2001).

Die MG kommt in allen Altersgruppen vor, wird zunehmend häufiger im höheren Alter diagnostiziert (SOMNIER 2005). Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt eine Häufung in der 2. und 3. Dekade: Junge Frauen erkranken zwei bis dreimal häufiger als Männer. Eine weitere Häufung wird in der 6. bis 7. Dekade mit einer Prädominanz von Männern beobachtet. Rund 10% der Betroffenen sind Kinder unter 16 Jahren (ANDREWS 1994).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten beginnt die Erkrankung als okuläre Myasthenie, im Spontanverlauf kommt es innerhalb von 2 bis 3 Jahren häufig zur Entwicklung einer generalisierten Myasthenie (leichter, mittlerer, schwerer Ausprägung). Der Schweregrad wird zunehmend anhand der MGFA-Klassifikation vorgenommen und in der Langzeitbeobachtung für die Therapieentscheidungen einbezogen, nicht zuletzt auch für die Studienpopulationen berücksichtigt (s. Kap.9.1). Vor allem bei schweren Verlaufsformen besteht eine erhöhte Gefahr für einen therapierefraktären Verlauf der MG. Bei Vorhandensein eines Thymoms, oder anderen Neoplasie spricht man von einer „paraneoplastischen“ MG. Autoantikörper der IgG-Klasse (z.B. Acetylcholin-Rezeptorprotein-AK, MuSK-AK) können die Plazentaschranke passieren oder beim Stillen über die Muttermilch übertragen werden, so dass eine transitorische neonatale MG hervorgerufen werden kann. Mit einer späteren MG beim Kind muss nicht gerechnet werden. Die neuromuskuläre Synapse weist bei der MG eine geringere Toleranz gegenüber solchen Medikamenten auf, die direkt oder indirekt die Funktion der dort vorhandenen Ionenkanäle oder der Acetylcholinesterase beeinflussen. Medikamente, wie D-Penicillamin und Chloroquin, Basistherapeutika in der Rheumatologie, können selbst eine autoimmune Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positive MG induzieren, die nach Absetzen jedoch meist reversibel ist.

Andere Medikamente, wie zum Beispiel Benzodiazepine, Muskelrelaxantien sowie einige Antibiotika (z.B. Tetrazykline, Macrolide (besonders Telithromycin)) können eine

bestehende MG verschlechtern oder eine latente Störung demaskieren (Leitlinien der DGN 2008).

Selten kommt es innerhalb von Stunden oder selten auch Tagen zu einer lebensbedrohlichen Exazerbation bzw. einer myasthenen Krise mit schweren Lähmungen, Schluckstörungen sowie respiratorischer Insuffizienz und Aspirationsgefahr, welche intensivmedizinisch behandelt werden muss. Ursachen sind meist Infektionen, Medikamenteneinnahmefehler und/oder die unzureichende Immunsuppression oder gar deren zu frühe Beendigung. Zudem kann es bei Frauen prämenstruell oder postpartal zu schweren Exazerbationen kommen, nur selten während der Schwangerschaft. Gefährdet sind jedoch besonders Patienten mit instabilen bulbären und respiratorischen Symptomen und multimorbide Patienten im höheren Lebensalter. Auch unter einer guten intensivmedizinischen Therapie u.a. mit Plasmaaustausch und Immunglobulingaben hat die Myasthene Krise noch eine Mortalität von bis zu 5% (JANI-ACSADI und LISAK 2007). MG-Patienten mit gehäuften Exazerbationen bzw. Krisen haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (ALSHEKHLEE 2010).

Wichtige Differentialdiagnosen zur MG sind: Lambert-Eaton-Syndrom, kongenitale Myasthenie-Syndrome, medikamenteninduzierte myasthene Syndrome, Botulismus, Polymyositis, Dermatomyositis, mitochondriale Myopathien, okulopharyngeale Muskeldystrophien, Motoneuronerkrankungen, akute Polyradikulitiden (z.B. Miller-Fisher-Syndrom), kongenitale Augenmuskelparesen, okuläre Myositis, endokrine Orbitopathie, okuläre Symptome bei multipler Sklerose, Raumforderungen retrobulbär, an der Schädelbasis oder intrazerebral, funktionelle Paresen.

#### **4. Zugelassene Wirkstoffe für die beurteilte Indikation**

##### **4.1. Pathophysiologische Grundlagen**

Die MG gehört zu den seltenen Erkrankungen (rare disease) im Sinne der „Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 2000“. Die MG ist eine Autoimmunkrankheit, die durch neu gebildete Autoantikörper gegen den muskulären Typ des Nicotinrezeptors entsteht.

Die Antikörper gegen den Azetylcholin-Rezeptor (AChR-AK) können den Rezeptor direkt blockieren, sie bewirken aber vor allem, dass die Rezeptoren rascher abgebaut

werden mit der Folge der Reduktion der rezeptortragenden Falten der subsynaptischen Membran.

Bei MG-Patienten ohne AChR-AK, der sogenannten seronegative MG, sind in 10 -15 % Antikörper gegen die muskel-spezifische Tyrosinkinase (MuSK-AK) aufgedeckt worden, die somit eine Variante der MG charakterisieren mit auch besonderen therapeutischen Herausforderungen (Sanders&Evoli2011). Eine seltenere Variante ist die MG mit „low affinity“-Antikörpern (LEITE 2008). Die meisten Patienten mit MG sind chronisch Kranke und benötigen eine oftmals lebenslange intensive Behandlung und ärztliche Betreuung. Bessere therapeutische Möglichkeiten in Verbindung mit einer intensiven Betreuung von Myasthenie-Patienten, zum Beispiel in spezialisierten Myasthenie-Zentren, haben den Krankheitsverlauf und die Prognose entscheidend verbessert. Krisenhafte Verschlechterungen werden heute insbesondere auch wegen der konsequenten immunsuppressiven Langzeitbetreuung nur noch selten beobachtet, sind aber als „rare occasions“ mit einem unmittelbar lebensbedrohlichen Verlauf belastet.

Neben den allgemeinen Maßnahmen ruht die Behandlung der MG auf vier Therapie-Säulen:

- Verbesserung der neuromuskulären Übertragung durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren (symptomatische Therapie)
- Immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie
- Interventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung schwerer Exazerbationen oder intensivmedizinisch zu behandelnder myasthener Krisen, wie etwa die Aphereseverfahren (Plasmaaustausch, selektive Immunadsorption)
- Thymektomie

Auf dieser Grundlage muss für jeden Patienten ein individuelles Therapieregime erarbeitet werden, welches im Verlauf den klinischen Bedürfnissen jeweils weiter im Hinblick auf eine optimale muskuläre Funktionsverbesserung und unter Berücksichtigung eines minimalen Therapierisikos angepasst wird (Leitlinien der DGN 2008).

#### **4.2. Zugelassene Substanzen**

Eine Recherche in der Datenbank AMIS unter dem Suchbegriff „Myasthen?“ + „verkehrs-fähiges Arzneimittel“ ergab folgende für die Anwendung bei Myasthenia Gravis zugelassenen Wirkstoffe:

#### 4.2.1 Glukokortikoide

##### Prednisolon und Prednison

Neurologische Erkrankungen (DS: a):

- **Myasthenia gravis** (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin)
- chronisches Guillain-Barre´-Syndrom
- Tolosa-Hunt-Syndrom
- Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie
- Multiple Sklerose (akuter Schub)
- Vorbeugung einer Neuralgie nach Herpes zoster
- BNS-Krämpfe

*(Fachinformationen für Decortin® H 10mg, Merck Pharma GmbH, Stand der Information Februar 2006 und für Decortin 1mg, 5mg, 5mg Rheuma, 20mg, 50 mg, Merck Pharma GmbH, Stand der Information Februar 2002)*

Glukokortikoide werden bei der MG überwiegend kombiniert mit Inhibitoren der Acetylcholinesterase und Azathioprin eingesetzt. Eine immunsuppressive Monotherapie ausschließlich mit Glukokortikoiden bleibt dagegen Ausnahmen vorbehalten (SKEIE 2010), wie einer okulären Myasthenie, die nicht ausreichend mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren therapiert werden kann. Auch kann das Risiko eines späteren Übergangs in eine generalisierte Myasthenie signifikant gesenkt werden (MONSUL 2004, SCHNEIDER-GOLD 2005).

Die entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung von Glukokortikoiden beruht auf verschiedenen Mechanismen. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, wodurch u.a. die Genaktivierung von proinflammatorischen Zytokinen unterdrückt wird (SCHEINMAN 1995).

#### 4.2.2 Azathioprin

Azathioprin ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten **Myasthenia gravis**. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweisereduziert werden.

*(Fachinformation für Imurek®, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Stand der Information April 2008)*

Erste erfolgversprechende Behandlungsversuche mit Immunsuppressiva wie Azathioprin erfolgten bereits 1969 (MERTENS 1969).



Nach anfänglichen Rückschlägen durch die teilweise erheblichen Nebenwirkungen bei Einsatz bestimmter Immunsuppressiva, wie Aktinomycin, wurde dann in Europa Azathioprin als Standardtherapeutikum bei generalisierter MG allgemein anerkannt (HOHLFELD 1996).

Azathioprin ist ein Purinanalogen und als Therapeutikum der ersten Wahl für die immunsuppressive Behandlung der MG zugelassen. Azathioprin ist ein inaktives „Pro Drug“ eines Antimetaboliten, welches in vivo durch die Thiopurinmethyltransferase rasch in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. 6-Mercaptopurin hemmt die Biosynthese von Purinnucleotiden.

Übereinstimmend werden in klinischen Studien Besserungsraten zwischen 60-80 % durch den Einsatz von Azathioprin berichtet, wobei jedoch zumeist retrospektiv und nicht kontrolliert vorgegangen wurde (KUKS 1991). In einer kontrolliert durchgeführten, französischen Studie zeigte sich im Vergleich zwischen Prednison und Azathioprin in der Langzeitbeobachtung von bis zu durchschnittlich 30 Monaten ein günstigerer Effekt bei den mit Azathioprin behandelten Myasthenie-Patienten (MYASTHENIA GRAVIS CLINICAL STUDY GROUP 1993). Eine kontrollierte Studie zur Kombination von Prednison und Azathioprin zeigte im Vergleich zur Prednison-Monotherapie einen positiven Effekt durch den zusätzlichen Einsatz von Azathioprin (PALACE 1998). In der Eindosierungsphase von Azathioprin kann mit einer ausreichenden Wirksamkeit nach 12 bis 18 Monaten gerechnet werden (MYASTHENIA GRAVIS CLINICAL STUDY GROUP 1993). Allerdings können auch unter einer stabilen und effektiven immunsuppressiven Langzeittherapie unerwartet Exazerbationen bzw. myasthene Krisen beobachtet werden.

#### **4.2.3 Acetylcholinesterase-Inhibitoren**

##### Pyridostigminbromid

##### **Myasthenia gravis**

*(Fachinformation für Mestinon®10, Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH, Stand der Information August 2008)*

##### Neostigminmetilsulfat

Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien

##### **Myasthenia gravis**

*(Fachinformation für Neostig® 0,5 mg Carino, Carinopharm GmbH, Stand der Information März 2007)*

### Distigminbromid

Zur Behandlung von

- neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts
- postoperativer Darmatonie
- **Myasthenia gravis**

*(Fachinformation für Ubretid®, Nycomed Deutschland GmbH, Stand der Information Juni 2008)*

Die Wirkung der Cholinesterase-Hemmstoffe ist seit den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts bekannt (s. Übersicht SCHUMM und HENZE, 2011). Vermutlich werden die noch vorhandenen Rezeptoren nach Hemmung der Acetylcholinesterase durch den relativen Anstieg von Acetylcholin im synaptischen Spalt vollständiger aktiviert. Die bei der Myasthenie eingesetzten Acetylcholinesterase-Inhibitoren wirken reversibel (TAYLOR 2000). Die Carbamylesterverbindungen Pyridostigminbromid und Neostigmin binden nahe der katalytischen Einheit des Enzyms, wo sie deutlich langsamer als Acetylcholin hydrolysiert werden. Zunächst bilden sie mit dem Enzym einen Komplex. Das Enzym wird dann carbamyliert und allmählich durch hydrolytische Spaltung des Esters regeneriert. Die Carbamylgruppe wird kovalent an die Acetylcholinesterase übertragen, wodurch die Enzymaktivität für 1 bis 4 Stunden gehemmt wird. Entsprechend wird das Acetylcholin-Angebot im synaptischen Spalt der motorischen Endplatte erhöht.

Pyridostigminbromid ist das Medikament der ersten Wahl für die orale Langzeitbehandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und ist die Basis der medikamentösen Myasthenie-Behandlung. Ziel dieser symptomatischen Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren ist eine rasche Zunahme der Muskelkraft durch eine Verbesserung der neuromuskulären Signalübertragung über eine Hemmung des Acetylcholinabbaus.

Besonders hilfreich ist die späte Einnahme von retardiertem Pyridostigminbromid, um eine Besserung der Befindlichkeit, insbesondere bei nächtlicher Hypoventilation, am nächsten Morgen zu erreichen. Die Retard-Anwendung ist auch günstig bei häufig über den Tagesverlauf verteilten Fluktuationen der Muskelkraft.

## 5. Weitere Behandlungsstrategien / Outcome

Bei Versagen der zugelassenen Standardtherapie werden entsprechend den Leitlinien der DGN (2008) zahlreiche Substanzen mit immunsuppressiver Wirkung eingesetzt, was im „Off-label-Use“ erfolgen muss.

Behandlungsziele dabei sind in der Regel, entweder die Abwendung einer bestehenden Progression der MG bzw. eine Besserung eines besonders bedrohlichen Schweregrades, z.B. MGFA-Klassifikation IV und V. Die nachfolgende Übersicht fasst die Liste der in den LL der DGN genannten Stoffe zusammen, mit einer neuen Version ist 2012 zu rechnen.

### 5.1. Mycophenolat Mofetil (MMF)

Mycophenolat Mofetil ist das Prodrug der immunsuppressiv wirkenden Mycophenolsäure. Die Substanz ist ein nicht kompetitiver, selektiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, einem Schlüsselenzym bei der De-novo-Synthese von Guanodinukleotiden in T- und B-Lymphozyten. Mycophenolsäure wirkt stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen. Die Substanz hemmt darüber hinaus die Produktion von Antikörpern (s. ALLISON 1996).

