ebminfo.at

Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen

Rapid Review

Generalisierung der okulären Myasthenia gravis: prädisponierende Faktoren?

erstellt von Dr. Verena Mayr, Dr. Anna Glechner

https://www.ebminfo.at/myasthenia_gravis

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:
Mayr V, Glechner A, Generalisierung der okulären Myasthenia gravis: prädisponierende Faktoren? Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; September 2020. Available from: https://www.ebminfo.at/myasthenia_gravis

EbM Ärzteinformationszentrum
Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation
Donau-Universität Krems

Cochrane Österreich

Anfrage

Gibt es Studien, die zeigen, dass bestimmte Faktoren (Alter, Geschlecht, Antikörperstatus, Thymome, Symptomatik und zusätzliche Autoimmunerkrankungen) das Risiko dafür erhöhen, dass sich aus einer okulären Myasthenia gravis (OMG) sekundär eine generalisierte Myasthenia gravis (GMG) entwickelt?

Ergebnisse

Studien

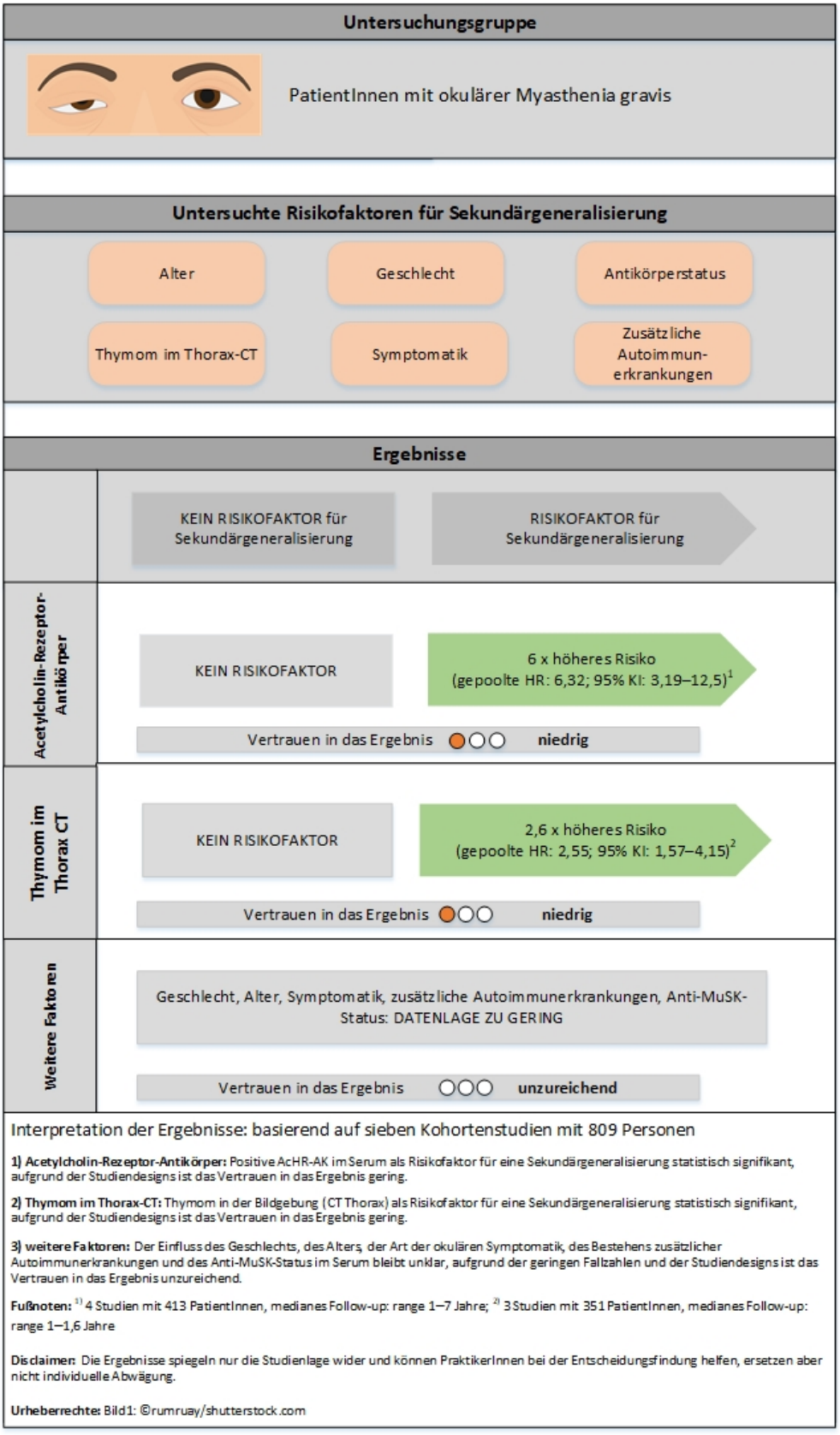
Zu der Fragestellung fanden wir sieben Kohortenstudien in ausreichend guter methodischer Qualität (Bias Risiko unklar [1-5] oder niedrig [6, 7]). Die Studien, die im Zeitraum 2008 bis 2020 veröffentlicht wurden, umfassten 809 PatientInnen.

