

**ENMC Internationaler Workshop:**

**Ort:** Hoofddorp, Niederlande

**Titel:** Seronegative Myasthenia gravis: Ein Update zu Diagnose und Behandlung

**Datum:** 9.-11. Februar 2024

**Organisator:innen:**

Prof. Amelia Evoli (IT)

Dr. Lorenzo Maggi (IT)

Prof. Jacqueline Palace (UK)

Prof. Jan Verschuuren (NL)

**Übersetzungen dieses Berichts:**

Niederländisch: Herr Johan Voerman

Deutsch: PD Dr. Sarah Hoffmann

Italienisch: Frau Maya Ucchedu

Spanisch: Dr. Daniel Natera

Schwedisch: Prof. Dr. Anna Rostedt-Punga

Norwegisch: Prof. Nils Erik Gilhus

Dänisch: Prof. John Vissing

**Teilnehmer:innen:**

Prof. John Vissing (Dänemark), Dr. Anthony Behin (Frankreich), Dr. Sarah Hoffmann (Deutschland), Prof. Ulrike Schara-Schmidt (Deutschland), Dr. Marta Cheli (Italien), Dr. Valentina Damato (Italien), Prof. Amelia Evoli (Italien), Dr. Lorenzo Maggi (Italien), Dr. Renato Mantegazza (Italien), Dr. Gregorio Spagni (Italien), Frau Maya Ucchedu (Patientenvertreterin, Italien), Dr. Erik Niks (Niederlande), Dr. Annabel Rüter (Niederlande), Dr. Martijn Tannemaat (Niederlande), Prof. Jan Verschuuren (Niederlande), Herr Johan Voerman (Patientenvertreter, Niederlande), Prof. Nils Erik Gilhus (Norwegen), Dr. Jeanine Heckmann (Südafrika), Dr. Elena Cortes-Vicente (Spanien), Dr. Daniel Natera (Spanien), Dr. Anna Rostedt Punga (Schweden), Dr. Bettina Schreiner (Schweiz), Dr. Jackie Palace (UK), Dr. Sithara Ramdas (UK), Prof. Angela Vincent (UK), Prof. Donald Sanders (USA).

Die ENMC veranstaltete vom 9. bis 11. Februar 2024 in Hoofddorp, Niederlande, einen Workshop mit einer Gruppe von internationalen Expert:innen zum Thema Seronegative MG (SNMG).

Die Myasthenia Gravis (MG) ist eine Autoimmunerkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine belastungsabhängige Muskelschwäche mit einem breiten phänotypischen Spektrum von isolierten okulären Symptomen bis hin zu einer schweren generalisierten Verlaufsform mit