Zugelassen ist MMF in Kombination mit Ciclosporin A und Cortikosteroiden zur Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion bei Patienten mit allogenen Nieren- und Herztransplantaten.

Nach einem erstmaligen, 1998 erschienenen Bericht über einen günstigen Therapieeffekt von MMF auf einen bislang therapieresistenten Patienten (HAUSER 1998) wurden neben weiteren Fallberichten (SCHNEIDER 2001) zwei offene Studien zur Myasthenie-Therapie mit MMF bei zuvor therapieresistenten Patienten publiziert (CHAUDHRY 2001; CIAFALONI 2001). In beiden Studien erfolgte die Behandlung von 32 bzw. 12 Myasthenie-Patienten mit 2x 1 g Mycophenolatmofetil. Es zeigte sich bei 22 von 32 (CHAUDHRY 2001) bzw. bei 8 von 12 Patienten (CIAFALONI 2001) eine signifikante Besserung der Muskelkraft oder ein geringerer Glukokortikoid-Tagesbedarf. Dieser günstige Effekt zeigte sich trotz der bei allen Patienten vorliegenden, nur schwer therapeutisch zu beeinflussenden Myasthenie. Eine erste Plazebo-kontrollierte als Pilotstudie angelegte Studie an MG-Patienten bestätigte die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil (MERIGGIOLI 2003).

In zwei weiteren großen, Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studien hat sich ein Einspareffekt von Steroiden innerhalb von 36 Wochen unter Komedikation von Mycophenolatmofetil nicht gezeigt (SANDERS 2008; THE MUSCLE STUDY GROUP 2008).

Unter Berücksichtigung der seltenen Konstellation einer Azathioprin- refraktären MG wird in den Leitlinien der DGN MMF als geeignete Therapieoption (second line) empfohlen (DGN-Leitlinien, 2008).

## **5.2 Ciclosporin A (CiSA)**

Ciclosporin A ist ein zyklisches Polypeptid, das am häufigsten in der Transplantationsmedizin eingesetzt wird. Es ist ein potentes immunregulatorisches Medikament, das überwiegend, aber nicht ausschließlich auf der Ebene der T-Zellaktivierung durch Inhibition der Zytokinsynthese wirkt.

Zu CiSA liegt eine kontrollierte prospektive und Plazebo-kontrollierte Studie vor (TINDALL 1993). Auch wurde in einer randomisierten Studie die Wirksamkeit von Ciclosporin mit derjenigen von Azathioprin verglichen (SCHALKE 1988). Ferner wurde mehrmals retrospektiv über den Einsatz von Ciclosporin bei MG berichtet (BONIFATI 1997).

CiSA wird als second-line Medikament eingesetzt, dessen Anwendung aufgrund der ernsthaften Nebenwirkungen, der zahlreichen Arzneimittelwechselwirkungen sowie durch die erforderlichen Blutspiegelbestimmungen sehr eingeschränkt ist (DGN Leitlinien, 2008).

## **5.3 Methotrexat (MTX)**

Methotrexat gehört zu den früh entwickelten zytostatischen Substanzen, mit denen vorübergehende Remissionen bei Leukämie und in der Behandlung von Chorionkarzinomen möglich waren. Das Medikament hemmt als Derivat der Folsäure die Dihydrofolat-Reduktase und außerdem die Folsäure-abhängige Neusynthese von Purin und Thymidylat.

Nur in wenigen älteren Arbeiten wurde über den Einsatz von Methotrexat bei MG berichtet (MERTENS 1969). Kontrollierte Therapiestudien sind nicht bekannt.

#### 5.4 Cyclophosphamid (CSA)<sup>5</sup>

Cyclophosphamid gehört zur Gruppe der bifunktionellen alkylierenden Cytostatika und übt sowohl zytotoxische als auch immunsuppressive Effekte aus.

Prospektiv setzten Perez et al. (PEREZ 1981) bei insgesamt 42 Myasthenie-Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien CSA ein und erreichten so häufig auch in der Langzeitbeobachtung eine komplette Remission. Eine weitere doppelblind, Plazebo-kontrolliert und randomisiert durchgeführte Studie zum Effekt einer i. v. Gabe von CSA in monatlichen Abständen über den Zeitraum eines Jahres bestätigte diesen günstigen Effekt (DEFEO 2002).

DRACHMAN und Mitarbeiter (2003) berichten über erfolgreiche Behandlungen mit CSA von drei therapierefraktären Patienten mit myeloablativen Dosen.

Vergleichbare Erfahrungen bei einzelnen Patienten mit ansonsten therapierefraktärer MG werden auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet (z.B. LIN 2005).

Cyclophosphamid sollte wegen der erheblichen Toxizität nur kurzzeitig und nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen mit anderen Medikamenten keine ausreichende Stabilisierung erreicht werden konnte (DGN-Leitlinien, 2008).

#### 5.5 Tacrolimus (TAC)

Tacrolimus greift über die Inhibition von Calcineurin in die Calcium-abhängige Signaltransduktion bei der T-Zellaktivierung ein.

Tierexperimentell unterdrückt TAC die Induktion einer experimentellen autoimmunen Myasthenie bei der Ratte (YOSHIKAWA 1997). Bislang wurden für TAC bei der Myasthenie lediglich offene Fallserien berichtet, die unter TAC im Verlauf stabilere Remissionen, niedrigere Antikörpertiter und geringeren Steroidbedarf beschrieben (EVOLI 2002; PONSETI 2002 und 2007, DGN-Leitlinien 2008).

---

<sup>5</sup> Cyclophosphamid ist gemäß Punkt 4.1 (Anwendungsgebiete) der Fachinformation für Endoxan®, Stand November 2008 für „...Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“ wie schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis, Wegener-Granulomatose....“ zugelassen. 2004 wurde die Nennung des Anwendungsgebietes Myasthenia gravis gestrichen.

## 5.6 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das humane B-Zell-Oberflächenantigen CD20. Bei der MG existieren bislang Einzelfallbeschreibungen von Patienten mit ansonsten therapierefraktärer Erkrankung, wie zum erfolgreichen Einsatz bei der Myasthenie nach Knochenmarktransplantation eines 27jährigen Mannes (ZAJA 2000). Interessanterweise erwies sich Rituximab auch bei Fällen eines anti-MuSK-Antikörpers als gut wirksam (HAIN 2006).

Hierauf basierend erscheint Rituximab als zukünftige Alternative bei therapierefraktären Myasthenieverläufen. Diese Therapieoption ist jedoch momentan noch als experimentell anzusehen und Einzelfällen vorbehalten (DGN-Leitlinien, 2008).

## 5.7 „Anti-sense“-Therapie

Eine aktuelle Therapieentwicklung macht sich molekulargenetische Methoden zur Beeinflussung der Acetylcholinesterasewirkung zu nutze. Dabei werden „anti-sense“-Oligodeoxynukleotide komplementär zum menschlichen Acetylcholinesterase-Gen selektiv mit der AChE mRNA zur Bindung gebracht und so die Proteintranslation des Enzyms verhindert (BRENNER 2003, SUSSMAN 2008).

## 5.8 Leflunomid und Rapamycin

Zu den neuen Immunsuppressiva Leflunomid und Rapamycin liegen nur tierexperimentelle Untersuchungen vor, die die Anwendung bei der Myasthenie gravis als aussichtsreich erscheinen lassen (BURKHARDT 1997; VIDIC-DANKOVIC 1995).

## 5.9 Immunglobulin G

Hochdosiertes intravenöses 7 S-Immunglobulin G (IVIg) wird seit Anfang der 80er Jahre zur Behandlung myasthener Exazerbationen eingesetzt (FATEH-MOGHADAM 1984, GAJDOS 1984). Es wird davon ausgegangen, dass die klinische Wirksamkeit der verschiedenen IVIg-Präparationen einander entspricht (RATKO 1995). Die intravenös in hoher Dosis zugeführten Immunglobuline besitzen grundsätzlich die Fähigkeit, modulatorisch in das bei Autoimmunerkrankungen gestörte immunologische Netzwerk einzugreifen (DWYER 1992). Eine Reihe potenzieller Wirkmechanismen werden diskutiert, die das gestörte immunologische Netzwerk beeinflussen und so die klinische Wirksamkeit erklären.

IVIg ist vorwiegend bei Patienten mit schweren Exazerbationen oder myasthenen Krisensituationen eingesetzt worden, aber auch in der Langzeittherapie bei

therapierefraktären und schwersten Verläufen als Add-on-Therapie (z.B. fortdauernden respiratorischer Insuffizienz).

Die übliche Standarddosierung liegt bei 0,4 g pro Kilogramm Körpergewicht an 5 konsekutiven Tagen. Diese von IMBACH et al. 1981 bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura eingeführte Form der IVIG-Therapie (IMBACH 1981) wurde nachfolgend auch im Rahmen von klinischen Studien bei anderen immunologischen Krankheitsbildern angewandt.

Vergleichende Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung bei den verschiedenen Anwendungsgebieten liegen bislang nicht vor. Eine Zusammenfassung der Erfahrungen bei der Myasthenie von Schuchardt 1995 mit den bis dato publizierten Einzelfällen und den offenen Therapiestudien ergaben einen günstigen Effekt für die IVIG-Therapie bei 148 von 201 (74 %) der Fälle (SCHUCHARDT 1995). Durchschnittlich setzt die Besserung nach 5-8 Tagen ein und hält bei den meisten Patienten mindestens bis 28 Tage an (ARSURA 1986). Bei einigen Patienten mit schwierigen Verläufen kann durch die wiederholte Anwendung einer IVIG-Serie eine gute klinische Stabilität erreicht werden (SCHEGLMANN 1998; HILKEVICH 2001).

Die Ergebnisse einer ersten prospektiven randomisierten Studie mit 2 Parallelgruppen (IVIG und Plasmaaustausch) bei 97 Patienten mit myasthener Exazerbation zeigte eine gute Wirkung für beide Therapieformen. Ein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen Plasmaaustausch und der IVIG Behandlung wurde nicht beobachtet, allerdings ist die Gabe von IVIG nebenwirkungsärmer und länger wirksam (GAJDOS 1997). Zum gleichen Ergebnis kommt auch die Studie von BARTH (2011), die nach dem gleichen Design aufgebaut ist.

In einer Plazebo-kontrollierten Studie war IVIG überlegen wirksam (ZINMAN 2007).

Ob die Wirksamkeit der IVIG bei der myasthenen Krise mit der Behandlung durch Plasmaaustausch oder Immunadsorption gleichgesetzt werden kann, wird noch nicht einheitlich beurteilt (SCHUCHARDT 1993; FLEISCHER und SCHUMM 1994). Zudem ist anzumerken, dass die IVIG-Therapie nicht in allen Fällen zu verlässlichen Ergebnissen führt (STRICKER 1993). Eine multizentrische, retrospektive Analyse von 54 Krisenbehandlungen ergab deutlich kürzere Beatmungszeiten und frühere Extubationen bei Plasmaaustausch im Vergleich zur IVIG-Therapie (QURESHI 1999). Deshalb bevorzugen einige Zentren die Apheresetherapie (d. h. die Plasmaaustausch bzw. die Immunadsorption) zur Behandlung der myasthenen Krise. Eine wichtige Indikation zur Immunglobulingabe besteht jedoch bei Patienten, die nach einer

Plasmapherese-Therapie noch nicht ausreichend stabilisiert sind. Hier konnten in vielen Fällen eine gute Besserung und weitere Stabilisierungen erzielt werden (GAJDOS 2007).

In einer prospektiv angelegten, randomisierten Doppelblindstudie zum Vergleich von IVIG versus Methylprednisolon bei 33 Patienten mit nicht lebensbedrohlichen myasthenen Entgleisungen konnte gezeigt werden, dass die IVIG-Therapie einer Standardbehandlung mit Methylprednisolon mindestens gleichwertig ist (Studie von SCHUCHARDT 2002, zitiert in GAJDOS 2008).

Die Literaturrecherche wird unter den Punkten 7 – 9 dargestellt.

### **5.10 Aphereseverfahren: Plasmaaustausch / Immunadsorption**

Zur Behandlung krisenhafter Verschlechterungen bei generalisierter MG führten PINCHING (1976) erstmals Plasmaaustauschverfahren ein.

Ziel dieser Therapie ist eine möglichst rasche und vollständige Elimination der zirkulierenden Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper und anderer Proteine aus dem Blut des Patienten.

Die Plasmapherese wird bei der Mehrzahl der Patienten mit drohender oder manifester myasthener Krise, fehlender Wirksamkeit einer Immunsuppression oder als operationsvorbereitende Maßnahme bei schweren generalisierten Myasthenien mit Erfolg angewandt. Durchgängig werden signifikante Besserungsraten von 60-90 %, teilweise sogar vollständige Remissionen erreicht (DGN-Leitlinien 2008, SKEIE 2010). Ein 2007 aktualisierter Cochrane-Review identifizierte eine einzige randomisierte, unverblindete Studie an 14 Patienten, in der Plasmaaustausch plus Prednison gegen Prednison allein verglichen wurde. Im Plasmaaustausch-Arm erreichten die Patienten nominal eine höhere Besserung der Muskelkraft, was aber Signifikanz verfehlte. Der Cochrane-Review identifizierte des Weiteren 7 offene Studien mit insgesamt 316 Patienten, wobei bei 76,4% ein Therapieerfolg erreicht wurde.

Die Immunadsorption wird mittlerweile bereits von einer Reihe spezialisierter Zentren alternativ zum Plasmaaustausch eingesetzt. Eine deutliche Besserung wurde bei 70-80 % der behandelten Patienten erreicht. Die Besserungsrate entspricht somit derjenigen, die mit dem Plasmaaustausch erzielt wird (YEH 2005).



### **5.11 Thymektomie**

Eine Reihe gewichtiger Argumente spricht dafür, dass der Thymus eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der MG spielt (HOHLFELD und WEKERLE 1994)

Die Thymektomie hat deshalb einen festen Platz im therapeutischen Regime der MG gefunden (SCHUMM 1985; NIX 1997; TOYKA und HOHLFELD 1999), wenngleich bis heute weder die spezifischen Wirkmechanismen der Thymektomie bekannt sind noch eine prospektive, kontrollierte Studie zum Vergleich zwischen operativer und medikamentöser Therapie bei MG vorliegt (DGN-Leitlinien, 2008).

## **6. Sonstige Angaben**

In Italien sind intravenöse Immunglobuline zur Anwendung bei MG zugelassen (s. italienische Fachinformation für Endobulin® SD, Baxter S.p.A. Italien, Stand der Information Juni 2005).