Resultate

- **Antikörperstatus:** Sechs Studien untersuchten das Serum von 672 PatientInnen auf Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-AK) (1-5, 7). In allen Studien war der Anteil von Sekundärgeneralisierung bei Personen mit AChR-AK höher, in fünf Studien erwies sich das Ergebnis als statistisch signifikant. Die gepoolten Ergebnisse von vier Studien mit 413 Teilnehmenden zeigten für Personen mit OMG und positiver AChR-AK-Serologie ein sechs Mal höheres Risiko für eine sekundäre Generalisierung (Hazard Ratio [HR]: 6,32; 95% KI [Konfidenzintervall]: 3,19–12,5) in einem medianen Follow-up von einem bis sieben Jahren.
- **Thymom im Thorax-CT:** Vier Studien untersuchten 524 Personen mittels Computertomographie des Thorax (Thorax-CT) dahingehend, ob bildgebende Hinweise auf ein Thymom vorlagen (1, 2, 4, 5). In allen vier Studien war der Anteil von Sekundärgeneralisierung bei PatientInnen mit Thymom größer (1, 2, 4, 5), in zwei Studien erreichte das Ergebnis statistische Signifikanz (2, 5). Die Meta-Analyse jener drei Studien, die eine HR berechnet hatten, ergab ein 2,6 Mal höheres Risiko für Thymom-PatientInnen, später eine GMG zu entwickeln (gepoolte HR: 2,55; 95% KI: 1,57–4,15; medianes Follow-up 1–7,6 Jahre) (1, 2, 5).
- **Geschlecht, Alter, Symptomatik, zusätzliche Autoimmunerkrankungen, Anti-MuSK-Status:** Wieweit Geschlecht, Alter, Art der okulären Symptomatik, Bestehen zusätzlicher Autoimmunerkrankungen und Anti-MuSK-Status im Serum (Antikörper auf muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase) einen Einfluss haben, bleibt unklar. Für eine genauere Aussage bedarf es größerer Kohorten bzw. einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT).

Die detaillierten Ergebnisse der Studien – unterteilt nach möglichen prädisponierenden Faktoren – und das Vertrauen in die Ergebnisse sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Ergebnisse im Überblick:



Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Epistemonikos, UpToDate und DynaMed. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings System) der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 7. Juli 2020. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: **http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf**

Einleitung

Die generalisierte Myasthenia gravis (GMG) ist eine Autoimmunerkrankung, die sich durch Schwäche bzw. Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur kennzeichnet. Da jede Skelettmuskelgruppe davon betroffen sein kann, weisen PatientInnen unterschiedliche Symptomkomplexe auf. Bei der okulären Myasthenia gravis (OMG) ist die Symptomatik auf den Musculus levator palpebrae superioris, den Musculus orbicularis oculi und die okulomotorische Muskulatur beschränkt (8). Bei ungefähr 33 Prozent aller Personen mit Myasthenia gravis (MG) bleibt es bei okulären Symptomen (wie Ptosis, Diplopie). Viele PatientInnen haben jedoch bei Krankheitsbeginn zunächst rein okuläre Symptome und entwickeln innerhalb von zwei bis drei Jahren zusätzliche Beschwerden, die Bulbär-, Glieder- oder Atemmuskulatur betreffen. Es kommt zur Sekundärgeneralisierung (8).

Aus dem klinischen Alltag heraus entstand die Frage nach möglichen Faktoren, anhand derer sich abschätzen ließe, ob sich aus einer okulären Myasthenia gravis eine generalisierte Form entwickelt. Dabei waren speziell mögliche prädisponierende Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Symptomatik und Antikörperstatus von Interesse. Im Folgenden fassen wir Studien zusammen, die untersuchen, ob diese Faktoren mit einem höheren Risiko einer sekundären Generalisierung einhergehen.

Resultate

Studien

Unsere Suche ergab 15 Kohortenstudien (1-7, 9-16), von denen acht ein hohes Bias-Risiko aufwiesen und daher ausgeschlossen wurden (9-16). Wichtige Faktoren, die einen Einfluss auf die Prognose haben könnten – wie eine frühzeitige immunsuppressive Therapie –, wurden in diesen Studien nicht berücksichtigt. Wir fassen daher die Ergebnisse von sieben retrospektiven Kohortenstudien in ausreichend guter methodischer Qualität zusammen. Davon hatten zwei Studien ein geringes (6, 7) und fünf Studien ein unklares Bias-Risiko (1-5). Gründe für ein unklares Bias-Risiko: PatientInnen mit einer Follow-up-Dauer unter zwei Jahren wurden berücksichtigt (1-3); oder es wurde zwar der Einfluss von Immuntherapie auf den Verlauf der Erkrankung

berechnet, bei den anderen Prognosefaktoren aber nicht einkalkuliert, ob jemand eine Therapie erhielt oder nicht (1, 4, 5). Die sieben Studien, die insgesamt 809 PatientInnen umfassten und im Zeitraum 2008 bis 2020 veröffentlicht wurden, deckten mehrere Faktoren und klinisch-diagnostische Tests ab. Vier Studien mit 554 PatientInnen gingen einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn der OMG und einer sekundären Generalisierung nach. Sechs Studien untersuchten das Geschlecht als Einflussfaktor, ebenfalls sechs Studien den AK-Status und vier Studien Thymome in der Bildgebung. Jeweils zwei Studien enthielten Daten zur vorherrschenden Symptomatik bei Beginn sowie zu weiteren Autoimmunerkrankungen.

Die Studien nahmen Personen mit okulärer Myasthenia gravis in den Fokus, von denen 7,7 bis 39,4 Prozent innerhalb von zwei Jahren sekundär eine generalisierte Myasthenia gravis entwickelten. Das mittlere Alter der in den sieben Studien Untersuchten betrug rund 50 bis 64 Jahre, der Frauenanteil 27 bis 61 Prozent. Das mediane Follow-up lag bei 12 bis 101 Monaten, die mediane Zeitspanne von Beginn der okulären Symptome bis zur Generalisierung bei drei bis 20 Monaten. Zwei Studien schlossen Personen mit Myasthenia gravis ein, die nicht mit Immunsuppresiva behandelt wurden (3, 7). In den übrigen Studien erhielten 27 bis 48 Prozent der PatientInnen bereits vor Beginn der Sekundärgeneralisierung eine immunsuppressive Behandlung.

