

## Myasthenia gravis

### Belimumab ist als Zusatztherapie unwirksam

**Belimumab, ein humaner, monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozyten-Stimulator, ist bei Patienten mit Myasthenia gravis nicht besser wirksam als Placebo. Das sind die Ergebnisse einer kleinen, randomisierten Studie.**



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper entweder gegen den postsynaptischen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte oder gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase nachweisbar sind. Klinisch kommt es zu belastungsabhängigen Paresen sowohl der Extremitäten als auch der orofazialen Muskulatur.

Die symptomatische Behandlung erfolgt mit Cholinesterasehemmern, die Langzeittherapie mit Glucocorticoiden, Immunsuppressiva, Immunglobulinen oder Plasmapherese. Kleinere positive Studien gibt es zum Einsatz von Rituximab oder Eculizumab.

Belimumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS). Er ist für die Therapie des Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses zugelassen.

Für die vorliegende, von GlaxoSmith-Kline finanzierte Studie wurden 40 Pa-

tienten mit Myasthenia gravis aufgenommen, die trotz Standardtherapie noch Symptome zeigten. Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie (NCT01480596). Die Patienten erhielten entweder Belimumab 10 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös (n=18) oder Placebo (n=20). Die Injektionen erfolgten zu Beginn der Studie sowie nach 2, 4, 8, 12, 16 und 20 Wochen. Während der Studie erhielten die Patienten weiterhin ihre Standardtherapie. Nach der 24-wöchigen doppelblinden Phase wurden die Patienten weitere 12 Wochen nachverfolgt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Symptome, gemessen an den Veränderungen in der Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Scale in der Woche 24.

Die Patienten waren überwiegend weiblich (62%), das mittlere Alter lag bei

56 Jahren. Die Myasthenie bestand im Mittel seit neun Jahren. Zu Beginn der Studie betrug der mediane QMG-Score 12. Die Verbesserung des QMG-Scores betrug 2,37 Punkte in der Placebo-Gruppe und 4,21 in der Belimumab-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,256$ ). Auch die sekundären Endpunkte der Studie, inklusive Lebensqualität-Messungen, ergaben keine Unterschiede.



**Kommentar**

Die Ergebnisse dieser kleinen, randomisierten Studie zeigen, dass Belimumab als Zusatztherapie bei Patienten, die eine symptomatische Therapie mit Cholinesterasehemmern und eine immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden erhalten, nicht besser wirksam als ein Placebo ist. Obwohl erhöhte B-Lymphozyten-Stimulator-Serumspiegel bei Patienten mit Myasthenia gravis beobachtet wurden, ist dieser monoklonale Antikörper im Gegensatz zu Rituximab offenbar nicht wirksam.

#### Quelle

Hewett K, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2018;90:e1425–34.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen*

## Chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis

### Fingolimod ist bei CIDP nicht wirksam

**In einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war Fingolimod in einer Dosis von 0,5 mg täglich in der Behandlung der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuritis nicht wirksam.**



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (CIDP) ist eine seltene Autoimmunerkrankung der Nervenwurzeln und peripherer Nerven. Die Erkrankung führt zu langsam progredienten Paresen und Muskelatrophien und kann sich

in Schüben verschlechtern. Die wirksame Therapie besteht in der Gabe von Glucocorticoiden und intravenösen Immunglobulinen. Wenn diese Therapienansätze nicht wirksam sind, erfolgt eine Plasmaseparation. Pathophysiologisch kommt es zu einer Infiltration periphe-

rer Nerven durch Lymphozyten und Makrophagen.

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der bei schubförmiger multipler Sklerose wirksam ist. Die Substanz bewirkt eine Hemmung der Mobilisierung von autoreaktiven T2-Zellen aus Lymphknoten. Der Wirkungsmechanismus, verbunden mit der unkomplizierten oralen Anwendung, legte eine Prüfung auch zur Behandlung der CIDP nahe.

#### Studiendesign

Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie wurde in 48 neurologischen Kliniken in Australien, Japan, den USA und in neun europä-

ischen Ländern durchgeführt. Teilnehmer, die unter einer CIDP litten und die mit Immunglobulinen oder Glucocorticoiden behandelt wurden, wurden zur einmal täglichen Einnahme von 0,5 mg Fingolimod oder Placebo randomisiert. Zu Studienbeginn mussten die Immunglobuline abgesetzt werden und Glucocorticoide über einen Zeitraum von acht Wochen ausgeschlichen werden.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur ersten bestätigten klinischen Verschlechterung, definiert als  $\geq 1$  Punkt Zunahme der INCAT-Skala (Inflammatory neuropathy cause and treatment disability scale).