## **7. Erkenntnismaterial / Recherche**

Durch eine Recherche in pubmed, medline und EMBASE im August 2009, ferner fortlaufend während des Bearbeitungsprozesses durch die Expertengruppe, unter den Suchbegriffen ‚myasthenia gravis‘ und ‚intravenous immunoglobulin‘ sind sämtliche relevante Publikationen erfasst worden.

Zusätzlich wurden Literaturlisten von Reviews, incl. Cochrane-Review und klinischen Studien sowie die Literaturliste der Leitlinien der DGN (2008) zur Vervollständigung herangezogen (s. Anlage 1, Literaturliste).

Von den Publikationen wurden jene ausgewählt, die sich mit IVIG in der Therapie der MG beschäftigen und als vollständiges Manuskript veröffentlicht sind.

Weiterhin wurde Material von einem pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt. Zusätzlich lagen die Expert Opinion, EMEA05016 30 June 2005 sowie das EMA Konzeptpapier, Revision der europäischen Core SPC vor.

Eine Recherche in der Cochrane-Datenbank am 04.02.2011 ergab keine neuen Treffer (s. Anlage 4).

Des Weiteren wurde eine Studie ergänzt, die zum letzten Recherche-Datum unter

Eingabe der Suchkriterien von den aufgerufenen Datenbanken noch nicht ausgewiesen wurden, die den Expertenmitgliedern jedoch bereits vorlag (Barth 2011).

## **8. Auswahlkriterien für Studien**

Ausgewählt wurden alle randomisierten oder quasi-randomisierten Studien, in welchen intravenöse Immunglobuline (IVIG) angewandt wurden und gegen Placebo oder Negativkontrolle bzw. gegen eine Referenztherapie (z.B. niedrige IVIG-Dosierung oder Plasmaaustausch) bei Patienten mit MG verglichen wurden (Vgl. Ziffer 10). Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Einschlusskriterien so gewählt wurden, dass bei den Patienten mit schweren Krankheitsstadien (bulbäre Symptome und Atemstörungen) eine Placebothherapie ethisch nicht vertretbar ist. Daher wurde in diesen Fällen eine wirksame Vergleichstherapie (z.B. Plasmaaustausch oder eine niedrig-dosierte IVIG-Gabe) eingesetzt. Daher wurde auch die Studie von GAJDOS (2005) berücksichtigt. Das Zielkriterium war die Veränderung eines spezifischen Myasthenie-Score (Ermüdbarkeit/Muskelstärke) vor und nach Behandlung (z.B. QMG-Score, Post-intervention Status, MGFA (myasthenia gravis functional assessment), u.a.).

Bei Patienten mit IVIG-Langzeittherapie bei MG war das primäre Zielkriterium eine Verbesserung von mindestens einem Grad auf einer funktionellen Skala zwischen Tag 0 und mindestens 6 Monate nach Beginn der Therapie.

Alle Studien, die die Auswahlkriterien erfüllen, sind in Form von Extraktionsbögen in Anlage 2 beigefügt. Publikationen, die ausgeschlossen wurden, sind in tabellarischer Form mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anlage 3 aufgeführt.

## **9. Ergebnis der Recherche**

Es wurden 7 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Bei einer Studie (SCHUCHARDT 2002, zitiert in GAJDOS 2008) handelt es sich um ein bisher unveröffentlichtes Manuskript, so dass diese Studie zur Bewertung nicht mit herangezogen werden konnte. Die verbleibenden 6 Studien können der Evidenzstufe 1 gemäß SIGN zugeordnet werden.

### **9.1 Studien**

In der Behandlung der Exazerbation der MG mit IVIG in einer Placebo-kontrollierten, randomisierte kontrollierte Studie mit 51 Patienten war die Wirksamkeit von IVIG statistisch signifikant (ZINMAN 2007). In dieser Studie wurden als klinischer Parameter der QMG-Score (Quantitative Myasthenia Gravis- Score) sowie der PIS (Post-

intervention Status) eingesetzt.

Während im QMG-Score zwischen den Gruppen zwar eine Besserung um 2.5 Skalenpunkte ergab, die nicht die Signifikanzgrenze überschritt, zeigte der PIS, der die klinische Verbesserung abbildet, mit 25 % der IVIG-Patienten gegenüber der Placebogruppe (6%) einen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit ( $p < 0.004$ ). Keiner der IVIG-Patienten verschlechterte sich, 4 % in der Vergleichsgruppe. Diese Studie (Sign 1) stellt eine reliable Evidenz zur Wirksamkeit von IVIG bei MG-Patienten mit einer Exazerbation in einem Add-on-Design zur Verfügung.

Eine weitere kontrollierte, randomisierte Studie zu Behandlung der MG mit IVIG wurde von Gajdos et al. (1997) publiziert. Diese Studie war eigentlich als Parallelgruppen-Vergleich zwischen IVIG (chromatography-purified and solvent detergent-treated polyvalent Igs., Gammachron, LFB, France) und Plasmaaustausch angelegt. Obwohl das primäre Ziel, einen wirksamkeitsunterschied zwischen IVIG und PE nachzuweisen, nicht erreicht wurde, können die Ergebnisse als Beleg für die Wirksamkeit jeder einzelnen der Therapien, insbesondere als von IVIG herangezogen werden: auch im IVIG-Arm der Studie zeigten sich signifikante intraindividuelle Verbesserungen des MMS-Scores von einer Größenordnung (im Mittel rund 16 Punkte), die bei unbehandelten Patienten klinisch nicht einmal in einzelfällen zu beobachten ist. Die Intraclass-Korrelation ist für den MMS-Score sehr gut ( $r = 0.906$ ) und damit aussagekräftig (SHARSHAR et al. 2000). Nach dem Studiendesign ist ein einfluss von Cholinesterasehemmern nicht gegeben.

Die nach einem ähnlichen Studiendesign unternommene Studie von BARTH (2011) an 84 MG-Patienten untersuchte IVIG versus Plasmaaustausch über 14 Tage und mit einer Nachbeobachtung über 60 Tage. Dabei wurden ebenfalls der QMG und der PIS angewandt. Der QMG am 14. Tag betrug für die IVIG-behandelten Patienten  $3.2 \pm 4.1$  (95% CI 2-4.5), der PIS zeigte in 69 % eine Besserung (Plasmaaustausch 65 %).

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, multizentrische Studie wurde die Standard-Dosis von 2 g/kg IVIG eingesetzt und anstelle eines Plasmaaustausches als Referenztherapie 1g/kg IVIG eingesetzt. In beiden Gruppen zeigte sich eine Wirksamkeit von IVIG in der Therapie der akuten Exazerbation. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von IVIG 1 g/kg bzw. 2 g/kg KG (GAJDOS 2005) beobachtet werden.

Hinsichtlich der Verträglichkeit scheinen IVIG dem Plasmaaustausch unterlegen. Der Plasmaaustausch erreicht einen schnelleren Eintritt des Behandlungserfolgs als IVIG (RONAGER 2001).

In der Langzeittherapie werden IVIG als Add-on-Therapie eingesetzt, insbesondere wenn eine Therapieresistenz unter laufender Immunsuppression vorliegt oder wenn wegen schwerer Nebenwirkungen diese Behandlung als bedenklich eingestuft wird. Zahlreiche Fallserien wurden publiziert, die jedoch keine ausreichende Studien-Daten liefern, die eine hinreichende Evidenz für eine solche Langzeittherapie mit IVIG belegen.

## **9.2 Leitlinien, Review, Cochrane-Review**

Bei folgenden Publikationen handelt es sich um relevante Metaanalysen, Leitlinien oder Reviews, die zu dem Ergebnis kommen, dass der Einsatz von IVIG bei akuter Exazerbation der MG bzw. der myasthenen Krise eine geeignete wirksame Therapieoption darstellt, gegen eine Indikation eines Aphereseverfahrens abgewogen werden.

ELOVAARA (2008). EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurological diseases.

### Fazit:

Die Wirksamkeit von IVIG konnte bei akuter Exazerbation von MG sowie in der Kurzzeitbehandlung der schweren Myasthenia gravis gezeigt werden (Level A Empfehlung). Es liegt keine ausreichende Evidenz zur Empfehlung von IVIG allein oder in Kombination mit anderen immunmodulierenden Pharmaka in der Langzeittherapie der MG vor.

GAJDOS (2008). Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Review.

### Fazit:

In der Behandlung der Exazerbation der MG konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie von IVIG versus Placebo die Wirksamkeit von IVIG gezeigt werden. Eine andere Studie zeigte keinen Unterschied zwischen IVIG und Plamapherese in der Behandlung der Exazerbation der MG.

Bei MG gibt es derzeit ungenügend Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von IVIG im Einsatz als Langzeittherapie.

Für den Einsatz einer Add-on-Therapie von IVIG in der Langzeittherapie liegt derzeit keine ausreichende Evidenz aus randomisierten Studien vor, wenngleich Hinweise auf eine steroid-sparende Wirkung aus 2 Fallserien abgeleitet werden können (RØNAGER 2001).

FEASBY (2007). Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions.

Fazit:

IVIG wird als Behandlungsoption für Patienten mit schwerer Exazerbation der MG oder myasthener Krise empfohlen. IVIG kann zur Stabilisierung von Patienten vor einer operativen Therapie in Betracht gezogen werden.

Unter Berücksichtigung der limitierten zur Verfügung stehenden Evidenz, sollte IVIG nicht zur Langzeittherapie bei MG angewendet werden.

GOLD (2007). Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues.

Fazit:

Bei Versagen oder unzureichender Wirkung einer Immunsuppression scheint der Einsatz von IVIG sinnvoll.

SKEIE (2010). Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders

Fazit:

IVIG sind wirksam in der Behandlung von Exazerbationen bei MG (Level A).

Die nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien sowie die Fallberichte referieren bis auf eine (QURESHI 1999) durchgehend die Wirksamkeit und Sicherheit von IVIG in der Behandlung der MG (siehe Anlage 3).

## **10. Studienextraktionsbögen**

Die Studienextraktionsbögen für die 6 in die Bewertung einfließenden randomisierten kontrollierten Studien sind in Anlage 2 beigefügt.

## 11. Bewertung

Eine randomisierte kontrollierte Studie (Sign1) untersuchte die Wirksamkeit von IVIG als Add-on-Therapie bei einer krankheitstypischen seltenen Konstellation (Exazerbation) im Vergleich zu Placebo (ZINMAN 2007). Dabei konnte die Wirksamkeit von IVIG anhand einer Verbesserung des QMG und des PIS aufgezeigt werden. Drei Studien (Sign 1) liefern eine unterstützende Evidenz durch einen Wirksamkeitsnachweis von IVIG in einem Parallelgruppen-Design (GAJDOS 1997; GAJDOS 2005; BARTH 2011) in der Behandlung der akuten Exazerbation bzw. myasthenen Krise. In einer weiteren Studie im Cross-Over-Design konnte RØNAGER (2001) eine Wirksamkeit von IVIG zeigen.

Die Schlussfolgerung, dass IVIG als Add-on-Therapie in der Exazerbation bzw. myasthenen Krise wirksam ist, steht im Einklang mit vielen Fallserien, in denen IVIG ebenfalls als Add-on-Therapie bei MG eingesetzt wurde. Die klinische Ansprechrate mehrerer offener Studien beträgt zusammen 80%.

Für eine Evidenz, dass es durch IVIG-Gabe im funktionellen Outcome bei Patienten mit milder bis schwerer, jedoch stabiler MG zu einer zusätzlichen Verbesserung kommt, reichte die vorhandene Studienlage nicht aus, auch wenn Fallberichte vielleicht dafür sprechen. In der Langzeittherapie bei Myasthenia gravis kann IVIG aufgrund fehlender ausreichender Evidenz nicht empfohlen werden.

## 12. Fazit

Insgesamt ist der „Off-Label“-Einsatz von IVIG als Add-on-Therapie bei der MG für folgende Indikationen („rare occasions“) gerechtfertigt:

*myasthene Krise/schwere Exazerbation einer Myasthenia gravis bei Versagen der Basis-Therapie*

IVIG wird mit 0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen verabreicht (GAJDOS 1997, IMBACH 1981), alternativ 1 g/kg KG an 2 Tagen (BAIN 1996, GAJDOS 2005, ZINMAN 2007;BARTH 2011).

Eine adjuvante Langzeittherapie kann aufgrund einer nicht hinreichenden Evidenz derzeit nicht empfohlen werden (WOLFE 2002, SKEIE 2010, GAJDOS 2008).

### 13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den gemeinsamen Bundesausschuss)

13.1 „Off-label“-Indikation/Anwendungsgebiet  
myasthene Krise/schwerer Exazerbation einer Myasthenia gravis

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Vermeidung oder Verkürzung einer Intensivbehandlung,  
Verbesserung im Myasthenie-Muskel-Score, einschließlich der Atem- und Schluckfunktion

13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Prednisolon und Prednison  
Azathioprin  
Pyridostigminbromid  
Neostigminmetilsulfat  
Distigminbromid

13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)

Patienten mit einer MG, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter einer laufenden immunsuppressiven Langzeittherapie

13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Dies gilt insbesondere für Patienten mit äußerst selten vorkommendem selektivem IgA-Mangel, wenn der Patient anti-IgA-Antikörper hat.

*(Fachinformation für Gamunex 10%, Talecris Biotherapeutics GmbH, Stand der Information Mai 2009)*

13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)

Standarddosis : 0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen alternativ 1 g /kg KG über 2 Tage

13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Bei primärer Wirkungslosigkeit ist ein positiver Effekt bei einer Wiederholungstherapie nicht ausreichend belegt.