Im Rahmen der Studien wurde entweder eine Odds Ratio (OR) oder eine Hazard Ratio (HR) berechnet, zudem wurden die Ergebnisse teils hinsichtlich weiterer Einflussfaktoren adjustiert. Die Ergebnisse der Studien mit niedrigem bzw. unklarem Bias-Risiko sind, unterteilt nach möglichen prädisponierenden Faktoren, Tabelle 1 zu entnehmen.

Prädisponierende Faktoren

Alter

Vier Studien mit insgesamt 554 PatientInnen ließen Rückschlüsse auf das Alter bei Beginn der Erkrankung als möglichen Einflussfaktor für eine spätere Generalisierung der MG zu (2-4, 7). Eine dieser vier Studien mit geringem Bias-Risiko untersuchte retrospektiv Daten von 101 PatientInnen mit OMG, die alle keine immunsuppressive Therapie erhielten (7). Von diesen 101 Personen mit OMG entwickelten 18,8 Prozent (19 von 101) innerhalb von zwei Jahren eine generalisierte Erkrankung. Personen mit und solche ohne Generalisierung waren zu Beginn der Studie etwa gleich alt – zwischen den beiden Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert 0,5). Die anderen drei Studien mit 453 PatientInnen und unklarem Bias-Risiko untersuchten, ob sich ein niedrigeres Alter (Cut-off unter 50 Jahren) auf eine etwaige Sekundärgeneralisierung auswirkt (2-4). Dabei zeigte sich zwischen jüngeren und älteren Personen kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 1). Etwa 70 Prozent der in diesen drei Studien untersuchten Personen (320 von 453) waren älter als 50 Jahre. Für jüngere PatientInnen standen nur wenige Daten zur Verfügung.

Aufgrund der begrenzten Anzahl an PatientInnen-Daten lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob das Alter zu Beginn der Erkrankung einen Einfluss auf eine spätere Generalisierung hat oder nicht.

Geschlecht

Sechs Studien mit insgesamt 658 PatientInnen untersuchten das weibliche Geschlecht als Risikofaktor (1-4, 6, 7), konnten aber keinen statistisch signifikanten Hinweis auf das Geschlecht als Einflussfaktor finden. Zwei dieser Studien mit 172 PatientInnen und geringem Bias-Risiko schlossen zu 50,5 Prozent Frauen ein. In der größeren der beiden Studien entwickelten 20,5 Prozent der Frauen (9 von 24) und 17,5 Prozent der Männer (10

von 57) eine GMG (OR [Odds Ratio]: 1,21; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,44–3,29). Das Ergebnis ist zu ungenau, um eine Aussage darüber zu treffen, ob das Geschlecht ein Prognosefaktor für eine spätere Generalisierung ist.

Antikörperstatus

Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-AK)

In sechs Studien wurde das Serum von 672 PatientInnen auf AChR-AK untersucht (1-5, 7). Dabei ergab sich in fünf dieser Studien, dass Personen mit OMG und einer positiven AChR-AK-Serologie ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine Sekundärgeneralisierung haben (1-3, 5, 7). Auch laut der sechsten Studie war der Anteil der Personen mit GMG höher, wenn AChR-AK im Serum nachgewiesen wurde – das Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (OR: 2,93; 95% KI: 0,82–10,44)(4). Beispielsweise entwickelten in der methodisch besten Studie von Wong et al. 30 Prozent (15 von 50) der Personen mit positivem AK-Status, aber nur 8 Prozent (4 von 51) der Personen mit negativem Status eine GMG (OR: 5,04; 95% KI: 1,54–16,5).

Wir fassten die Ergebnisse der sechs Studien in zwei Meta-Analysen zusammen (Abbildungen 1 und 2), die beide einen statisch signifikant positiven Zusammenhang zwischen AK-Status und späterer Entwicklung einer GMG bei zuvor bestehender okulärer Myasthenie zeigten. Eine der beiden Meta-Analysen von vier Studien mit 413 PatientInnen ergab für Personen mit OMG und positiver AChR-AK-Serologie ein sechs Mal höheres Risiko für eine sekundäre Generalisierung in einem medianen Follow-up von einem bis sieben Jahren (HR [Hazard Ratio]: 6,32; 95% KI: 3,19–12,5).

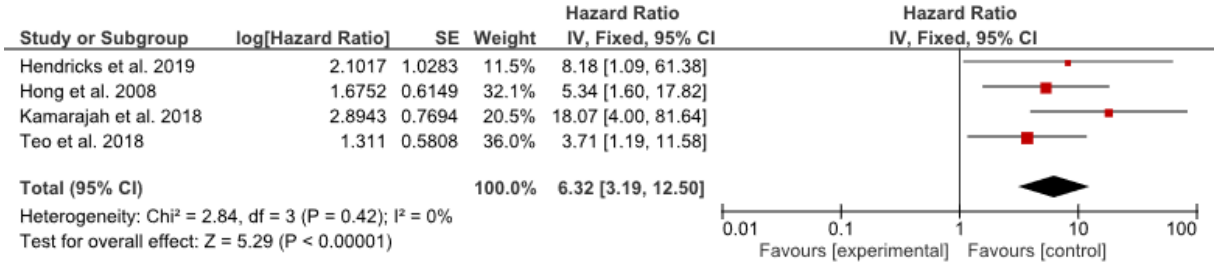


Abbildung 1: Forest plot zu AChR-AK-Status als Risikofaktor für Sekundärgeneralisierung (Studien mit HR)

