

offene Studien. Ziel der BeatMG(B-Cell Targeted Treatment in MG)-Studie war es, die Sicherheit und einen potenziellen Wirksamkeitsvorteil von Rituximab bei AChR-Ab+ gMG zu evaluieren und zu prüfen, ob umfangreichere Phase-III-Studien angezeigt sind.

Studiendesign

Die BeatMG-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie, bei der ein Futility-Design verwendet wurde. Dabei handelt es sich um ein Nichtüberlegenheits-Design für den primären Endpunkt. Hierbei wurde als Nullhypothese geprüft, dass eine Therapie mit Rituximab mindestens 30% höhere Ansprechraten zeigt als die Behandlung mit Placebo. Wenn die Nullhypothese nicht zurückgewiesen werden könnte, wäre das ein Anhaltspunkt für einen klinisch bedeutsamen Effekt von Rituximab, der in größeren Phase-III-Studien weiter untersucht werden sollte. Es wurden 52 Patienten mit Myasthenia gravis im Alter von 21 bis 90 Jahren mit Nachweis von AChR-Ab+ und einer Basistherapie von mindestens 15 mg Prednison täglich eingeschlossen. Sie wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten zwei Zyklen Rituximab oder Placebo in Woche 0 bis 3 und in Woche 24 bis 27. Jeder Zyklus beinhaltete vier Infusionen (Rituximab 375 mg/m² oder Placebo) im Wochenabstand. Der Beobachtungszeitraum betrug 52 Wochen.

Der primäre Endpunkt war das Ausmaß der Steroideinsparung. Dies war definiert als der Anteil der Patienten, die in den letzten vier Wochen vor dem Ende des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu den vier Wochen vor Randomisierung eine Reduktion der mittleren täglichen Prednison-Dosis um $\geq 75\%$ und eine klinische Verbesserung oder zumindest keine signifikante Verschlechterung erreichten. Der sekundäre Endpunkt war die Sicherheit der Studienmedikation. Sekundäre Ergebnisse umfassten Myasthenia-gravis-spezifische klinische Beurteilungen und Skalen.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug $55,1 \pm 17,1$ Jahre und 23 (44,2%) waren Frauen. Die Erkrankung bestand im Mittel seit 5,5 Jahren. Bei 52% der Patienten war bereits eine Therapie mit Immunglobulinen und bei 23% eine Thymektomie durchgeführt worden. Die mittlere Prednison-Dosis betrug zu Studienbeginn $22,1 \pm 9,7$ mg/Tag. Der primäre Endpunkt wurde bei 60% der Patienten unter Rituximab gegenüber 56% unter Placebo erreicht. Die Studie erreichte damit den Futility-Endpunkt ($p = 0,03$). Dies bedeutet, dass die vordefinierte klinisch bedeutsame Verbesserung von 30% durch Rituximab gegenüber Placebo in einer nachfolgenden, größeren Studie wahrscheinlich nicht erreicht werden würde. Die Studie war auch für die sekundären Endpunkte wie den Myasthenia Gravis Composite-Score, die Myasthenia Gravis Activities of Daily Living-Skala und den 15 Item Myasthenia Gravis Quality auf Life-Fragebogen negativ. Es wurden keine Sicherheitsprobleme festgestellt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit gering ist, einen klinisch bedeutsamen Steroid-sparenden Effekt über einen Zeitraum von

zwölf Monaten in einer Phase-III-Studie bei leichter bis mäßig symptomatischer AChR-Ab+ gMG nachzuweisen.

Kommentar

Die hier durchgeführte Phase-II-Studie ist nicht sehr hilfreich, um zu beurteilen, ob Rituximab zur Behandlung der AChR-Ab+ gMG wirksam ist. Die Studie umfasste eine geringe Patientenzahl und die Teilnehmer waren auch nicht von einer sehr schweren Myasthenia gravis betroffen. Dies lässt sich aus der Basisdosis von Prednison ableiten. Darüber hinaus handelte es sich auch nicht um Patienten, bei denen zuvor eine andere immunmodulatorische Therapie nicht oder nicht ausreichend wirksam war. Mit der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2017 steht eine in größeren Placebo-kontrollierten Studien untersuchte und als wirksam erachtete Therapieoption für Patienten mit AChR-Ab+ gMG zur Verfügung, bei denen Azathioprin nicht ausreichend wirksam ist.

Quelle

Nowak RJ, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. *Neurology* 2022;98:e376–89.

Bewegungsstörungen und Sialorrhö

Mit aufgereinigtem Botulinum-Neurotoxin individuelle Therapieziele erreichen

Sabine M. Rüdeshcim, Frechen-Königsdorf

IncobotulinumtoxinA wird in der Praxis zur Behandlung von Bewegungsstörungen, beispielsweise aufgrund von Spastik oder Dystonien, oder auch der chronischen Sialorrhö angewendet. Studien belegen sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit, so Experten bei einem von Merz Therapeutics im Rahmen des Kongresses für Parkinson und Bewegungsstörungen veranstalteten Satellitensymposiums.

Wiederholte Injektionszyklen von Botulinumtoxin Typ A bergen die Wahrscheinlichkeit, neutralisieren-

de Antikörper (NAB) zu bilden, die zu einem sekundären Therapieversagen führen. In einer Querschnittsstudie ent-

wickelten 14% der eingeschlossenen 596 Patienten, die unter zervikaler Dys-tonie (CD), Blepharospasmus, Spasmus hemifacialis bzw. Spastik litten, über einen bis zu 15 Jahren währenden Beobachtungszeitraum NAB. Das höchste Risiko war mit den Indikationen CD oder Spastik assoziiert. Es stieg sowohl mit der Anzahl der Einzeldosen als auch der kumulativen Dosis der Behandlung an. NAB-positive Patienten sprechen schlechter an und erhalten daher höhere Dosen. Diese wiederum erhöhen das NAB-Risiko weiter [1].