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Bei beobachteter Wirkungslosigkeit nach 14 Tagen

13.9 Nebenwirkungen / Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind

entfällt

13.10 Weitere Besonderheiten

Geltungsdauer 4 Jahre



**Anlage 1****Literaturliste**

- Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I  
Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis  
Muscle Nerve 2000, 23:551-555
- Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Sanders DB  
Race, sex and puberty influence onset, severity and outcome in juvenile myasthenia gravis  
Neurology 1994, 44:1208-1214
- Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D  
Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis  
Am J Med Sci 1988, 295:438-443
- Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D  
High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis  
Arch Intern Med 1986, 146:1365-8
- Bamberg C, Janzen RWC, Szabados M  
Zur Langzeitbehandlung mit 7S-Immunglobulinen bei Myasthenia gravis  
Nervenarzt 1996, 67:327-332
- Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al.  
Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calciumchannel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrom  
Neurology 1996, 47:678-683
- Balzereit F, Fateh-Moghadam A, Besinger UA, Geursen RG  
Myasthenia gravis: Humorale Diagnostik und Therapie einer Autoimmunkrankheit  
Münch Med Wochenschr 1986, 128:654-657
- Benatar M, Kaminski HJ  
Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology  
Neurology 2007, 68:2144-2149
- Bonaventura I, Ponseti J, Arnau E, Matias-Guiu J, Codina Puiggros A  
High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis.  
Arch Intern Med 1987, 147 (2):207, 211
- Bonifati DM, Angelini C  
Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients  
J Neurol 1997, 244 (9):542-7
- Brenner T, Hamra-Amitay Y, Evron T, Boneva N, Seidman S, Soreq H  
The role of readthrough acetylcholinesterase in the pathophysiology of myasthenia gravis  
Faseb J 2003, 17 (2):214-22

Burkhardt H, Kalden JR  
Xenobiotic immunosuppressive agents: therapeutic effects in animal models of autoimmune diseases  
Rheumatol Int 1997, 17 (3):85-90. Review.

Burkhardt H, Kalden JR  
Animal models of autoimmune diseases  
Rheumatol Int 1997, 17 (3):91-9. Review.

Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB  
Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases  
Neurology 2001, 56 (1):94-6

Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB  
Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study  
Neurology. 2001, 56 (1):97-9

Cook L, Howard JF, Folds JD  
Immediate effects of intravenous IgG administration on peripheral blood B and T cells and polymorphonuclear cells in patients with myasthenia gravis  
J Clin Immunol 1988, 8 (1):23-31

Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A  
Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin  
Acta Neurol Scand 1991, 84:81-4

Dalakas MC  
The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile  
Pharmacol Ther 2004, 102:177-93

Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH  
Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature  
Transfusion 2006, 46 (5):741-753

De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA  
Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis  
Muscle Nerve 2002, 26 (1):31-6

Devathasan  
High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis [letter]  
Lancet 1984, 2:809-810

DGN-Leitlinien 2008  
<http://www.dgn.org/inhalte-a-z/473-leitlinien-der-dgn-myasthenia-gravis.html>

Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA  
Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide  
Ann Neurol 2003, 53 (1):29-34

Dwyer JM

Manipulating the immune system with immune globulin  
N Engl J Med 1992, 326 (2):107-16. Review.

Edan G, Landgraf F

Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: a review  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994, 57 Suppl:55-6

Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N et al.

EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases  
Eur J Neurol 2008, 15 (9):893-908

Ephrem A, Misra N, Hassan G, Dasgupta S, Delignat S, Van Huyen JP, Chamat S, Prost F, Lacroix-Desmazes S, Kavery SV, Kazatchkine MD

Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin  
Clin Exp Med 2005, 5:135-40

Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P

Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people  
J Am Ger Soc 2000, 48:1442-1448

Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C

Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus  
Muscle Nerve 2002, 25 (1):111-4

Evoli A, Palmisani MT, Bartoccioni E, Padua L, Tonali P

High-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis  
Ital J Neurol Sci 1993, 14 (3):233-7

Fateh-Moghadam A, Wick M, Simon H

Comparative protein analytic studies of various intravenous 7S-immunoglobulin preparations  
Immun Infekt 1984, 12 (1):45-50

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L

Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions  
Transfus Med Rev 2007, 21:S57-S107

Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW, Hebert PC  
Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review

Transfusion 2005, 45 (10):1640-57

Ferrero B, Durelli L, Cavallo R, Dutto A, Aimo G, Pecchio F et al.

Therapies for exacerbation of myasthenia gravis. The mechanism of action of intravenous high-dose immunoglobulin G  
Ann NY Acad Sci 1993, 681:563-566

Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N  
Myasthenia gravis: management issues during pregnancy  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005, 121(2):129-38

Fleischer E, Schumm F  
Behandlung der generalisierten Myasthenie mit hochdosiertem Immunglobulin  
Akt Neurol 1994, 21:127-130

Gajdos P, Chevret S  
Treatment of myasthenia gravis exacerbations with intravenous immunoglobulin  
Ann N Y Acad Sci 2007 (Epub ahead of print)  
Ann N Y Acad Sci 2008, 1132:271-5 (Epub 2007)

Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C  
Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group  
Ann Neurol 1997, 41 (6):789-96

Gajdos P, Chevret S, Toyka K  
Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis  
Cochrane Database Syst Rev 2008, 1:CD 002277

Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M, Goulon-Goeau C, Morel E  
High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis  
Lancet. 1984, 18 (1):406-7

Gajdos P, Qutin HD, Morel E, Raphael JC, Goulon M  
High-dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange?  
Ann NY Acad Sci 1987, 505:842-844

Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al.  
Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial  
Arch Neurol 2005, 62:1689-1693

Gold R, Schneider-Gold C  
Current and future standards in treatment of myasthenia gravis  
Neurotherapeutics 2008, 5:535-41

Gold R, Stangel M, Dalakas MC  
Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues  
Nat Clin Pract Neurology 2007, 3:36-44

Green DM  
Weakness in the ICU: Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, and critical illness polyneuropathy/myopathy  
The Neurologist 2005, 11 (6):338-347

- Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T  
The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome  
AA NY Acad Sci 1987, 505:472-499
- Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S  
Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab  
Muscle Nerve 2006, 33 (4):575-80
- Hauser RA, Malek AR, Rosen R  
Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil  
Neurology 1998, 51 (3):912-3
- Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD  
The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis  
Clin Neuropharmacol 2001, 24 (3):173-6
- Hohlfeld R, Melms A, Toyka KV, Drachman DB  
Therapy for myasthenia gravis and myasthenic syndromes  
In: Neurological Disorders: Course and Treatment Hrsg.: Brandt, Caplan LR und Dichgans J. London: Academic Press 1996, 947-964
- Hohlfeld R, Wekerle H  
The thymus in myasthenia gravis  
Neurol Clin 1994, 12 (2):331-42. Review
- Howard JF  
Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis  
Neurology 1998, 51:S30-S36
- Illa I  
IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status  
J Neurol 2005, 252 (Suppl 1):114-8
- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP  
High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood  
Lancet 1981, 1 (8232):1228-31
- Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G, Lombardi M, Mantegaz R  
High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis  
Lancet 1984, II:809
- Jani-Acsadi A, Lisak RP  
Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment  
J Neurol Sci 2007, 261:127-133

- Jongen JL, van Doorn PA, van der Merché FG  
High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis  
J Neurol 1998, 245 (1):26-31
- Koski CL, Patterson JV  
Intravenous immunoglobulin use for neurologic diseases  
Journal of Infusion Nursing 2006, 29 (35):S21-S28
- Kuks JB, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJ  
Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of literature  
Neuromuscul Disord 1991, 1 (6):423-31. Review.
- Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossinis J, Clover I, Morgan BP, Beeson D, Willcox N, Vincent A  
IgG1 antibodies to acetylcholinereceptors in 'seronegative' myasthenia gravis.  
Brain 131(2008):1940-1952
- Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT  
High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies  
Muscle Nerve 2006, 33 (3):433-5
- Maddison P, Newsom-Davis J  
Treatment of Lambert Eaton myasthenic syndrome (Review)  
Cochrane Database Syst Rev 2005, (2):CD003279
- Maruyama Y, Takeshita S, Sekine I, Yoshioka S  
High-dose immunoglobulin for juvenile myasthenia gravis  
Acta Paediatr Jpn 1989, 31:544-548
- Mazer BD, Al-Tamemi S, Yu JW, Hamid Q  
Immune supplementation and immune modulation with intravenous immunoglobulin  
J Allergy Clin Immunol 2005, 116 (4):941-944
- Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S  
Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study.  
Ann N Y Acad Sci 2003, 998:494-9
- Mertens HG, Balzereit F, Leipert M  
The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents  
Eur Neurol 1969, 2 (6):321-39
- Misra N, Bayry J, Ephrem A, Dasgupta S, Delignat S, Van Huyen JP, Prost F, Lacroix-Desmazes S, Nicoletti A, Kazatchkine MD, Kaveri SV  
Intravenous immunoglobulin in neurological disorders: a mechanistic perspective  
J Neurol 2005, 252 (Suppl 1): I1-I6
- Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM  
The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis  
J Neurol Sci 2004, 217 (2):131-3

Murie-Fernández M, Gurrpide A, de la Cruz S, de Castro P  
 Total remission of thymus carcinoma after treatment with intravenous immunoglobulin  
 Clin Transl Oncol 2006, 8 (9):697-696

Myasthenia Gravis Clinical Study Group  
 A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia. Results of the second interim analysis.  
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993, 56:1157-1163

Nix WA  
 Indications and value of thymectomy in myasthenia gravis  
 Nervenarzt 1997, 68 (2):85-93. Review.

Oosterhuis HJGH  
 Myasthenia gravis  
 Groningen: Neurological Press; 1997

Padua L, Sabatelli M, Evoli A, Pazzaglia C, Tonali P  
 Intravenous immunoglobulin treatment in autoimmune neurological disorders – effects on quality of life  
 Human Immunology 2005, 66:417-421

Palace J, Newsom-Davis J, Leck B, Myasthenia Gravis Study Group  
 A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis  
 Neurology 1998, 50:1778-1783

Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, Bagabaldo ZG, Renales LD  
 Stable remissions in myasthenia gravis  
 Neurology 198, 31 (1):32-7

Pérez Nellar J, Domínguez AM, Llorens-Figueroa JA, Ferrá-Betancourt A, Pardo A, Quiala M, Gali Z  
 A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia gravis  
 Rev Neurol 2001, 33:413-6

Pinching AJ, Peters DK  
 Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange  
 Lancet 1976, 2 (8000):1373-6

Ponseti JM, Fort JM, Espin E, Armengol M  
 Tacrolimus (FK506) in the treatment of prednisone-resistant myasthenia gravis. Preliminary results of 20 cases  
 Med Clin (Barc) 2002, 118 (3):117

Ponseti JM, Gamez J, Azem J, Fort JM, López-Cano M, Vilallonga R, Buera M, Armengol M

Post-thymectomy combined treatment of prednisone and tacrolimus versus prednisone alone for consolidation of complete stable remission in patients with myasthenia gravis: a non-randomized, non-controlled study  
Curr Med Res Opin 2007, 23(6):1269-78. Epub 2007 Apr 25

Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT  
Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis  
Neurology 1999, 52:629-32

Ratko TA, Burnett DA, Foulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA  
Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for Off-Label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations  
JAMA 1995, 273 (23):1865-70

Romi F, Gilhus NE, Aarli JA  
Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances  
Acta Neurol Scand 2005, 111 (2):134-141

Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S  
Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis  
Artif Organs 2001, 25 (12):967-73

Sakano T, Hamasaki T, Kinoshita Y, Kihara M, Ueda K  
Treatment for refractory myasthenia gravis  
Arch Dis Child 1989, 64:1191-1193

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP  
An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis  
Neurology 2008, 71 (6):400-6. Epub 2008 Apr 23

Sanders DB, Siddiqi ZA  
Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis  
Ann N Y Acad Sci 2008, 1132:249-53

Sax TW, Rosenbaum RB  
Neuromuscular disorders in pregnancy  
Muscle Nerve 2005, 34 (5):559-571

Schalke B, Kappos L, Rohrbach E, Melms A, Kalies I, Dommasch D et al.  
Cyclosporin A versus azathioprine in the treatment of myasthenia gravis: Final results of a randomized, controlled double-blind clinical trial  
Neurology 1988, 38 Suppl. 1:135

Scheglmann K  
Langfristige Therapie der Myasthenie mit Immunglobulinen



Akt Neurol 1998, 25 Suppl. 2:56

Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr  
Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids

Science 1995 Oct 13, 270 (5234):283-6

Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS Jr  
Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors.

Mol Cell Biol 1995, 15 (2):943-53

Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV

Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis

Eur Neurol 2001, 46 (2):79-82

Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld R

Corticosteroids for myasthenia gravis

Cochrane Database Syst Rev 2005, 2:CD 002828

Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R

Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases

Muscle Nerve 2006, 34 (3):284-291

Schuchardt V, Hotz M, Hund E, Sun S, Heitmann R, Hacke W

Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases

Nervenarzt 1993, 64 (2):98-103

Schuchardt V, Hund E, Rieke K

Immunglobuline in der neurologischen Intensivmedizin

Intensivmed 1995, 32:642-650

Schumm F, Wiethölter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J

Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985, 48 (4):332-7

Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA

High dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis

Pediatr Neurol 2000, 22:40-43

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al.

Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission and disorders

Eur J Neurol 2006, 13:691-699

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW

Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.

Eur J Neurol 2010 Apr 12 [Epub ahead of print]

Slesak G, Melms A, Gerneth F, Sommer N, Weissert R, Dichgans J

Late-onset myasthenia gravis: follow-up of 113 patients with onset after age 60

Ann NY Acad Sci 1998, 841:777-780

Somnier FE

Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis

Neurology 2005, 65:928-930

Stangel M, Gold R

Einsatz von i. v. Immunglobulinen in der Neurologie

Evidenzbasierter Konsensus

Nervenarzt 2004, 75:801-815

Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiprov DD

Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma-globulin

Arch Neurol 1993, 50 (8):837-40

Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T

High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis

J Neurol Sci 2006, 247 (2):239-41

Taylor SM

Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction

Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000, 30 (1):59-75

The Muscle Study Group

A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis

Neurology 2008, 71 (6):394-9. Epub 2008 Apr 23.

Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K

A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis

Ann N Y Acad Sci 1993, 681:539-51

Toyka KV, Hohlfeld R

Myasthenia gravis und kongenitale Myasthenien.

In: Neurologie in Praxis und Klinik Hrst.: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC und Reichmann H. Stuttgart New York: Thieme 1999, 629-652

Van der Meché FG, Van Doorn PA

The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders

Muscle Nerve 1997, 20:136-47

Vidic-Dankovic B, Kosec D, Damjanovic M, Apostolski S, Isakovic K, Bartlett RR

Leflunomide prevents the development of experimentally induced myasthenia gravis

Int J Immunopharmacol 1995, 17 (4):273

Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D

Myasthenia gravis

Lancet 2001, 357:2122-2228

Wegner B, Ahmed I

Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis

Clin Neurol Neurosurg 2002, 105:3-8

Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al.

Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis

Muscle Nerve 2002, 26:549-552

Yeh JH, Chen WH, Huang KM, Chiu HC

Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis

J Clin Apher 2005, 20 (4):217-21

Yoshikawa H, Iwasa K, Satoh K, Takamori M

FK506 prevents induction of rat experimental autoimmune myasthenia gravis.