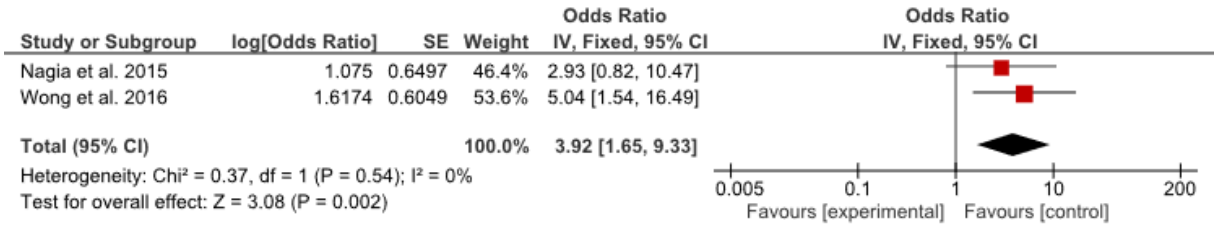


Abbildung 2: Forest plot zu AChR-AK-Status als Risikofaktor für Sekundärgeneralisierung (Studien mit OR)

MuSK-AK (Antikörper auf muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase)

Bei Wong et al. wurden 41 von 101 PatientInnen zusätzlich auf Antikörper auf MuSK-AK im Serum untersucht (7). Insgesamt sechs Personen wiesen einen positiven Anti-MuSK-Status auf, bei drei von ihnen kam es später zu einer Sekundärgeneralisierung. Bei einer OR von 5,7 ist das 95%-Konfidenzintervall von 0,39–82,24 jedoch derart breit, dass sich daraus keine Evidenz ableiten lässt.

Thymom im Thorax-CT

Vier Studien untersuchten 524 Personen mittels Computertomographie des Thorax (Thorax-CT) darauf, ob bildgebende Hinweise auf ein Thymom vorlagen (1, 2, 4, 5). Studien, die andere bildgebende Thymus-Abnormalitäten (z. B. Thymushyperplasie) einschlossen, wurden nicht einbezogen. In allen vier genannten Studien war der Anteil der Sekundärgeneralisierung bei PatientInnen mit Thymom größer (1, 2, 4, 5). In zwei Studien erreichte das Ergebnis statistische Signifikanz (2, 5). Die Meta-Analyse von drei Studien mit 351 Personen, die eine Hazard Ratio berechneten, zeigte ein 2,6 Mal höheres Risiko für Thymom-PatientInnen, in einem medianen Follow-up von einem bis 7,6 Jahren eine GMG zu entwickeln (gepoolte HR: 2,55; 95% KI: 1,57–4,15) (1, 2, 5). Nicht einbezogen wurde dabei die Studie von Nagia et al., die eine Odds Ratio berechnete (OR: 3,90; 95% KI: 0,86–17,59) (4). Die größte Studie mit 182 PatientInnen und einem medianen Follow-up von 11,8 Monaten ergab, dass von den PatientInnen mit Sekundärgeneralisierung 36 Prozent (17 von 47), aber von den Personen mit stabiler OMG nur 12 Prozent (16 von 133) ein Thymom hatten (OR: 2,32; 95% KI: 1,21–4,46)(2).

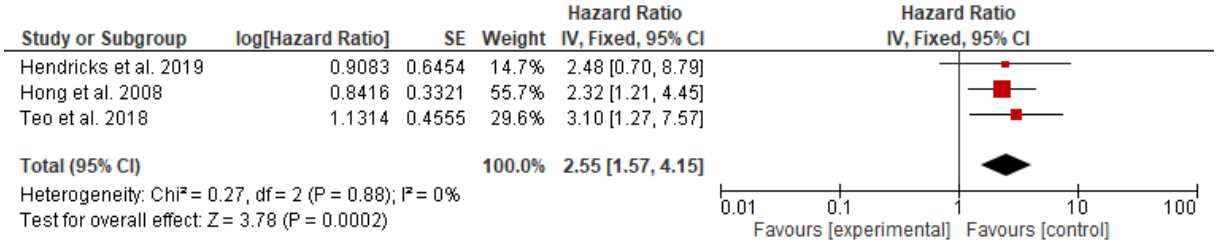


Abbildung 3: Forest plot zu Thymom im Thorax-CT als Risikofaktor für Sekundärgeneralisierung

Symptomatik

Zwei Studien mit 126 PatientInnen gingen der Frage nach, ob die Art der okulären Symptomatik (Ptosis und/oder Diplopie) Einfluss auf eine Sekundärgeneralisierung hat. In beiden Studien erreichten weder Ptosis noch Diplopie als Einflussgröße für eine sekundäre GMG statistische Signifikanz (1, 3). In der größeren der beiden Studien mit 93 Teilnehmenden wiesen sowohl OMG- als auch sekundäre GMG-PatientInnen zu einem ähnlichen Anteil Ptosis als Symptom auf: 90 Prozent (44 von 49) der PatientInnen mit Ptosis bei stabiler OMG und 84 Prozent (37 von 44) der PatientInnen mit Ptosis und sekundärer GMG (OR: 0,6; 95% KI: 0,17–2,05). Ähnlich zeigte sich die Verteilung von Diplopie in beiden Gruppen: 90 Prozent (44 von 49) der Personen mit stabiler OMG litten unter Diplopie und 86 Prozent (38 von 44) der Personen mit sekundärer GMG (OR: 1,82; 95% KI: 0,34–9,83) (3).