Darüber hinaus beeinflusst die Wirkstoffformulierung das Risiko, NAB zu entwickeln. Da unter dem aufgereinigten Clostridium-botulinum-Neurotoxin Typ A frei von Komplexproteinen, IncobotulinumtoxinA (IncoBoNT/A; Xeomin®), keine NAB detektiert wurden [2], sollte es den Experten zufolge in Betracht gezogen werden, wenn hohe Einzeldosen oder frühe Re-Injektionen notwendig sind.

Schmerzen signifikant reduziert

Die Analyse von gepoolten Daten von mehr als 500 Erwachsenen mit einem Pyramidenbahnsyndrom zeigt, dass eine Behandlung der spastischen Bewegungsstörung (SMD) mit IncoBoNT/A Schmerzen im Bereich der oberen Extremitäten im Kontext mit der SMD im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren kann. Erfasst wurden diese Daten in sechs Studien (davon vier randomisierte kontrollierte Studien) mithilfe der Disability Assessment Scale (DAS), die einen Schmerz-Score mit der Graduierung keine, milde, moderate und schwere Schmerzen enthielt.

In Woche 4 zeigte ein signifikant größerer Anteil der mit IncoBoNT/A (52,1%) als der mit Placebo behandelten Patienten (28,7%) ein Ansprechen (≥ 1 -Punkt-Verbesserung im DAS-Schmerz-Score) [3]. Die Wahrscheinlichkeit, diesen Endpunkt zu erreichen, war bei den mit IncoBoNT/A behandelten Patienten 2,6-mal höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten [3].

Der signifikante Unterschied zwischen Verum und Placebo wurde unabhängig von der Ausgangsschmerzstärke beobachtet: bei milder Schmerzintensität 43,9 vs. 19,0%, bei moderater 54,7 vs. 34,8% und bei schwerer 67,7 vs. 40,0% [3]. Darüber hinaus berichteten 27,1% der mit Verum behandelten Patienten gegenüber 12,4% der mit Placebo behandelten Patienten über eine vollständige Schmerzlinderung [3]. Die anhaltenden Schmerzansprechraten zeigten einen kumulativen Effekt: Bei 71,7% der Patienten wurde eine Verbesserung des DAS-Schmerz-Scores um ≥ 1 Punkt nach vier Behandlungen im Vergleich zur Baseline beobachtet. Gleichzeitig stieg die Anzahl der Patienten mit vollständiger Schmerzfremheit mit der Zeit weiter an: 42,9% zeigten eine vollständige Schmerzfremheit nach vier Zyklen [3].

Zusätzliche Indikation: Sialorrhö

Seit November 2021 kann IncoBoNT/A zur Therapie der pädiatrischen Sialorrhö aufgrund neurologischer Erkrankungen bzw. Entwicklungsstörungen angewendet werden – eine Erkrankung, bei der nicht nur die klinischen Folgen wie das Aspirationsrisiko, sondern auch die Stigmatisierung als Behandlungsindikation ernst genommen werden sollte.

Wie die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie SIPEXI zeigen, ist IncoBoNT/A bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Sialorrhö bei guter Verträglichkeit wirksam: Vier Wochen nach der Injektion des Verums wurde eine signifikante Reduktion des Speichelflusses gegenüber Placebo beobachtet. Die Effekte hielten bis zu 16 Wochen nach der ersten Behandlung an. Bei wiederholter Behandlung wurde eine kontinuierliche Reduktion des Speichelflusses dokumentiert [4]. Die lokale Wirkung von IncoBoNT/A wirkt sich vorteilhaft bezüglich des Nebenwirkungsprofils aus.

Fazit

Die Fähigkeit von Botulinumtoxin, die motorischen Nerven der Muskulatur

vorübergehend zu lähmen, wird zur Behandlung verschiedener Krankheiten genutzt. Bei der Therapie spastischer Bewegungsstörung können mit IncoBoNT/A bei guter Verträglichkeit assoziierte Schmerzen im Bereich der oberen Extremitäten im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert werden. In den Speicheldrüsen wird die Speichelproduktion vermindert und somit die Häufigkeit und Schwere der Sialorrhö verbessert. Durch eine geeignete Wirkstoffformulierung wird eine mögliche neutralisierende Antikörperbildung umgangen.

Quelle

Dr. med. Philipp Albrecht, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Tobias Bäumer, Lübeck, Prof. Dr. med. Jörg Wissel, Berlin, Prof. Dr. med. Steffen Berweck, Vogtareuth; digitales Symposium „Botulinum Neurotoxin Typ A frei von Komplexproteinen – Was gibt es Neues?“, veranstaltet von Merz Therapeutics GmbH im Rahmen des Kongresses für Parkinson und Bewegungsstörungen, 26. März 2022.

Literatur

1. Lee J-I, et al. Long-term adherence and response to botulinum toxin in different indications. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:15–28.
2. Albrecht P, et al. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology* 2019;92:e48–54.
3. Wissel J, et al. Pain reduction in adults with limb spasticity following treatment with incobotulinumtoxinA: a pooled analysis. *Toxins* 2021;13:887.
4. Berweck S, et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology* 2021;97:e1425–36.