J Autoimmun 1997, 10 (1):11-6

Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M

Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant

Neurology 2000, 55 (7):1062-3

Zhu KY, Feferman T, Maiti PK, Souroujon MC, Fuchs S

Intravenous immunoglobulin suppresses experimental myasthenia gravis: immunological mechanisms

J Neuroimmunol 2006, 176:187-197

Zinman L, Ng E, Brill V

IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial.

Neurology 2007, 68:837-841

**Anlage 2****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

<b>Stand der Bearbeitung</b>	30.09.2009

Nr.	Feld	
1	<b>Quelle</b>	<i>Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high dose immunoglobulin in myasthenia gravis. Annals of Neurology 1997; 41(6):789-96.</i>
2	<b>Studientyp vom Autor bezeichnet als</b>	Randomisierte klinische Therapiestudie
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> </ul>
4	<b>Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>-</sup>: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>-</sup>: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u></li> </ul>

Nr.	Feld	
		von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist
5	<b>Bezugsrahmen</b>	<p><i>Erste Studie mit experimentellem Design zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von IVIG bei Myasthenia gravis</i></p> <p><i>Auftraggeber und für die Durchführung des Berichts verantwortliche Institution : Myasthenia gravis clinical study group Frankreich</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte? nein</i></p>
6	<b>Indikation</b>	<i>Myasthenia gravis mit myasthener Exazerbation</i>
7	<b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b>	<i>Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von IVIG in der Behandlung der Myasthenia gravis</i>
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patienten mit Myasthenia gravis mit myasthener Exazerbation: erworbene Schwäche der Willkürmuskulatur einschließlich der Muskeln, die durch die Hirnnerven innerviert werden; Fluktuation der Muskelermüdbarkeit; Konzentration der Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor &gt; 1 nM oder elektromyographisches Dekrement (mindestens 10% Abnahme der Amplitude des Muskelaktionspotentials bei Stimulation mit 3 oder 5 Hz) assoziiert mit einer positiven Antwort auf Anticholinesterase-Medikamente</i></li> <li>• <i>Myasthene Exazerbation: Auftreten mindestens eines der folgenden Symptome im letzten Monat: Schluckbeschwerden; akute respiratorische Insuffizienz; maßgebliche funktionelle Behinderung, die zur Unterbrechung der körperlichen Aktivität führte</i></li> </ul> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Allergie gegen IG</i></li> <li>• <i>Gerinnungsstörungen</i></li> <li>• <i>Kardiovaskuläre Instabilität</i></li> <li>• <i>Koronarinsuffizienz</i></li> <li>• <i>Unkontrollierte Infektion</i></li> <li>• <i>Schwangerschaft</i></li> </ul>
9	<b>Prüfintervention</b>	<i>Gabe von IVIG 0,4 g/kg an 3 oder 5 aufeinander folgenden Tagen</i>
10	<b>Vergleichsintervention</b>	<i>3-malige Plasmapherese (je 1,5 Volumen an Tag 1, 3 und 5)</i>
11	<b>Weitere Behandlungsgruppen</b>	<i>Nein</i>
12	<b>Subgruppen</b>	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>keine relevanten Subgruppen</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <i>prospektiv geplante Subgruppenauswertung</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</i></p> <p><i>Subgruppen: IVIG an 3 aufeinander folgenden Tagen und</i></p>

Nr.	Feld	
		<i>IVIG an 5 aufeinander folgenden Tagen</i>
13	<b>Studiendesign</b>	<i>Anzahl der Behandlungsarme</i> <u>Typus:</u> <input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign <input type="checkbox"/> Cross-Over Design <input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich <i>Geplante Fallzahl: 86</i> <i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?: ja</i>
14	<b>Zentren</b>	<i>Anzahl der Zentren: 7</i> <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren: gegeben</i>
15	<b>Randomisierung</b>	<i>Ausreichend beschrieben?: ja</i> <i>Randomisierung maskiert (zentrale telefonische Randomisierung)</i>
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Keine Verblindung
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten: 15 Tage</i> <i>Bezogen auf das Hauptzielkriterium: 15 Tage</i>
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<i>Differenz des myasthenic muscular score (MMS) zwischen Tag 0 und Tag 15</i> <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?: ja</i> <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien?: Untersuchung</i>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<i>Zeit bis zur Therapieresponse innerhalb der ersten 2 Wochen (Anstieg des MMS um mindestens 20 Punkte)</i> <i>Relative Variation der Antiazetylcholinrezeptorantikörper-Titer zwischen Tag 0 und Tag 15</i>
20	<b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>	<i>Wilcoxon Test</i> <i>Kruskal-Wallis Test</i> <i>Fisher exact Test</i> <i>Zwei-seitige Tests</i> <i>p-Werte <math>\leq 0,05</math></i>
21	<b>Anzahl der behandelten Patienten</b>	<i>Erreichte Fallzahl: 87</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? nein</i>
22	<b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b>	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?: ja</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?: ja</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?: ja</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten: nein</i>
23	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<i>keine relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</i>
24	<b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>	<i>Siehe tabellarische Darstellung unten</i>

<b>Nr.</b>	<b>Feld</b>	
25	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?: ja Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?: nein Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?: ja</i>
26	<b>Fazit der Autoren</b>	<i>MMS-Variation war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; ähnliche Wirksamkeit, jedoch etwas reduziert bei Behandlung für 5 Tage, von IVIG für 2 und 5 Tage; Verträglichkeit von IVIG besser als Plasmapherese</i>
27	<b><u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u></b>	<i>Die Studie belegt die Wirksamkeit von IVIG in der Behandlung der akuten Exazerbation der Myasthenia gravis. Es zeigt sich jedoch kein Vorteil gegenüber Plasmapherese. Bezüglich der Verträglichkeit scheint IVIG der Plasmapherese überlegen.  Gering eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund: - fehlender Verblindung</i>

**Zu Feld 24**

Zielkriterium	Prüftherapie			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert Wilcoxon test
	n	$\bar{x}$	95%-Konfidenzintervall	n	$\bar{x}$	95%-Konfidenzintervall			
<i>MMS-Differenz am Tag 15</i>	46	15,6	10,9; 20,3	41	16,6	11,6; 21,6	<i>Differenz</i>	<i>Nicht angegeben</i>	0,65

Zielkriterium	Subgruppe IVIG 3 Tage			Subgruppe IVIG 5 Tage			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert Wilcoxon test
	n	$\bar{x}$	95%-Konfidenzintervall	n	$\bar{x}$	95%-Konfidenzintervall			
<i>MMS-Differenz am Tag 15</i>	23	18,9	13,1; 24,7	23	12,4	5; 19,8	<i>Differenz</i>	<i>Nicht angegeben</i>	0,14

Nr.	Feld	
1	<b>Quelle</b>	<i>Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. Artif Organs 2001, 25:967-73</i>
2	<b>Studientyp vom Autor bezeichnet als</b>	<i>Controlled cross-over study</i>
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> </ul>
4	<b>Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1<sup>-</sup>: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>-</sup>: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</li> </ul>
5	<b>Bezugsrahmen</b>	<p><i>Wissenschaftliche Studie im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis in einer Spezialambulanz des Universitätsklinikums Kopenhagen (Dänemark)</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Baxter A/S unterstützt.</i></p>



Nr.	Feld	
6	<b>Indikation</b>	<i>Mäßig bis schwer ausgeprägte Myasthenia gravis, stabile chronische Phase</i>
7	<b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b>	<i>Vergleich der Wirksamkeit von hoch dosierter intravenöser Immunglobulingabe und Plasmapherese</i>
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patienten mit mittelgradig ausgeprägter und schwerer generalisierter Myasthenia gravis (Osserman Klassen 3-5, Funktioneller Status nach Oosterhuis 4-5)</i></li> <li>• <i>Vorangegangene immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder Prednison</i></li> <li>• <i>Seropositive Patienten mit Antiazetylcholinrezeptorantikörpertiter</i></li> <li>• <i>Signifikantes Dekrement (15%) während repetitiver Stimulation zum Zeitpunkt der Diagnose</i></li> </ul> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>bekannte Allergie oder V.a. Allergie gegen intravenöse Immunglobuline</i></li> <li>• <i>Hypogammaglobulinämie incl. verminderter IgA</i></li> <li>• <i>HIV-positive Patienten</i></li> <li>• <i>Eingeschränkte Nierenfunktion</i></li> <li>• <i>Schwangerschaft/Stillen, Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Kontrazeption</i></li> <li>• <i>Psychose</i></li> <li>• <i>Schwerwiegende Erkrankungen, z.B. Krebserkrankungen, schwere Herzerkrankungen</i></li> <li>• <i>Gerinnungsstörungen incl. Antikoagulation</i></li> </ul>
9	<b>Prüfintervention</b>	<i>Behandlung mit IVIG 400 mg/kg/KG an 5 aufeinander folgenden Tagen, 16 Wochen Beobachtung, anschließend 5-malige Plasmapherese alle 2 Tage, dann Beobachtung für 16 Wochen</i>
10	<b>Vergleichsintervention</b>	<i>Zunächst 5-malige Plasmapherese alle 2 Tage gefolgt von 16-wöchiger Beobachtung, anschließend Behandlung mit IVIG 400 mg/kg/KG an 5 aufeinander folgenden Tagen, 16 Wochen Beobachtung</i>
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	<i>nein</i>
12	<b>Subgruppen</b>	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <i>keine relevanten Subgruppen</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>prospektiv geplante Subgruppenauswertung</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</i></p>
13	<b>Studiendesign</b>	<p><i>Anzahl der Behandlungsarme</i></p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Parallelgruppendesign</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <i>Cross-Over Design</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Prae-Post-Vergleich</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Sonstige:</i></p> <p><i>Geplante Fallzahl: 20</i></p>

Nr.	Feld	
		<i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?: ja</i>
14	<b>Zentren</b>	<i>Anzahl der Zentren: 1</i>
15	<b>Randomisierung</b>	<i>Ausreichend beschrieben?: ja Erfolgte die Randomisierung maskiert?: unklar</i>
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	<input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung) <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Beurteiler verblindet
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten: 32 Wochen Bezogen auf das Hauptzielkriterium: 16 Wochen</i>
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<i>Primäres Zielkriterium: klinische Verbesserung gemessen vor und 7 Tage nach der jeweiligen Behandlung mittels QMGS (quantified myasthenia gravis clinical score) Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?: ja Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien: Untersuchung</i>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<i>Abnahme der Anti-Azetylcholinrezeptor-Antikörper-Titer Veränderungen im Dekrement bei repetitiver Stimulation bei 3 Hz (Baseline vs 7 Tage nach Behandlung Zeitverlauf</i>
20	<b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>	<i>Wilcoxon's sign test <math>P \leq 0,05</math></i>
21	<b>Anzahl der behandelten Patienten</b>	<i>Erreichte Fallzahl: 12, davon 8 in der Sequenzgruppe IVIG-PE und 4 in PE-IVIG Wurde die Studie vorzeitig beendet? nein</i>
22	<b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b>	<i>8 Patienten randomisiert für IVIG und nachfolgend Plasmapherese 4 Patienten randomisiert für Plasmapherese und nachfolgend IVIG  Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?: ja Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?: ja Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?: nein Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?: nein</i>
23	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen?: nein</i>
24	<b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>	<i>Plasmapherese: QMGS-Abnahme (durchschnittlich 0,23) von Baseline zu 1 Woche nach Behandlung (<math>p &lt; 0,05</math>) IVIG-Behandlung: QMGS-Veränderung von Baseline zu 1 Woche nach Behandlung (durchschnittlich 0,10) war nicht signifikant.</i>
25	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?: ja Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?: nein</i>

Nr.	Feld	
		<i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?: ja</i>
26	<b>Fazit der Autoren</b>	<p><i>Bezüglich des primären Zielkriteriums zeigte sich ein signifikanter klinischer Effekt der Plasmapherese eine Woche nach Behandlung; bei Therapie mit IVIG konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Die Evaluation des klinischen Verlaufs 4, 8, und 16 Wochen nach Behandlung zeigte jedoch einen klinisch signifikanten Effekt sowohl nach Plasmapherese als auch IVIG-Behandlung.</i></p> <p><i>Zusammengefasst haben beide Therapien einen klinisch signifikanten Effekt bei Patienten mit chronischer mittelgradiger bis schwerer Myasthenia gravis, wobei die Verbesserung bei Therapie mit Plasmapherese schneller eintritt.</i></p>
27	<b><u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u></b>	<p><i>Diese Studie liefert keine ausreichende Evidenz zur IVIG-Therapie von Patienten mit chronischer Myasthenia gravis</i></p> <p><i>ingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>geringer Fallzahl</i></li> <li>- <i>methodischer Mängel*</i></li> </ul>

\*Mangelhaft ist insbesondere die statistische Analyse der Daten: Alle durchgeführten Tests sind nur unter der im Crossover selten realistischen Annahme interpretierbar, dass keinerlei Periodeneffekte existieren. Außerdem müssten die einzelnen p-Werte gegen wesentlich schärfere Schranken abgeprüft werden, da die Anzahl der durchgeführten Einzeltests in die Dutzende geht.