Autoimmunerkrankungen

Zwei Studien mit 194 PatientInnen fragten nach zusätzlich bestehenden Autoimmunerkrankungen (3, 7). In der größeren Studie von Wong et al. mit 101 Teilnehmenden wiesen mehr Personen mit sekundärer Generalisierung (36,8 Prozent, 7 von 19) eine zusätzliche Autoimmunerkrankung auf als solche mit stabiler OMG-Symptomatik (13,4 Prozent, 11 von 82). Mit einer OR von 2,23 und 95% KI von 0,76–6,53 war das Ergebnis jedoch nicht signifikant. Aufgrund der begrenzten Anzahl an PatientInnen-Daten lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob zusätzliche Autoimmunerkrankungen Einfluss auf eine spätere Generalisierung haben oder nicht.

Studien		Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte			Stärke der Evidenz
			OMG	Sekundäre GMG	Odds Ratio (95% KI)	Hazard Ratio (95% KI)	Effekt auf sekundäre Generalisierung	
Alter								
Wong et al. 2016 (7) N=101	Follow-up: median (Spannweite) 8,4 Jahre (2 42), Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor der Generalisierung	gering	82 Personen, Alter median (Spannweite) 51 Jahre (17–86)	19 Personen, Alter median (Spannweite) 54 Jahre (17–74)	OR k. A., p-Wert = 0,5	k. A.	Kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen Personen mit OMG und GMG	a, b
Nagia et al. 2015 (4) N=158	Follow-up: median (IQR) 60,5 Monate (82), Berechnungen nach 2 Jahren; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	23% der Personen <50 Jahre (31 von 135)	34,8% der Personen <50 Jahre (8 von 23)	0,55 (0,21–1,44)	k. A.	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren PatientInnen (Cut-off 50 Jahre)	
Hong et al. 2008 N=202	Follow-up: median 11,8 Monate; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße signifikant, Ergebnisse adjustiert	unklar	58,1% der Personen <50 Jahre (90 von 155)	66,0% der Personen <50 Jahre (3 von 47)	k. A.	0,80 (0,43–1,51)		
Kamarajah et al. 2018 (3) N=93	Follow-up: median (Spannweite) 38 Monate (4–146); Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor der Generalisierung	unklar	24,5% der Personen <50 Jahre (12 von 49)	36,4% der Personen <50 Jahre (16 von 44)	k. A.	6,16 (1,45–43,6)	Unterschied zwischen jüngeren und älteren PatientInnen (Cut-off 50 Jahre) statistisch signifikant	
Geschlecht								
Apinyawasisuk et al. 2020 (6) N=71	Follow-up: median (Q1;Q3) 4,91 Jahre (2,98;6) bei OMG-PatientInnen und 0,78 Jahre (0,18;2,47) bei PatientInnen mit sekundärer GMG	gering	51,4% Frauen (18 von 35)	69,4% Frauen (25 von 36)	4,02 (0,62–18,72)[2]	k. A.	Weibliches Geschlecht als Risikofaktor nicht statistisch signifikant	a, b

	immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant, Ergebnisse adjustiert							
Wong et al. 2016 (7) N=101	Follow-up: median (Spannweite) 8,4 Jahre (2-42), Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor der Generalisierung	gering	42,6% Frauen (35 von 82)	47,4% Frauen (9 von 19)	1,21 (0,44–3,29)	k. A.		
Hong et al. 2008 (2) N=202	Follow-up: median 11,8 Monate; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße signifikant, Ergebnisse adjustiert	unklar	56,8% Frauen (88 von 155)	53,2% Frauen (25 von 47)	k. A.	0,7 (0,36–1,35)[1]		
Kamarajah et al. 2018 (3) N=93	Follow-up: median (Spannweite) 38 Monate (4–146); Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor der Generalisierung	unklar	36,7% Frauen (18 von 49)	29,5% Frauen (13 von 44)	0,72 (0,3–1,72)	k. A.		
Nagia et al. 2015 (4) N=158	Follow-up: median (IQR) 60,5 Monate (82), Berechnungen nach 2 Jahren; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	32,6% Frauen (44 von 135)	34,8% Frauen (8 von 23)	1,1 (0,43–2,79)	k. A.		
Hendricks et al. 2016 (1) N=33	Follow-up: median (Spannweite) 91 Monate (17–333); immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	33,3% Frauen (5 von 15)	22,2% Frauen (4 von 18)	4,02 (0,62–18,72)	k. A.		
Antikörper im Serum								
AChR-Antikörper								
Wong et al. 2016 (7) N=101	Follow-up: median (Spannweite) 8,4 Jahre (2–42), Berechnungen nach 2 Jahren;	gering	42,7% AChR-AK positiv (35 von 82)	78,9% AChR-AK positiv (15 von 19)	5,04 (1,54–16,5)	k. A.	Mit positivem AChR-AK-Status statistisch signifikant höheres Risiko für GMG	

	keine Immunsuppressive Therapie vor Generalisierung							
Hong et al. 2008 (2) N=202 (193 Personen mit bekanntem AK-Status)	Follow-up: median 11,8 Monate; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße signifikant, Ergebnisse adjustiert	unklar	62,6% AChR-AK positiv (92 von 147)	93,5% AChR-AK positiv (43 von 46)	k. A.	5,34 (1,6–17,8)[1]		
Teo et al. 2018 (5) N=151 (95 Personen mit bekanntem AK-Status)	Follow-up: median 40,8 Monate; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	k. A.	k. A.	k. A.	3,71 (95% KI, k. A.)[3], p=0,024		
Kamarajah et al. 2018 (3) N=93 (92 Personen mit AK-Status)	Follow-up: median (Spannweite) 38 Monate (4–146); Berechnungen nach 2 Jahren; keine Immunsuppressive Therapie vor der Generalisierung	unklar	54,2% AChR-AK positiv (26 von 48)	86,4% AChR-AK positiv (38 von 44)	k. A.	18,07 (4–140,14)		a
Hendricks et al. 2019 (1) N=33	Follow-up: median (Spannweite) 91 Monate (17–333); immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	66,7% AChR-AK positiv (10 von 15)	94,4% AChR-AK positiv (17 von 18)	k. A.	8,18 (1,09–61,61)		
Nagia et al. 2015 (4) N=158	Follow-up: median (IQR) 60,5 Monate (82), Berechnungen nach 2 Jahren; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	68,9% AChR-AK positiv (93 von 135)	87,0% AChR-AK positiv (20 von 23)	2,93 (0,82–10,44)	k. A.	Mehr Personen mit sekundärer GMG bei positivem AK-Status, Unterschied nicht statistisch signifikant	
Anti-MuSK-Status								
Wong et al. 2016 (7) N=101 (41 Personen mit bekanntem Anti-MuSK-Status)	Follow-up: median (Spannweite) 8,4 Jahre (2-42); keine immunsuppressive Therapie vor Generalisierung	gering	8,3% Anti-MuSK positiv (3 von 36)	75% Anti-MuSK positiv (3 von 4)	5,67 (0,39–82,24)	k. A.	Positive MuSK-Antikörper-Serologie als Risikofaktor statistisch nicht signifikant	a,b
Thymome im Thorax-CT								