lebensbedrohlicher Ateminsuffizienz reichend. Die MG wird durch Autoantikörper verursacht, welche gegen Antigene der neuromuskulären Endplatte gerichtet sind, am häufigsten gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR, 80-85%) und die Muskel-spezifische Tyrosinkinase (MuSK, 5-6%). Etwa 10-15% der Patienten haben keine nachweisbaren Autoantikörper (mit in der klinischen Routine verfügbaren Antikörper-Testverfahren), die sogenannte seronegative MG (SNMG). Die klinische Zuordnung und rasche Diagnose einer MG sind entscheidend für die frühzeitige und adäquate Behandlung mit wirksamen Therapien, welche die neuromuskuläre Übertragung verbessern/wiederherstellen können und bei der Mehrheit der Patient:innen zu einer signifikanten klinischen Verbesserung führen. Im Allgemeinen basiert die Diagnose der autoimmunen MG auf der typischen klinischen Symptomatik und wird entweder gestützt durch elektrophysiologische Tests, die das Vorliegen einer neuromuskulären Übertragungsstörung nachweisen oder durch das Vorhandensein von Serum-Antikörpern, die die Autoimmunpathogenese anzeigen. Mehrere Antikörper-Assays sind derzeit verfügbar, von denen jeder durch eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität sowie spezifische Vorteile, Einschränkungen und Verfügbarkeiten gekennzeichnet ist. Jedoch können bei einem Teil der MG-Patient:innen selbst mit den fortschrittlichsten Nachweistechniken wie z.B. zellbasierten Assays (CBA) keine Autoantikörper identifiziert werden. In diesen Fällen sind elektrophysiologische Untersuchungen, in geringerem Maße auch das pharmakologische Ansprechen auf Cholinesteraseinhibitoren (ChE-I) oder ein sehr typisches Muster der Muskelschwäche nützlich zur Bestätigung der neuromuskulären Übertragungsstörung. Dennoch kann die Diagnosestellung einer seronegativen MG sehr herausfordernd sein inklusive dem Risiko einer Fehldiagnose bei MG-“mimics”, wie z.B. kongenitalen myasthenen Syndromen (CMS) oder mitochondrialen Myopathien. Darüber hinaus ist ein Antikörper-Nachweis auch für den Zugang zu neuen innovativen Therapien von großer Bedeutung, welche kürzlich für die Behandlung der AChR-Antikörper-positiven MG zugelassen wurden, wie z.B. Komplement- und FcRn-Inhibitoren. Die Zielsetzungen des ENMC-Meetings waren die kritische Begutachtung des aktuellen Wissens über klinische und paraklinische Merkmale der SNMG einschließlich Prognose und Therapie-Ansprechen, die Festlegung von Diagnosekriterien für die SNMG sowie die Evaluation einer angemessenen Behandlung der SNMG. Die Hauptziele des Workshops waren (1) die Bereitstellung eines diagnostischen Algorithmus für die SNMG, (2) die Zusammenfassung des aktuellen Wissens über Pathophysiologie und natürlichen Verlauf der SNMG und Identifizierung offener Fragen, die in zukünftigen Forschungsprojekten adressiert werden sollten sowie (3) die Beschreibung von bislang nicht erfüllten medizinischen Bedürfnissen bei SNMG-Patient:innen.

Das Treffen begann mit einer Reihe von Vorträgen zu den Kernthemen des Workshops: Hauptanliegen bei SNMG, klinische Merkmale, die seronegative und Antikörper-positiv MG unterscheiden und eine kritische Bewertung, ob die aktuellen Leitlinien ausreichen, um eine SNMG zu diagnostizieren. Danach konzentrierten sich die Vorträge und Diskussionen auf die Differentialdiagnose von SNMG, CMS und der juvenilen MG. Der erste Tag des Workshops endete mit einem Fokus auf die Patient:innen-Perspektive, einschließlich des Beitrags von zwei Patientenvertreter:innen. Am zweiten Tag wurden unterschiedliche Aspekte der SNMG von den Expert:innen lebhaft diskutiert, darunter Antikörper-Nachweistechniken, elektrophysiologische Studien und andere diagnostische Methoden, ferner demographische und klinische Daten zur SNMG sowie der Einsatz konventioneller und neuartiger Immuntherapien.

Am letzten Tag entwickelte die Arbeitsgruppe nach Überprüfung der neuesten Erkenntnisse mit Expert:innen aus Europa, Südafrika und den USA einen diagnostischen Algorithmus für die SNMG mit klaren Vorschlägen zum Einsatz von Autoantikörper-Assays und weiteren diagnostischen Tests sowie differentialdiagnostischen Anhaltspunkten für die SNMG.

Die Verfügbarkeit eines diagnostischen Flussdiagramms kann zu einer verbesserten Diagnose der SNMG und besseren Erkennbarkeit alternativer Diagnosen führen, wie z.B. dem CMS oder funktioneller neurologischer Störungen, was letztendlich zu einer besseren Patient:innenversorgung führt.

Identifizierte zukünftige Forschungsprojekte beinhalten die Erfassung weiterer klinischer Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf und Behandlungseffekten bei der SNMG, die Gründung einer europäischen Studiengruppe zur SNMG und die weitere Evaluation der Performance verschiedener Antikörper-Assays für die serologische Diagnosestellung.

Ein vollständiger Bericht wird in *Neuromuscular Disorders* veröffentlicht.