Nr.	Feld	
1	<b>Quelle</b>	<i>Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WB, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ, Mendell JR. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002; 26:549-52</i>
2	<b>Studientyp vom Autor bezeichnet als</b>	<i>Randomisiert, doppel-blind, placebo-kontrolliert</i>
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> </ul>
4	<b>Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1<sup>-</sup>: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>-</sup>: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</li> </ul>
5	<b>Bezugsrahmen</b>	<i>Von der Myasthenia gravis-IVIG Study Group (University of Texas Southwestern Medical Center, Dalls; University of Texas Health Science Center, San Antonio; Ohio State University School of Medicine; University of Rochester Medical School; University of Minnesota School of</i>

Nr.	Feld	
		<p>Medicine) initiierte randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie von IVIG bei generalisierter Myasthenia gravis</p> <p>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte? nein</p>
6	<b>Indikation</b>	Generalisierte Myasthenia gravis
7	<b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b>	Wirksamkeit/Effektivität von IVIG bei generalisierter Myasthenia gravis
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt; 15 Jahre</li> <li>• Erhöhte Anti-Azetylcholinrezeptorantikörper Level</li> <li>• Generalisierte Myasthenia gravis Grad 2 (mild) oder Grad 3 (mäßig) nach Texas Clinical Classification System</li> <li>• Patienten der Behandlungssubgruppe 2 mit persistierenden Symptomen und klinischen Zeichen einer generalisierten Myasthenia gravis trotz Behandlung mit Prednison in einer Dosis <math>\geq 20</math> mg alle 2 Tage</li> <li>• Patienten der Subgruppe 2 sollten eine Behandlung mit Kortikosteroiden und einer beliebigen zusätzlichen immunsuppressiven Medikation für mindestens 3 Monate vor Einschluss in die Studie und in einer unveränderten Dosierung für mindestens 4 Wochen vor Studieneintritt erhalten haben</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Erkrankungen, die Schwäche oder Müdigkeit hervorrufen könnten</li> <li>• Schilddrüsendysfunktion</li> <li>• IgA-Mangel</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> <li>• Thymom</li> <li>• Thymektomie in den letzten 3 Monaten</li> <li>• Plasmapherese in den letzten 2 Monaten</li> <li>• Renale oder hepatische Insuffizienz</li> <li>• Forcierte Vitalkapazität &lt; 50%</li> <li>• Hohes Aspirationsrisiko</li> <li>• Gewicht &gt; 80% über dem Idealgewicht</li> </ul>
9	<b>Prüfintervention</b>	5% IVIG 1gm/kg/Tag an Tag 1 und 2, Wiederholung an Tag 22
10	<b>Vergleichsintervention</b>	5% Albumin Placebo an Tag 1 und 2, Wiederholung an Tag 22
11	<b>Weitere Behandlungsgruppen</b>	nein
12	<b>Subgruppen</b>	<p>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</p> <p><input type="checkbox"/> keine relevanten Subgruppen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene</p>

Nr.	Feld	
		Subgruppen <i>Subgruppen:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die nie eine Therapie mit Kortikosteroiden oder eine immunsuppressive Behandlung erhalten hatten</i></li> <li>2. <i>Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die mit Kortikosteroiden oder immunsuppressiv behandelt werden</i></li> </ol>
13	<b>Studiendesign</b>	<u>Typus:</u> <input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign <input type="checkbox"/> Cross-Over Design <input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich  <i>Geplante Fallzahl: 88</i> <i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?: ja</i>
14	<b>Zentren</b>	<i>Anzahl der Zentren?: nicht angegeben</i> <i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren: nicht beurteilbar</i>
15	<b>Randomisierung</b>	<i>Ausreichend beschrieben? ja</i> <i>Computerisierte Randomisierung</i>
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	<input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung) <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Beurteiler verblindet
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	<i>Bezogen auf das Hauptzielkriterium: 42 Tage</i> <i>Bezogen auf den einzelnen Patienten: nach Tag 42 Angebot einer open-label Studie mit identischem Protokoll</i>
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<i>Veränderung des QMG (quantitative myasthenia gravis score) von Baseline (Tag 0) zu Tag 42</i> <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?: ja</i> <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien?: Untersuchung</i>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>% Dekrement der Baseline bei 2-3 Hz repetitiver Nervenstimulation, Aufzeichnung vom Trapezius</i></li> <li>• <i>Durchschnittliche konsekutive Differenz (<math>\mu</math>s) bei Single-Fiber-Elektromyographie (SFEMG) von 10-20 Fiber-Paaren des M. extensor digitorum communis</i></li> <li>• <i>Myasthenia gravis-Aktivitäten des täglichen Lebens Profil (MG-ADL)</i></li> </ul>
20	<b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>	<i>Zwei-seitige P-Werte</i> <i>Signifikanz: <math>\leq 0,05</math></i> <i>Mann-Whitney U non-parametrischer Test</i> <i>Wilcoxon signed rank test</i>
21	<b>Anzahl der behandelten Patienten</b>	<i>Erreichte Fallzahl: 15</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?: ja;</i> <i>Gründe: ungenügende Bestände von IVIG</i>

Nr.	Feld	
22	<b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b>	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? ja Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?: ja Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?: ja Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten: nein</i>
23	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: nein</i>
24	<b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>	<i>Siehe tabellarische Darstellung unten</i>
25	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?: ja Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?: nein Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?: ja</i>
26	<b>Fazit der Autoren</b>	<i>Am Tag 42 gab es keine statistisch signifikante Differenz in den primären und sekundären Outcome Variablen zwischen beiden Gruppen. In einer anschließenden 6-wöchigen open-label Studie wurden jedoch positive Trends beobachtet. Wegen der vorzeitigen Beendigung der Studie war es aufgrund von zu niedriger Power nicht möglich, eine Aussage zur Wirksamkeit von IVIG bei Myasthenia gravis zu treffen</i>
27	<b><u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u></b>	<i>Keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit von IVIG bei chronischer (generalisierter) Myasthenia gravis  Eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund: - methodischer Mängel – vorzeitiger Abbruch, zu geringe Fallzahl u. a.</i>

Zu Feld 24:

Zielkriterium	Prüftherapie (IVIG 1g/kg/Tag)			Kontrolle (Placebo)			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD			
<i>QMG-Änderung Tag 0 zu Tag 42</i>	6	0,00	3,8	9	-1,6	2,7	<i>Differenz</i>	<i>Nicht angegeben</i>	0,53

Nr.	Feld	
1	<b>Quelle</b>	<i>Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin. Arch Neurol 2005; 62:1689-93</i>
2	<b>Studientyp vom Autor bezeichnet als</b>	<i>Randomisiert, doppel-blind, placebo-kontrolliert, multizentrisch</i>
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> <li><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></li> </ul>
4	<b>Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>-</sup>: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>-</sup>: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</li> </ul>
5	<b>Bezugsrahmen</b>	<p><i>Auftraggeber / für die Durchführung des Berichts verantwortliche Institution: Myasthenia gravis clinical study group Frankreich, LFB Laboratories</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte:</i></p>



Nr.	Feld	
		<i>Medikament wurde von LFB zur Verfügung gestellt und Studie durch o.g. Firma überwacht</i>
6	<b>Indikation</b>	<i>Akute Exazerbation der Myasthenia gravis</i>
7	<b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b>	<i>Findung der optimalen IVIG Dosis für die Therapie einer akuten Exazerbation der Myasthenia gravis</i>
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <p><i>Myasthenia gravis mit Exazerbation: Entwicklung von mindestens einem der folgenden Symptome innerhalb des letzten Monats: Schluckbeschwerden, akute respiratorische Insuffizienz, wesentliche funktionelle Behinderung bezüglich physischer Aktivität</i></p> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>im letzten Monat begonnene oder modifizierte Kortikosteroidtherapie</i></li> <li>• <i>Plasmapherese innerhalb der letzten 6 Wochen</i></li> <li>• <i>IVIG innerhalb der letzten 3 Monate</i></li> <li>• <i>Allergie gegen IVIG</i></li> <li>• <i>Serumcreatinin &gt; 1,4 mg/dL (&gt; 120 µmol/L)</i></li> <li>• <i>Creatinin-clearance &lt; 60 mL/L (1 mL/s)</i></li> <li>• <i>Körpergewicht &gt; 100 kg</i></li> <li>• <i>Schwangerschaft</i></li> <li>• <i>Alter &lt; 15 Jahre</i></li> </ul>
9	<b>Prüfintervention</b>	<i>Gabe von 1g/kg IVIG (Tegeline, LFB Laboratories) an zwei aufeinander folgenden Tagen</i>
10	<b>Vergleichsintervention</b>	<i>Gabe von 1g/kg IVIG (Tegeline, LFB Laboratories) an Tag 1 und Placebo an Tag 2</i>
11	<b>Weitere Behandlungsgruppen</b>	<i>keine</i>
12	<b>Subgruppen</b>	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <i>keine relevanten Subgruppen</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>prospektiv geplante Subgruppenauswertung</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</i></p>
13	<b>Studiendesign</b>	<p><i>Anzahl der Behandlungsarme</i></p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <i>Parallelgruppendesign</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Cross-Over Design</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>Prae-Post-Vergleich</i></p> <p><i>Geplante Fallzahl: 170 Patienten</i></p> <p><i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?: ja</i></p>
14	<b>Zentren</b>	<p><i>Anzahl der Zentren: 12</i></p> <p><i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren: gegeben</i></p>
15	<b>Randomisierung</b>	<p><i>Ausreichend beschrieben?: ja</i></p> <p><i>Randomisierung erfolgte maskiert: zentralisiert via Fax und stratifiziert nach Studienzentrum und nach</i></p>

Nr.	Feld	
		<i>Vorbehandlung (Kortikosteroidtherapie oder andere immunsuppressive Therapie)</i>
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	<input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung) <input checked="" type="checkbox"/> Patienten verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Behandler verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Beurteiler verblindet
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten: 4 Monate</i> <i>Bezogen auf das Hauptzielkriterium: 15 Tage</i>
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<i>Veränderungen des MMS (myasthenic muscular score)</i> <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?: ja</i> <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien?: Untersuchung</i>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zeitverlauf der Erhöhung des MMS</i></li> <li>• <i>Response-Rate</i></li> <li>• <i>Zeit zur Therapie-Response innerhalb der ersten 15 Tage</i></li> <li>• <i>Absolute Differenz der forcierten Vitalkapazität zwischen Tag 0 und Tag 15</i></li> <li>• <i>Absolute Differenz der Serum Anti-Azetylcholinrezeptor-Antikörper Level zwischen Tag 0 und 15</i></li> <li>• <i>Inanspruchnahme von mechanischer assistierter Beatmung oder einer Nasogastral-Sonde innerhalb der ersten 15 Tage</i></li> </ul>
20	<b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>	<i>Intention-to-treat-Ansatz</i> <i>Non-parametrischer Wilcoxon Rang-Summen-Test</i> <i>Fisher exact test</i> <i>95%-Konfidenzintervall, <math>p \leq 0,05</math></i>
21	<b>Anzahl der behandelten Patienten</b>	<i>Erreichte Fallzahl: 168</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet?: nein</i>
22	<b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b>	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?: ja</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet: ja</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?: ja</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten: nein</i>
23	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen?: nein</i>
24	<b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>	<i>Siehe tabellarische Darstellung unten</i>
25	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?: ja</i> <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?: nein</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?: ja</i>
26	<b>Fazit der Autoren</b>	<i>Es konnte keine Überlegenheit der Dosierung von 2 g/kg IVIG im Vergleich zu 1g/kg IVIG bei Patienten mit akuter Exazerbation einer Myasthenia gravis gezeigt werden.</i>

Nr.	Feld	
		<i>Dennoch zeigte sich ein geringfügiger Trend hinsichtlich einer Überlegenheit von 2 g/kg IVIG.</i>
27	<b><u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u></b>	<p><i>Eine Wirksamkeit von IVIG in der Therapie der akuten Exazerbation der Myasthenia gravis konnte gezeigt werden.</i></p> <p><i>eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine "echte" Placebo-Gruppe</li> <li>- Vergleich von 2 Therapien bzw. Dosierungen</li> </ul>

Zu Feld 24:

Zielkriterium	Prüftherapie (IVIG 2g/kg)			Kontrolle (IVIG 1g/kg)			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD			
<i>MMS-Änderung</i>	87	19,33	16,48	81	15,49	15,40	<i>Differenz</i>	3,84 (-1,03; 8,71)	0,12

Nr.	Feld	
1	<b>Quelle</b>	<i>Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. Neurology 2007; 68:837-41</i>
2	<b>Studientyp vom Autor bezeichnet als</b>	<i>Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppel-blind</i>
3	<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> </ul>
4	<b>Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>-</sup>: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>-</sup>: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</li> </ul>
5	<b>Bezugsrahmen</b>	<p><i>Planung einer randomisierten, doppel-blinden, kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von IVIG vs Placebo bei Patienten mit Myasthenia gravis aufgrund bis dato unzureichender Erkenntnisse aus randomisierten kontrollierten Studien</i></p> <p><i>Auftraggeber/verantwortliche Institution: University Health</i></p>

Nr.	Feld	
		<i>Network Neuromuscular Clinic, Toronto, Canada</i> <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?: nein</i>
6	<b>Indikation</b>	<i>Myasthenia gravis mit zunehmender Muskelschwäche</i>
7	<b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b>	<i>Bestimmung der Wirksamkeit von IVIG in der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis und zunehmender Muskelschwäche</i>
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<i>Einschlusskriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alter &gt; 18 Jahre</i></li> <li>• <i>Diagnose Myasthenia gravis</i></li> <li>• <i>Zunahme der Muskelschwäche</i></li> </ul> <i>Ausschlusskriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Respiratorische Insuffizienz</i></li> <li>• <i>Vitalkapazität &lt; 1L</i></li> <li>• <i>Schwere Schluckstörungen mit hoher Aspirationsgefahr</i></li> <li>• <i>Veränderungen der Dosierung von Kortikosteroiden in den letzten 2 Wochen vor Screening</i></li> <li>• <i>Andere Erkrankungen, die Muskelschwäche oder Fatigue hervorrufen</i></li> <li>• <i>Bekannter IgA-Mangel</i></li> <li>• <i>Renale oder hepatische Insuffizienz</i></li> <li>• <i>Klinisch signifikante Herzerkrankungen</i></li> <li>• <i>Bekannte Hyperviskosität oder Hyperkoagulopathie</i></li> <li>• <i>Schwangerschaft/Stillzeit</i></li> <li>• <i>Patienten mit sekundärer zunehmender Muskelschwäche bei gleichzeitiger Infektion oder Medikamenteneinnahme (z.B. Aminoglykoside)</i></li> </ul>
9	<b>Prüfintervention</b>	<i>2 g/kg IVIG in 2 Tagen</i>
10	<b>Vergleichsintervention</b>	<i>Äquivalentes Volumen von IV-Dextrose 5% in 2 Tagen</i>
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	<i>nein</i>
12	<b>Subgruppen</b>	<i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?</i> x keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen

13	<b>Studiendesign</b>	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><i>Geplante Fallzahl: <math>\geq 44</math> (22 Patienten pro Studienarm)</i></p> <p><i>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? ja</i></p>
14	<b>Zentren</b>	Anzahl der Zentren: 1
15	<b>Randomisierung</b>	<p><i>Ausreichend beschrieben?: ja</i></p> <p><i>Erfolgte die Randomisierung maskiert? ja</i></p>
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	<p><input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Beurteiler verblindet ( z.B. bei Bildgebung)</p>
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	<p><i>Bezogen auf den einzelnen Patienten: 28 Tage</i></p> <p><i>Bezogen auf das Hauptzielkriterium: 14 Tage</i></p>
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<p><i>QMG-score (Quantitative myasthenia gravis score)-Differenz zwischen Baseline und Tag 14</i></p> <p><i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?: ja</i></p> <p><i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien?: Untersuchung</i></p>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderungen des QMG-score für die Schwere der Erkrankung von Tag 1 zu Tag 28 sowie von Tag 14 zu Tag 28</i></li> <li>• <i>SFEMG (single-fibre electromyography)-Veränderungen von Baseline zu Tag 14</i></li> <li>• <i>RNS (repetitive nerve stimulation)-Veränderungen von Baseline zu Tag 14</i></li> <li>• <i>Post-Interventions-Status an Tag 14 und 28</i></li> </ul>
20	<b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>	<p><i>Student t-Test</i></p> <p><math>\chi^2</math></p> <p><i>Fisher exakt Test</i></p> <p><i>ANCOVA</i></p> <p><math>p &lt; 0,05</math></p>
21	<b>Anzahl der behandelten Patienten</b>	<p><i>Erreichte Fallzahl: 51</i></p> <p><i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? nein</i></p>
22	<b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b>	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?: ja</i></p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? ja</i></p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?: keine Angabe</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten: nein.</i></p>

23	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen?: nein</i>
24	<b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>	<i>Siehe tabellarische Darstellung unten</i>
25	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?: ja Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?: nein Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?: ja</i>
26	<b>Fazit der Autoren</b>	<i>Die Studie stellt die erste reliable Evidenz zur Wirksamkeit von IVIG bei Patienten mit Myasthenia gravis und zunehmender Muskelschwäche zur Verfügung. Es konnte ein signifikanter Benefit von IVIG im Vergleich zu Placebo 14 Tage nach Behandlung (primäres Zielkriterium) gezeigt werden. Der Behandlungseffekt war auch 28 Tage nach Infusion anhaltend.</i>
27	<b><u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u></b>	<i>Sehr gute randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von IVIG in der Therapie einer Exazerbation der Myasthenia gravis zeigen konnte  Eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund: - nicht multizentrisch</i>

Zu Feld 24:

Zielkriterium	Prüftherapie IVIG (2g/kg/Tag)			Kontrolle (Placebo)			Maß für Gruppen- unterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert
	n	$\bar{x}$	SD	n	$\bar{x}$	SD			
<i>QMG-Differenz Tag 0-14</i>	24	-2,54	<i>Nicht angeg eben</i>	27	-0,89	<i>Nicht angeg eben</i>	<i>Differenz</i>	<i>Nicht angegeben</i>	<i>0,047</i>
<i>QMG-Differenz Tag 0-28</i>	24	-3,00	<i>Nicht angeg eben</i>	27	-1,19	<i>Nicht angeg eben</i>			<i>0,055</i>
<i>QMG-Differenz Tag 14-28</i>	24	-0,46	<i>Nicht angeg eben</i>	27	0,30	<i>Nicht angeg eben</i>			<i>0,823</i>

### Anlage 3

Eine aktualisierte Recherche am 09.08.2011 in der Datenbank Pubmed mit folgenden Suchbegriffen:

("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR ("myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "myasthenia gravis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])  
ergab 99 Treffer.

Eine Recherche in der Datenbank EMBASE bei DIMDI am 09.08.2011 mit diesen Suchkriterien lieferte keine weiteren Treffer zur bearbeiteten Fragestellung.

### **Studien mit Ausschlussgrund**

<b>Erstautor, Erscheinungsjahr</b>	<b>Titel</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Aarli, 1992	Myasthenia gravis with thymoma is not associated with an increased incidence of non-muscle autoimmune disorders	Studie mit Patienten nach Thymectomie	andere Fragestellung
Achiron, 2000	Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis	Offene Studie, 10 Patienten mit schwerer generalisierter MG und akuter Verschlechterung, 400 mg/kg IVIG für 5 Tage, Erhaltungstherapie mit 400 mg/kg IVIG alle 6 Wochen; signifikante Verbesserung bei allen Patienten	nicht randomisiert, nicht kontrolliert, zu geringe Fallzahl
Ackerova, 1991	Anti-acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis. Clinical correlations	Studie mit Patienten nach Thymectomie	andere Fragestellung; nur in Russisch verfügbar
Antonini, 1990	Results of an open trial of cyclosporine in a group of steroido-dependent myasthenic subjects	Offene Studie, 9 Patienten mit Myasthenia gravis, mit Prednison vorbehandelt, Vergleich Cyclosporin, Immunsuppressivum und Immunomodulation	nicht randomisiert, nicht kontrolliert, zu geringe Fallzahl
Arsura, 1988	Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis	Offene Studie, 9 Patienten mit Exazerbation einer generalisierten MG; wiederholte Applikation von IVIG, 6 Patienten erhielten 2 Zyklen, 2 Patienten 3 Zyklen, 1 Patient 5 Zyklen; 20 von 23 Zyklen ergaben eine signifikante Verbesserung	nicht kontrolliert, nicht randomisiert



Baumbauer, 1999	Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases	Vergleich zweier Plasmapherese-Lösungen: Human Serum Protein (HSP) and Human Albumin (HA)	andere Fragestellung
Benny, 1999	Clinical evaluation of a staphylococcal protein A immunoadsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients		andere Fragestellung
Berning, 1988	Immunoabsorption--a new treatment of myasthenia gravis	Case Report	Einzelfallbericht
Berta, 1994	Removal of antiacetylcholine receptor antibodies by protein-A immunoabsorption in myasthenia gravis	Vergleich von Plasmapherese versus protein A immunoabsorption	andere Fragestellung
Butterly, 2010	Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital		andere Fragestellung
Chan, 2008	Mycophenolate mofetil for ocular myasthenia	Kortisoneinsparung unter Behandlung mit Mycophenolat mofetil	andere Fragestellung
Chen, 2004	The significance of titin antibodies in myasthenia gravis--correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis	Bedeutung der "Non-AChR muscle autoantibodies" (titin antibodies) auf das Auftreten von Myasthenia Gravis	andere Fragestellung
Chen, 2011	Comparative clinical features and immune responses after extended thymectomy for myasthenia gravis in patients with atrophic versus hyperplastic thymus	147 Patienten mit Thymectomie	andere Fragestellung
Chiu, 2000	The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis	Vergleich von Plasmapherese mit Immunoabsorption plasmapherese und Plasma exchange	andere Fragestellung
Colaut, 2002	Autoimmune-like pancreatitis in thymoma with myasthenia gravis	Fallbericht über eine Patienten mit Thymom und Myasthenia Gravis	andere Fragestellung
Cosi, 1991	Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin	Offene Studie, 37 Patienten mit generalisierter MG; 400 mg/kg IVIG für 5 Tage, bei 70,3% der Patienten 1-gradige Verbesserung im OGCCMS oder/und Wegfall der bulbären Beteiligung 12 Tage nach Beginn der Therapie, Persistenz der Verbesserung bis zu 60 Tage bei 58,7%	nicht randomisiert, nicht kontrolliert

Drachman, 2008	Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis	Behandlung von 12 Patienten mit hochdosiertem Cyclophosphamide (Hi Cy, 200 mg/kg)	andere Fragestellung
Engel, 1984	Myasthenia gravis and myasthenic syndromes		Review
Evoli, 1993	High-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis	Offene Studie mit 12 MG Patienten; Behandlung mit IVIG 2g/kg für 5 Tage; 10 Patienten (83%) zeigten 3-20 Tage nach Beginn der Therapie Verbesserungen	nicht randomisiert, nicht kontrolliert, zu geringe Fallzahl
Evoli, 2008	Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies	57 Patienten (12 M/ 45 F), Immunsuppressive Therapie, zusätzlich Plasmaaustausch und ggf. Immunglobuline, Vergleich zu anderen Publikationen	nicht randomisiert, nicht kontrolliert
Fateh-Moghadam, 1984	High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis	Fallserie, 4 Patienten mit MG, Verbesserung des MG-Scores bei allen 4 Patienten nach i.v. Behandlung mit 7S-IG	methodische Mängel, Fallserie
Ferrero, 1993	Therapies for exacerbation of myasthenia gravis. The mechanism of action of intravenous high-dose immunoglobulin G	15 Patienten mit Exazerbation einer MG, Behandlung mit IVIG 0,4 g/kg für 5 Tage, schnell auftretende (3-4 Tage nach Beginn der Therapie) objektive klinische Verbesserung bei 13 Patienten	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Fleury, 2008	Myasthenia gravis		Review
Fort López-Barajas, 1988	High doses of intravenous gamma globulin in the treatment of myasthenia gravis		Spanisch, no abstract available
Furukawa, 2008	Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis	86 Patienten, behandelt mit Tacrolimus	andere Fragestellung
Gajdos et al. 1984	High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis.	Fallserie, 5 Patienten mit MG, Behandlung mit IVIG 1g/kg bzw. 2g/kg für 5 Tage; bei 4 Patienten signifikante Verbesserung der MG-Scores sowie Zunahme der Vitalkapazität	nicht kontrolliert, nicht randomisiert, zu geringe Fallzahl
Gajdos, 2008	Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis		Syst. Review

Haas, 2002	Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption	13 Patienten, wiederholte Plasmapherese zur Einsparung von Immunsuppressiva	andere Fragestellung
Harada, 1994	Evaluation of tumor-associated antigen (2H6 antigen) in detecting early stages of gastric cancer	Enzymtest, bei dem in der Kontrollgruppe auch Personen mit Myasthenia Gravis einbezogen worden waren	andere Fragestellung
Hatanaka, 2005	Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG		andere Fragestellung
Heininger, 1993	In-vitro and in-vivo studies on the selective immunoadsorption treatment of neurological diseases		andere Fragestellung
Hilkevich, 2001	The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis	Offene Studie, 11 Patienten mit schwerer generalisierter MG, IVIG 400 mg/kg für 5 Tage, Erhaltungstherapie mit 400 mg/kg einmal pro Monat; signifikante Verbesserung bei allen Patienten	nicht randomisiert, nicht kontrolliert, zu geringe Fallzahl
Huang, 1995	Effects of thymectomy and glucocorticoid therapy on peripheral lymphocytes in myasthenia gravis		andere Fragestellung, Chinesisch
Huang, 2003	Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis		andere Fragestellung
Huang, 2008	Clinical characteristics of MuSK antibody-positive myasthenia gravis in Taiwan		andere Fragestellung
Jambou, 2003	Rationale for a T cell receptor peptide therapy in myasthenia gravis		No abstract available
Jensen, 2008	A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis		andere Fragestellung
Jongen, 1998	High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis	Offene retrospektive Studie; 14 Patienten mit generalisierter MG; Behandlung mit IVIG 0,4 g/kg/die für 5 Tage; 56% positive Responses	nicht kontrolliert, nicht randomisiert; methodische Mängel
Katzberg, 2002	In myasthenia gravis, clinical and immunological improvement post-thymectomy segregate with results of in vitro antibody secretion by immunocytes		andere Fragestellung

Kaynar, 2008	Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study	Review über therapeutischen Nutzen des Plasmaaus-tauschs	andere Fragestellung
Komal Kumar, 2004	Effect of D-penicillamine on neuromuscular junction in patients with Wilson disease		andere Fragestellung
Konishi, 2008	Plasmapheresis in patients with myasthenia gravis		anderer Fragestellung, Review, Japanisch
Kuks, 1991	Anti-acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis. Clinical correlations		andere Fragestellung
Kumar, 2000	Epstein-Barr virus-positive primary gastrointestinal Hodgkin's disease: association with inflammatory bowel disease and immunosuppression	1 Patient der Studie mit Myasthenia Gravis Historie	andere Fragestellung
Lee, 2006	MuSK antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea		andere Fragestellung
Lee, 2009	Widely varying TNF-alpha levels in patients with myasthenia gravis		andere Fragestellung
Limburg, 1983	Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients		andere Fragestellung
Liu, 2010	Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoabsorption, and <b>intravenous</b> immunoglobulin for the treatment of late-onset <b>myasthenia gravis</b> .		
Mandawat, 2010	Comparative analysis of therapeutic options used for <b>myasthenia gravis</b> .	retrospektive Analyse wirtschaftlicher Aspekte von Plasmapherese vs IVIG	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Meriggioli, 2003	Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia gravis		andere Fragestellung
Mitsui, 2007	Beneficial effect of tacrolimus on myasthenia gravis with thymoma		andere Fragestellung
Nadeau, 2010	Identification and comparison of adverse events for preparations of IVIG in patients with neuromuscular diseases	retrospektive Analyse über 2 Jahrzehnte, adverse events bei der Infusion unterschiedlicher IVIG-Präparationen	retrospektive Studie zu UAW's
Neretin, 2002	Acetylcholine receptor antibodies in patients with myasthenia		andere Fragestellung, Russisch
Niu, 2009	Effect of compound astragalus recipe on lymphocyte subset, immunoglobulin and complements in patients with myasthenia gravis		andere Fragestellung

Palace, 1998	A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group	Prednison vs Azathioprin	andere Fragestellung
Pérez Nellar, 2001	A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia	33 prospektive Patienten mit MG behandelt mittels IVIG (Gesamtdosis 2g/kg) vs 38 retrospektive Patienten behandelt mittels Plasmapherese; keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapien	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Pluzanska, 1984	Various immunological phenomena in myasthenia gravis. Preliminary report		Review, Polnisch
Ponseti, 2005	Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis		andere Fragestellung
Punga, 2006	Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody		andere Fragestellung
Qureshi, 1999	Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis	Retrospektive Multi-centerstudie, Behandlung von 54 Episoden myasthener Krisen mittels Plasmaaustausch vs IVIG (400 mg/kg für 5 Tage); Überlegenheit von Plasmaaustausch gegenüber IVIG bezüglich des ventilatorischen Status nach 2 Wochen (partial F = 6.2, p = 0.02) sowie des funktionellen Outcomes nach einem Monat (partial F = 4.5, p = 0.04)	methodische Mängel
Rock, 1997	Pentastarch instead of albumin as replacement fluid for therapeutic plasma exchange. The Canadian Apheresis Group	Plasmaaustausch	andere Fragestellung
Romi, 2002	Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis		andere Fragestellung
Romi, 2003	Thymectomy and antimuscle antibodies in nonthymomatous myasthenia gravis		andere Fragestellung
Romi, 2003	Thymectomy in nonthymoma early-onset myasthenia gravis in correlation with disease severity and muscle autoantibodies		andere Fragestellung