Hong et al 2008 (2) N=202 (182 Personen mit Thorax-CT)	Follow-up: median 11,8 Monate; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße signifikant, Ergebnisse adjustiert	unklar	12,0% mit Thymom (16 von 133)	36,2% mit Thymom (17 von 47)	k. A.	2,32 (1,21–4,46)[1]	Thymom im Thorax-CT als Risikofaktor statistisch signifikant	a
Teo et al. 2018 (5) N=151 (136 Personen mit Thorax-CT)	Follow-up: median 40,8 Monate; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	k. A.	k. A.	k. A.	3,1 (95% KI, k. A.), p-Wert=0,013		
Nagia et al. 2015 (4) N=158	Follow-up: median (IQR) 60,5 Monate (82), Berechnungen nach 2 Jahren; immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	3,7% mit Thymom (5 von 135)	13,0% mit Thymom (3 von 23)	3,90 (0,86–17,59)	k. A.	Thymom im Thorax-CT als Risikofaktor statistisch nicht signifikant, jedoch Trend bestehend	
Hendricks et al. 2019 (1) N=33	Follow-up: median (Spannweite) 91 Monate (17–333); immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	0% mit Thymom (0 von 15)	16,7% mit Thymom (3 von 18)	k. A.	2,48 (0,70–8,71)		
Symptomatik zu Beginn								
Ptosis								
Kamarajah et al. 2018 (3) N=93	Follow-up: median (Spannweite) 38 Monate (4–146); Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor Generalisierung	unklar	89,8% mit Ptosis (44 von 49)	84,1% mit Ptosis (37 von 44)	0,6 (0,17–2,05)[4]	k. A.	Ptosis als Risikofaktor nicht statistisch signifikant	a, b
Hendricks et al. 2019 (1) N=33	Follow-up: median (Spannweite) 91 Monate (17–333); immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	80% mit Ptosis (12 von 15)	66,7% mit Ptosis (12 von 18)	0,5 (0,1–2,48)[4]	k. A.		
Diplopie								

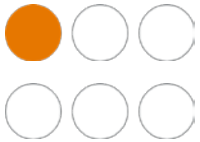
Kamarajah et al. 2018 (3) N=93	Follow-up: median (Spannweite) 38 Monate (4–146); Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor Generalisierung	unklar	89,8% mit Diplopie (44 von 49)	86,4% mit Diplopie (38 von 44)	1,82 (0,34–9,83)[4]	k. A.	Diplopie als Risikofaktor nicht statistisch signifikant	a, b
Hendricks et al. 2019 (1) N=33	Follow-up: median (Spannweite) 91 Monate (17–333); immunsuppressive Therapie in der Studie als Einflussgröße nicht signifikant	unklar	73,3% mit Diplopie (11 von 15)	83,3% mit Diplopie (15 von 18)	0,72 (0,2–2,55)[4]	k. A.		
Autoimmunerkrankung als Komorbidität								
Wong et al. 2016 (7) N=101	Follow-up: median (Spannweite) 8,4 Jahre (2–42); keine immunsuppressive Therapie vor Generalisierung	gering	13,4% mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung (11 von 82)	36,8% mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung (7 von 19)	2,23 (0,76–6,53)	k. A.	Zusätzliche Autoimmunerkrankung als Risikofaktor statisch nicht signifikant	a, b
Kamarajah et al. 2018 (3) N=93	Follow-up: median (Spannweite) 38 Monate (4–146); Berechnungen nach 2 Jahren; keine immunsuppressive Therapie vor Generalisierung	unklar	16,3% mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung (8 von 49)	13,6% mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung (6 von 44)	0,81 (0,26–2,55)	k. A.		

Tabelle 1: Risikofaktoren für die sekundäre Generalisierung einer bestehenden okulären Myasthenia gravis

Abkürzungen: k. A. = keine Angabe, AChR-AK = Acetylcholin-Rezeptor, MuSK-AK = Antikörper auf muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase, CT = Computertomographie
Fußnoten:
Stärke der Evidenz: Punkteabzug wegen a) Studiendesigns (2 Punkte), b) Ungenauigkeit (1 Punkt)
[1] adjustiert hinsichtlich Alters, Geschlechts, Krankheitsdauer, AChR-Antikörper-Status, Thymom, Prednisolon-Therapie
[2] adjustiert hinsichtlich Geschlechts, Raucherstatus, Thmyus-Abnormalitäten, immunsuppressiver Therapie, Pyridostigmin-Therapie
[3] adjustiert hinsichtlich Alters, Geschlechts
[4] selbst berechnet

hoch — Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.

moderat — Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.