### Studienergebnisse

In die Studie wurden zwischen Januar 2013 und März 2016 106 Patienten eingeschlossen, von denen 54 Fingolimod und 52 Placebo erhielten. Die Patienten waren im Mittel 54 Jahre alt, 77% waren mit Immunglobulinen und 22% mit Glucocorticoiden vorbehandelt worden. Die Erkrankung bestand bei 80% der Patienten seit mehr als zwei Jahren. Die Studie wurde auf Empfehlung des Studien-Monitoring-Komitees abge-

brochen, als sich bei einer Interimsanalyse abzeichnete, dass zwischen Fingolimod- und Placebo-Gruppe kein Unterschied bestand. Bis zum Studienabbruch hatten die Patienten ihre Studienmedikation durchschnittlich 9,0 Monate (Fingolimod) bzw. 9,7 Monate lang (Placebo) eingenommen. Bei 42% der Patienten in der Fingolimod-Gruppe und 43% in der Placebo-Gruppe war noch keine Verschlechterung eingetreten ( $p=0,91$ ). Auch für die sekundären Endpunkte, unter anderem die Kraft des Handgriffs und die Lebensqualität gemessen mit der SF-36-Skala, zeigten sich keine Unterschiede. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gab es neunmal unter Fingolimod und viermal unter Placebo. Dabei waren Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck und Parästhesien unter Fingolimod häufiger als unter Placebo.

### Kommentar

Diese randomisierte Studie ergab keinen therapeutischen Effekt von Fingolimod bei der CIDP. Dies galt für alle primären und sekundären Endpunkte. Das Studiendesign ist allerdings kritisch

zu sehen, da die teilnehmenden Ärzte gezwungen wurden, eine bestehende wirksame Therapie zu beenden und/oder auszuschleichen. Dies erklärt, warum sich viele Patienten weigerten, an der Studie teilzunehmen. Sinnvoll wäre ein Studiendesign gewesen, bei dem Patienten eingeschlossen werden, die unter bestehender Standardtherapie mit Immunglobulinen und Glucocorticoiden weiterhin Krankheitsschübe oder eine kontinuierliche Verschlechterung der neurologischen Ausfälle aufweisen. Eine solche Studie wird aber mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Fingolimod nicht mehr durchgeführt werden.

### Quelle

Hughes R, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:689–98.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

## Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

### Im Spätstadium ist Riluzol am wirksamsten

**Bisher ist der Gluamatantagonist Riluzol der einzig bekannte Wirkstoff, der die Überlebenszeit von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose verlängern kann. Eine Post-hoc-Auswertung der Dosisfindungsstudien ergab, dass der Arzneistoff im Spätstadium der ALS am wirksamsten ist.**

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste tödliche neurodegenerative Erkrankung des motorischen Systems. Sie führt zu einem Untergang von Pyramidenzellen im Kortex und Motoneuronen im Rückenmark. Klinische Konsequenzen sind zunehmende Paresen der Extremitäten, Rumpf- und Atemmuskulatur sowie der oropharyngealen Muskulatur mit Schluck- und Sprechstörungen. Die mediane Überlebenszeit beträgt bei Patienten mit bulbärer Beteiligung 27,5 Monate und

für Patienten mit spinalem Beginn 35,9 Monate. Bisher wurden über 140 randomisierte Studien mit ganz unterschiedlichen Therapieansätzen zur Behandlung der ALS durchgeführt. Die einzige Therapie, die sich bisher als wirksam erwies, war eine Behandlung mit Riluzol, einem Glutamatantagonisten, der in einer Dosis von 100 mg pro Tag die Überlebenszeit um 35% verbesserte. In absoluten Zahlen überleben verglichen mit Placebo in einem Jahr zusätzlich 9% der Betroffenen. Bisher

Tab. 1. Studiendesign [nach Fang T et al.]

Erkrankung	Amyotrophe Lateralsklerose
Studienziel	Wirksamkeit von Riluzol im späten Erkrankungsstadium
Studientyp	Post-hoc-Analyse
Eingeschlossene Patienten	Daten von 959 Teilnehmern einer Dosisfindungsstudie
Intervention	Riluzol <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mg (n = 237)</li> <li>• 100 mg (n = 236)</li> <li>• 200 mg (n = 240)</li> <li>Placebo (n = 242)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Überlebenszeit, UK Medical Research Council Score für die Muskelkraft, Vitalkapazität, Zeitraum, bis eine Ernährung über eine Gastrostomie notwendig wurde
Sponsor	Firmenunabhängig

ist allerdings nicht gut untersucht, ob Riluzol in allen Phasen der Erkrankung von Beginn bis zum fortgeschrittenen Stadium gleich wirksam ist. Die ursprüngliche Dosisfindungsstudie wurde