Romi, 2007	Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features		andere Fragestellung
Roth, 2002	Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome?		andere Fragestellung
Rowin, 2004	Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis	prospektive Pilotstudie zu Etanercept	andere Fragestellung
Rowin, 2008	Etanercept treatment in myasthenia gravis		andere Fragestellung
Shahrizaila, 2005	Thymectomy in myasthenia gravis: comparison of outcome in Santiago, Cuba and Nottingham, UK		andere Fragestellung
Shibuya, 1994	Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis		andere Fragestellung
Shimajima, 2006	Tacrolimus in refractory patients with myasthenia gravis: coadministration and tapering of oral prednisolone		andere Fragestellung
Skeie, 2008	Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects		Review zu paraneoplastischer MG
Speciale, 2000	Serum auto antibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b	Studie zu MS, explizit Ausschluss von Patienten mit myasthenia gravis anti-skeletal muscle antibody	andere Fragestellung
Splendiani, 1992	Semi-selective immunoabsorption treatment in myasthenia gravis		andere Fragestellung
Stricker, 1993	Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma-globulin	Fallserie, 4 Patienten mit myasthener Krise; keine Response auf IVIG, Überlegenheit einer Therapie mittels Plasmapherese	nicht kontrolliert, nicht randomisiert, zu geringe Fallzahl
Takamori, 2004	Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia gravis		andere Fragestellung
Tanaka, 2007	P-glycoprotein function in peripheral blood mononuclear cells of myasthenia gravis patients treated with tacrolimus		andere Fragestellung
Télez-Zeneto, 2004	Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy		andere Fragestellung
Tindall, 1993	A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis		andere Fragestellung
Triantafyllou, 2009	Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia gravis non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up	periodic therapeutic plasma exchange (TPE) bei 11 Patienten, die nicht auf IVIG Therapie ansprachen	andere Fragestellung

Tsuda, 2010	Correlation of bite force with excitation-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis	20 Patienten, behandelt mit Corticosteroid Therapie alleine oder in Kombination mit FK506, Cyclosporin A, IVIG und Immunabsorption	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Utsugisawa, 2003	Effects of FK506 on myasthenia gravis patients with high interleukin-2 productivity in peripheral blood mononuclear cells		andere Fragestellung
Van de Griend, 1982	Changes in human T lymphocytes after thymectomy and during senescence		andere Fragestellung
Wegner & Ahmed 2002	Intravenous immunoglobulin monotherapy in long-term treatment of myasthenia gravis.	Fallserie, 6 Patienten mit MG, Langzeit-Behandlung mit IVIG (400 mg/kg für 5 Tage und anschließend 400 mg/kg einmal alle 3-4 Monate; Gesamtdauer: 2 Jahre; Besserung bei allen Patienten nach der Initialtherapie; die in den kommenden Monaten erhalten werden konnte, obwohl zusätzlich Kortikosteroide und/oder anticholinerge Medikationen ausgeschlossen wurden	zu geringe Fallzahl, methodische Mängel
Yeh, 1999	Double filtration plasmapheresis in myasthenia gravis--analysis of clinical efficacy and prognostic parameters		andere Fragestellung
Yeh, 1999	Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule		andere Fragestellung
Yeh, 2000	Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis		andere Fragestellung
Yoshitake, 1995	Thymic lymphoid hyperplasia of myasthenia gravis patients: correlation with clinical features and efficacy of thymectomy		andere Fragestellung, Japanisch
Yuan, 2007	The effectiveness of thymectomy on seronegative generalized myasthenia gravis: comparing with seropositive cases		andere Fragestellung
Zaja, 2007	Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study		andere Fragestellung
Zhmurko, 1999	The level of DNA antibodies in patients with different forms of myasthenia		andere Fragestellung

Zhou, 2004	Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients		andere Fragestellung
Zinman, 2008	Surrogate therapeutic outcome measures in patients with myasthenia gravis		
Zuckerman, 2010	Ectopic GC in the thymus of myasthenia gravis patients show characteristics of normal GC		

**Weitere durch den Sachverständigen ausgeschlossene Literaturstellen, die über die angegebenen Suchkriterien hinausgehen.**

<b>Erstautor, Erscheinungsjahr</b>	<b>Titel</b>	<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Arsura et al. 1988	Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis	Offene Studie, 9 Patienten mit Exazerbation einer generalisierten MG; wiederholte Applikation von IVIG, 6 Patienten erhielten 2 Zyklen, 2 Patienten 3 Zyklen, 1 Patient 5 Zyklen; 20 von 23 Zyklen ergaben eine signifikante Verbesserung	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Balzereit et al. 1986	Myasthenia gravis: Humorale Diagnostik und Therapie einer Autoimmunkrankheit	Behandlung von 13 Patienten mit MG mittels IVIG, 12 Patienten gebessert	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Bamberg et al. 1996	Zur Langzeitbehandlung mit 7S-Immunglobulinen bei Myasthenia gravis	6 Patienten mit seropositiver MG; hoch dosiert IVIG (0,2-0,4 g/kg/die für 5 Tage), intermittierend niedrig dosierte IVIG über 4-12 Monate; bei 5 von 6 Patienten innerhalb 2 Wochen beginnende, lang anhaltende Besserung	nicht randomisiert, nicht kontrolliert, geringe Fallzahl
Bonaventura et al. 1987	High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis.	Fallbericht, 1 Patient mit Exazerbation einer MG; IVIG 400 mg/kg für 5 Tage	methodische Mängel
Cook et al. 1988	Immediate effects of intravenous IgG administration on peripheral blood B and T cells and polymorphonuclear cells in patients with myasthenia gravis	5 Patienten mit MG, Behandlung mit 0,4g/kg 7S-Ig i.v. für 5 Tage; alle 5 Patienten zeigten klinische Verbesserungen	nicht kontrolliert, nicht randomisiert, zu geringe Fallzahl



Devathasan et al. 1984	High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis	Fallbericht, 1 Patient mit Exazerbation einer MG, Behandlung mit IVIG 1 g/kg für 5 Tage; deutliche klinische Besserung	methodische Mängel
Edan et al. 1994	Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: a review	10 Patienten mit MG, Behandlung mit IVIG 0,4 g/kg für 5 Tage; deutliche Verbesserungen bei 7 Patienten	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Fleischer & Schumm 1994	Behandlung der generalisierten Myasthenie mit hochdosiertem Immunglobulin	Fallserie, 11 Patienten mit MG; 7 Patienten gebessert	nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Gajdos et al. 1984	High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis	Fallserie, 5 Patienten mit MG, Behandlung mit IVIG 1g/kg bzw. 2g/kg für 5 Tage; bei 4 Patienten signifikante Verbesserung der MG-Scores sowie Zunahme der Vitalkapazität	nicht kontrolliert, nicht randomisiert, zu geringe Fallzahl
Gajdos et al. 1987	High-dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange?	Offene Studie mit 21 Patienten; 16 Patienten mit Exazerbation einer MG, 5 Patienten mit chronischer MG; Behandlung mit IVIG 2g/kg für 5 Tage; 10 der 16 Patienten mit Exazerbation profitierten, keiner der Patienten mit chronischer MG zeigte Verbesserungen	nicht randomisiert, nicht kontrolliert
Ippoliti et al. 1984	High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis	Fallserie, 7 Patienten mit MG, Behandlung mit IVIG 0,4 g/kg für 5 Tage; Verbesserung des funktionellen Status bei 6 Patienten	nicht randomisiert, nicht kontrolliert, zu geringe Fallzahl
Maruyama et al. 1989	High-dose immunoglobulin for juvenile myasthenia gravis	Fallbericht, ein 4-jähriges Mädchen mit okulärer Myasthenie wurde erfolgreich mit hoch dosierten IVIG behandelt	zu geringe Fallzahl
Sakano et al. 1989	Treatment for refractory myasthenia gravis	Fallbericht, 8-jähriges Mädchen mit okulärer Myasthenie, erfolgreiche Behandlung mit IVIG hoch dosiert (300 mg/kg) für 5 Tage und dann Boosterung alle 2 Wochen, zusätzlich Methylprednisolon i.v.	methodische Mängel

Schuchardt et al. 1993	Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases	Fallserie, 10 Patienten mit myasthener Krise; 3 Patienten genasen vollständig, 5 Patienten zeigten Verbesserungen, 1 Patient wurde von der künstlichen Beatmung entwöhnt, 1 Patient profitierte nicht	nicht kontrolliert, nicht randomisiert, zu geringe Fallzahl
Selcen et al. 2000	High dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis	10 Patienten mit juveniler MG; Behandlung mit IVIG 2g/kg über 1, 3 oder 4 Tage; bei 8 Patienten substantielle Verbesserung; abnehmende Wirksamkeit von IVIG bei Applikation über mehrere Monate	nicht kontrolliert, nicht randomisiert, zu geringe Fallzahl
Van der Meché et al. 1997	The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders	Review von 7 offenen Studien mit 10 oder mehr Teilnehmern; insgesamt 119 Patienten mit generalisierter MG, 90 Patienten (76%) zeigten nach Beginn der Therapie mit IVIG Verbesserungen	methodische Mängel der Studien

## Recherche in der Cochrane Datenbank am 04.02.2011

Gesamte Datenbank

Suchbegriffe: myasthenia gravis and intravenous immunoglobulines

0 Treffer

Recherche in der Datenbank Cochrane Reviews

Suchbegriff: myasthenia gravis

4 Treffer, davon 1 Treffer zum Thema:

Corticosteroids for myasthenia gravis

Immunosuppressive agents for myasthenia gravis

### **Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis**

Plasma exchange for myasthenia gravis

[Intervention Review]

Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis

Philippe Gajdos<sup>1</sup>, Sylvie Chevret<sup>2</sup>, Klaus V Toyka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>c/o Intensive Care Unit, Raymond Poincaré Hospital, AP-HP, Garches, France. <sup>2</sup>Departement de Biostatistique et Informatique Médicale, Hôpital Saint Louis, 75475 Paris, France.

<sup>3</sup>Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Germany

Contact address: Philippe Gajdos, c/o Intensive Care Unit, Raymond Poincaré Hospital, AP-HP, 104, boulevard Raymond Poincaré, Garches, Ile de France, 92380, France.

[mp.gajdos@9online.fr](mailto:mp.gajdos@9online.fr).

**Editorial group:** [Cochrane Neuromuscular Disease Group](#).

**Publication status and date:** Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.

**Review content assessed as up-to-date:** 13 November 2007.

**Citation:** Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002277. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub3.

Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

## Abstract

### Background

Myasthenia gravis is an autoimmune disease in which autoantibodies interfere with neuromuscular transmission. As with other autoimmune diseases, people with myasthenia gravis would be expected to benefit from intravenous immunoglobulin (IVIg).

### Objectives

The objective of this review was to examine the efficacy of intravenous immunoglobulin for treating exacerbations of myasthenia gravis or for chronic myasthenia gravis.

### Search strategy

We searched the Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register (April 2007) and MEDLINE (January 1966 to May 2007) using 'myasthenia gravis' and 'intravenous immunoglobulin' as the search terms.

### Selection criteria

We included all randomised or quasi-randomised trials in which intravenous immunoglobulin was compared with no treatment, placebo or plasma exchange, in people with myasthenia gravis.

### Data collection and analysis

One review author extracted the data and two others checked these data and the source from which they were derived. For methodological reasons, no formal meta-analysis was performed.

### Main results

We identified six randomised controlled trials, all of which investigated short-term benefit. A trial of IVIg compared with placebo including 51 patients provided evidence for the effectiveness of IVIg in myasthenia gravis worsening. A study of 87 participants with exacerbation found no statistically significant difference between immunoglobulin and plasma exchange after two weeks. A study of 12 participants with moderate or severe myasthenia gravis treated in a crossover design trial found no statistically significant difference in the efficacy of immunoglobulin and plasma exchange after four weeks. A study with 15 participants with mild or moderate myasthenia gravis found no statistically significant difference in efficacy of IVIg and placebo after six weeks. A study included 33 participants with moderate exacerbations of myasthenia gravis and showed no statistically significant difference in the efficacy of IVIg and methylprednisolone. The last trial including 173 people with myasthenia gravis exacerbations, showed no superiority of IVIg 1 g/kg on two consecutive days over IVIg 1 g/kg on a single day.

### Authors' conclusions

In exacerbation of myasthenia gravis, one randomised controlled trial of IVIg versus placebo demonstrated the efficacy of IVIg and another did not show a significant difference between IVIg and plasma exchange. Another showed no significant difference in efficacy between 1 g/kg and 2 g/kg of IVIg. A further, but underpowered, trial showed no significant difference between IVIg and oral methylprednisolone.

In chronic myasthenia gravis, there is insufficient evidence from randomised trials to determine whether IVIg is efficacious. More research is needed to determine whether IVIg reduces the need for corticosteroids as suggested by two case series.

## Plain language summary

### Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis

Myasthenia gravis is characterised by fluctuating weakness and muscles that tire easily. An acute increase in symptoms can be life-threatening because of swallowing difficulties or respiratory failure. Myasthenia gravis is an autoimmune disorder in which the body's own antibodies block the transmission of nerve impulses to muscles and damage the neuromuscular junction (where the nerve meets the muscle). With optimal treatment, including thymectomy, corticosteroids, immunosuppressive drugs and plasma exchange, most people with myasthenia gravis go into remission or improve but these treatments can cause many adverse events. Intravenous immunoglobulin (IvIg), (antibodies purified from human blood), is effective in other autoimmune diseases. The objective of this review was to examine the efficacy of intravenous immunoglobulin for treating acute exacerbations or for chronic long-term, persistent myasthenia. We identified six randomised controlled trials, all of which investigated short-term benefit. Adverse events due to intravenous immunoglobulin were observed in all trials. They were moderate (fever, nausea, headache), self-limiting and less severe than with plasma exchange.

For treating exacerbations, one randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin versus placebo demonstrated the efficacy of intravenous immunoglobulin for treating exacerbations of myasthenia gravis. Another trial showed no significant difference between intravenous immunoglobulin and plasma exchange. According to another trial, the effect of 1 g/kg of intravenous immunoglobulin on two consecutive days was not significantly better than a single 1 g/kg dose. For moderate or severe myasthenia gravis there is no evidence from randomised controlled trials nor from other trials to determine whether intravenous immunoglobulin improves function or reduces the need for steroids. There is insufficient evidence to favour intravenous immunoglobulin over corticosteroids in moderate exacerbations.