	**niedrig**	Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
	insuffizient	Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Suchstrategien

Ovid Medline, 07.07.2020

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 06, 2020

#	Searches	Results
1	Ocular Myasthenia.mp.	559
2	(myasthenia gravis adj5 (ocular or eye? or vision or ophthalmolog*)).mp.	598
3	exp Myasthenia Gravis/	15451
4	exp Eye Diseases/	563705
5	Oculomotor Muscles/	14898
6	exp Eye/	348965
7	(ocular or eye? or vision or ophthalmolog*).mp.	667764
8	or/4-7	1008826
9	3 and 8	2048
10	1 or 2 or 9	2181
11	generali?ed.mp.	156587
12	generali?ation.mp.	24388
13	systemic.mp.	502012
14	conversion.mp.	211109
15	transformation.mp.	260391

16	exp disease progression/	178971
17	Prognosis/	506458
18	or/11-17	1748670
19	10 and 18	690
20	risk factors/	822356
21	Time Factors/	1184580
22	incidence/ or prevalence/	527563
23	predict*.mp.	1664828
24	risk?.mp.	2647749
25	factor?.mp.	5593052
26	onset.mp.	505144
27	determinant?.mp.	239063
28	or/20-27	8272978
29	19 and 28	322
30	(english or german).lg.	27414176
31	29 and 30	277
32	Systematic Review.pt.	130519

33	review.pt.	2665725
34	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search$) or (manual$ adj2 search$)) or (electronic database$ or bibliographic database$ or computeri?ed database$ or online database$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	350706
35	33 and 34	158770
36	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys$ or meta analys$ or metaanalys$).tw,sh. or (systematic$ adj5 review$).tw,sh. or (systematic$ adj5 overview$).tw,sh. or (quantitativ$ adj5 review$).tw,sh. or (quantitativ$ adj5 overview$).tw,sh. or (quantitativ$ adj5 synthesis$).tw,sh. or (methodologic$ adj5 review$).tw,sh. or (methodologic$ adj5 overview$).tw,sh. or (integrative research review$ or research integration).tw.	324562
37	32 or 35 or 36	385467
38	31 and 37	7
39	randomized controlled trial.pt. or (random$ or placebo$ or single blind$ or double blind$ or triple blind$).ti,ab. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	1352657
40	(animals not humans).sh. or ((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter) not randomized controlled trial).pt. or ((random sampl$ or random digit$ or random effect$ or random survey or random regression).ti,ab. not randomized controlled trial.pt.)	9090713
41	39 not 40	990552
42	31 and 41	3
43	case reports/ or (case? not control).ti,kf.	2552665
44	31 not 43	237
45	38 or 42 or 44	237

Cochrane Library, 07.07.2020

ID	Search	Hits
#1	Ocular Myasthenia:ti,ab,kw	20
#2	(myasthenia gravis NEAR/5 (ocular or eye? or vision or ophthalmolog*)):ti,ab,kw	16
#3	[mh "Myasthenia Gravis"]	191
#4	[mh "Eye Diseases"]	18811
#5	[mh ^"Oculomotor Muscles"]	218
#6	[mh "Eye"]	6934
#7	(ocular or eye? or vision or ophthalmolog*):ti,ab,kw	49089
#8	(4-#7)	55136
#9	#3 and #8	18
#10	#1 or #2 or #9	31
#11	(clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chictr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR):so	331037
#12	conference abstract:pt or abstract:so	157729
#13	#10 not (#11 or #12) in Trials	16
#14	#10 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	4
#15	#13 or #14	20

Epistemonikos, 07.07.2020

Search	Results
Ocular Myasthenia OR ("myasthenia gravis" AND (ocular OR eye OR eyes OR vision OR ophthalmolog*))	48
Filter: Systematic Review	16

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article), 07.07.2020

Search number	Query	Results
1	32527235	1
2	Similar Articles for PMID: 32527235	101
3	31562855	1
4	Similar Articles for PMID: 31562855	112
5	28420327	1
6	Similar Articles for PMID: 28420327	250
7	18602121	1
8	Similar Articles for PMID: 18602121	204
9	32527235 31562855 28420327 18602121 32526733 9646837 22361625 19918767 28981152 28625092 16170126 17420965 31562855 26258604 30225725 19953918 26481746 31077669 27338803 26258604 26258604 22961471 19953918 22361625 31628812 29858757 19918767 26481746 31650555 32526733 9048716 16008537 30847357 28981152 21350687 29428956 19918767 28284335 17891917 12580710 22361625 19377863 27819773 8906977 28625092 29428956 25892018 28981152 18602121 22689047 26258604 31562855 29430546 16418940 21624290 22689047 31077669 18602121 18602121 16867035 9646837 7334085 8228040 6651238 29856158 19918767 30044061 25892018 19078758 31650555 17420965 18721587 29858757 19953918 27886889 17904281 19377863 22361625 22043769 17962462 19953918 8353403 26457691 8340324 29535672 28881457 9585951 19284089 17420965 26481746 29428956 16583584 31559492 9566393 28457757 30225725 29428956 29430546 28625092 28625092 22000402 23397576 29522809 17654558 28420327 29569949 21970202 17644246 31978800 14706214 26531848 15465082 32274108 22043769 31424417 14528242 23397576 26457691 31562855 17723805 25892018 3354309 31628812 18399111 10454717 12580710 22115207 16418940 20678749 10900334 19377863 29858757 30311866 27031125 25822660 16823336 22043769 30847357 25170783 19668149 28284335 31118245 12474667 18306117 14706214 29111026 28981152 17157556 12580710 27677768 23397576 31077669 30225725 22000402 18760934 24228829 22115207 32527235 29683988 16546389 27031125 21212676 29230265 19394052 19078595 23679930 11547310 22000402 25588729 11520248 18155768 18653247 30969650 19438131 14663303 21970202 30281029 4087000 26481746 19536892 27744133 1883480 31559492 15546785 15198885 23255823 25919914 18155768 31484280 26035808 26653963 18953847 11389806 19162288 19233080 18059039 21756770 25892018 12056170 18760934 32395166 23124154 24351507 15198885 11520248 29266249 20486100 26457691 22961471 17962462 17954087 18657424 28119492 31319795 3361927 29430546 24272275 3765651 16867035 17720497 8353403 12876244 22177829 30847357 29428994 20554026 30847357 28420327 14663303 27893014 27031125 17113295 32364568 15034472 11520248 28881457 10900334 19284089 9118787 17633110 26035808 23622368 25588729 19853124 28881457 23279780 23177060 17310034 17962462 24388224 18282445 17698702 17891917 7400824 14505537 15990114 29239825 29173125 24228829 19528422 22689047 20102061 11108515 17985370 16421884 21236448 28707128 16867036 26457691 6684222 20655284 15530139 7334085 6367620 25797936 19608439 27569990 30020542 17723805 9394894 9566393 31875994 22806326 11957803 8228040 17080188 17904281 14732619 28516744 3944702 8888243 19623172 25398657 6813004 16368387 32526733 29569949 30225725 11695322 22725712 28592233 27379450 32526733 18983377 32321476 2706833 6660720 17954087 19284089 17954087 18514130 29111026 30807353 12821509 19506940 15833428 27677768 24272275 26537756 17295713 27338803 22428294 449537 19237289 31453917 18000579 24688267 19637339 24228829 29066163 17258565 19205361 32530515 17654558 9441462 8709903 28492464 23703018 16038863 18849228 9048716 6169804 26334935 32527235 21970202 29773681 28461027 14640105 10880794 30133097 29357966 19339195 9127290 15184636 26226195 18567874 23374447 22770539 11318287 19300231 21624290 10454717 30281029 17628604 17024676 25464006 10663788 9296125 16867035 19349707 31077669 18777110 24518487 8384634 32274108 19162288 31531870 6974823 17028567 21350687 31299129 2072117 16248419 17466337 27287989 28120340 11257479 14663303 24283732 29535672 32527235 17214055 15052625 6621466 11389806 16547448 21350687 28420327 10684328 19500821 32616136 7127905 16106805 18644692	274
10	#9 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	271
11	#10 AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	242
12	#11 AND systematic[sb]	1
14	#11 AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (random*[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	4
15	#11 NOT ("Case Reports" [Publication Type] OR (case*[ti] NOT control[ti])) AND (("1990"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	194
17	#12 OR #14 OR #15	194

Referenzen

1. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. Am J Ophthalmol. 2019;205:99-105.
2. Hong YH, Kwon SB, Kim BJ, Kim BJ, Kim SH, Kim JK, et al. Prognosis of ocular myasthenia in Korea: a retrospective multicenter analysis of 202 patients. J Neurol Sci. 2008;273(1-2):10-4.
3. Kamarajah SK, Sadalage G, Palmer J, Carley H, Maddison P, Sivaguru A. Ocular presentation of myasthenia gravis: A natural history cohort. Muscle Nerve. 2018;57(4):622-7.
4. Nagia L, Lemos J, Abusamra K, Cornblath WT, Eggenberger ER. Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis: Retrospective Multicenter Analysis. Ophthalmology. 2015;122(7):1517-21.
5. Teo KY, Tow SL, Haaland B, Gosavi TD, Jing-Liang L, Yew Long LO, et al. Low conversion rate of ocular to generalized myasthenia gravis in Singapore. Muscle Nerve. 2018;57(5):756-60.
6. Apinyawasisuk S, Chongpison Y, Thitisaksakul C, Jariyakosol S. Factors Affecting Generalization of Ocular Myasthenia Gravis in Patients With Positive Acetylcholine Receptor Antibody. Am J Ophthalmol. 2020;209:10-7.
7. Wong SH, Petrie A, Plant GT. Ocular Myasthenia Gravis: Toward a Risk of Generalization Score and Sample Size Calculation for a Randomized Controlled Trial of Disease Modification. J Neuroophthalmol. 2016;36(3):252-8.
8. Pelak VQ, D. Ocular myasthenia gravis 2020 [Available from: **https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis**]
9. Aguirre F, Villa AM. Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis in an Argentinian Population. Eur Neurol. 2018;79(3-4):113-7.
10. Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. Muscle Nerve. 2010;41(3):379-84.
11. Galassi G, Mazzoli M, Ariatti A, Kaleci S, Valzania F, Nichelli PF. Antibody profile may predict outcome in ocular myasthenia gravis. Acta Neurol Belg. 2018;118(3):435-43.
12. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol. 2003;60(2):243-8.
13. Mazzoli M, Ariatti A, Valzania F, Kaleci S, Tondelli M, Nichelli PF, et al. Factors affecting outcome in ocular myasthenia gravis. Int J Neurosci. 2018;128(1):15-24.
14. Rostedt A, Saders LL, Edards LJ, Massey JM, Sanders DB, Stalberg EV. Predictive value of single-fiber electromyography in the extensor digitorum communis muscle of patients with ocular myasthenia gravis: a retrospective study. J. 2000;2(1):6-9.
15. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62(2):156-62.
16. Weinberg DH, Rizzo JF, 3rd, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly JJ, Jr. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. Muscle Nerve. 1999;22(9):1222-7.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.

Ein Projekt von

Cochrane Österreich

Donau Universität Krems

Unterstützt von

Landeskliniken-Holding

IHRE GESUNDHEIT. UNSER ZIEL.

Mitglied im

ebm Netzwerk

Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.