

Kommentar

In der hier vorliegenden randomisierten Studie aus Schweden wurde zum ersten Mal der Einsatz einer B-Zell-gerichteten Therapie bei Patienten im initialen Stadium der Myasthenia gravis untersucht. Eine einmalige Gabe von 500 mg Rituximab zeigte bessere Ergebnisse als Placebo. Zu dieser Thematik lagen bisher nur offene Beobachtungsstudien vor. Ein Problem der Studie ist die relativ gerin-

ge Patientenzahl mit Ungleichgewichten für bestimmte biologische Parameter in der Baseline. Weitere, größere Studien sind erforderlich, um Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei früher Myasthenia gravis zu evaluieren. Einschränkung muss angemerkt werden, dass Rituximab in Deutschland nicht zur Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen ist.

Quelle

Piehl F, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINO-MAX randomized clinical trial. JAMA Neurology. Published online 2022 September 19. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2887

Parkinson-Krankheit



Antikörper gegen aggregiertes Alpha-Synuclein beim frühen M. Parkinson nicht wirksam

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Alpha-Synuclein-Aggregate im Gehirn sind ein wichtiges pathophysiologisches Agens bei Morbus Parkinson. Daher wurden Antikörper gegen Alpha-Synuclein zur Behandlung des Morbus Parkinson entwickelt. Zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studien mit Cinpanemab und Prasinezumab zeigten allerdings keine Wirksamkeit. Es gibt also weiterhin keine kausale Therapie des M. Parkinson.

Aggregiertes Alpha-Synuclein spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Parkinson-Krankheit. Die derzeitige Annahme ist, dass es im Rahmen eines gestörten Mikrobioms im Darm zur Akkumulation von Alpha-Synuclein kommt, das dann über die Darmschleimhaut transportiert wird. Von dort kann es retrograd über den Nervus vagus ins Gehirn transportiert werden. Im Gehirn verhalten sich Alpha-Synuclein-Aggregate ähnlich wie ein infektiöses Agens und breiten sich in die Hirnstrukturen aus, die für die Pathophysiologie des M. Parkinson verantwortlich sind. Ein neuer Therapieansatz sind monoklonale Antikörper, die an Alpha-Synuclein binden und es neutralisieren.

SPARK (Cinpanemab) Studiendesign

In einer 52-wöchigen, multizentrischen, doppelblinden Phase-II-Studie wurden Patienten mit M. Parkinson in einem frühen Krankheitsstadium nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1:2:2 Placebo oder Cinpanemab in einer Dosis von 250 mg, 1250 mg oder 3500 mg i.v. alle vier Wochen zugeteilt (Tab. 1), gefolgt von einer dosisverblindeten Verlängerungsphase der aktiven Behandlung für bis zu 112 Wochen. Die primären Endpunkte waren die Veränderungen der Unified Parkinson's Disease Rating Scale der Movement Disorder Society (MDS-UPDRS; Bereich 0–236, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheit anzeigen) im Vergleich zum

Ausgangswert in den Wochen 52 und 72. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die MDS-UPDRS-Subskalen. Außerdem wurde die Dopaminbindung anhand der Dopamin-Transporter-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (DaT-SPECT) ermittelt.

Ergebnisse Cinpanemab

Von den 357 Studienteilnehmern wurden 100 der Kontrollgruppe, 55 der 250-mg-Cinpanemab-Gruppe, 102 der 1250-mg-Gruppe und 100 der 3500-mg-Gruppe zugewiesen. Die Studie wurde nach der Zwischenanalyse in Woche 72 wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig beendet.

Die Patienten hatten zu Beginn im Mittel einen MDS-UPDRS-Score von 32,4. Die Veränderung des MDS-UPDRS-Scores bis Woche 52 betrug

- 10,8 Punkte in der Kontrollgruppe,
- 10,5 Punkte unter 250 mg,
- 11,3 Punkte unter 1250 mg und
- 10,9 Punkte unter 3500 mg.

Die mittlere Differenz versus Kontrollgruppe betrug –0,3 Punkte (95%-Konfidenzintervall [KI] –4,9 bis 4,3; p=0,90); 0,5 Punkte (95%-KI –3,3 bis 4,3; p=0,80) und 0,1 Punkte (95%-KI –3,8 bis 4,0; p=0,97). Der mittlere Unterschied nach 72 Wochen zwischen den Teilnehmern, die Cinpanemab bis zu 72 Wochen erhielten, und der gepoolten Gruppe derjenigen, die nach 52 Wochen mit Cinpanemab begannen, betrug –0,9 Punkte (95%-KI –5,6 bis 3,8)

Tab. 1. Studiendesigns von SPARK und PASADENA [ClinicalTrials.gov]

	SPARK	PASADENA
Erkrankung	Früher Morbus Parkinson	
Studienziel	Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von BIIB054 (Cinpanemab)	Wirksamkeit von RO7046015/PRX002 (Prasinezumab)
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Phase II	
Eingeschlossene Patienten	357	316
Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cinpanemab 250 mg i. v. (n = 55) ■ Cinpanemab 1250 mg i. v. (n = 102) ■ Cinpanemab 3500 mg i. v. (n = 100) ■ Placebo (n = 100) jeweils alle vier Wochen für 52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prasinezumab 1500 mg i. v. (n = 105) ■ Prasinezumab 4500 mg i. v. (n = 106) ■ Placebo (n = 105)
Primärer Endpunkt	Veränderungen der Movement Disorder Society Revision der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 52 (und Woche 72 in SPARK)	
Sponsor	Biogen	Hoffmann-La Roche
Studienregister-Nr.	NCT03318523	NCT03100149

für die 250-mg-Dosis, 0,6 Punkte (95%-KI -3,3 bis 4,4) für die 1250-mg-Dosis und -0,8 Punkte (95%-KI -4,6 bis 3,0) für die 3500-mg-Dosis. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte ähnelten denen der primären Endpunkte. Die DaT-SPECT-Bildgebung in Woche 52 zeigte keine Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Cinpanemab-Gruppen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Cinpanemab waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Stürze.

PASADENA (Prasinezumab)

Studiendesign

In dieser Phase-II-Studie erhielten Patienten mit M. Parkinson im Frühstadium nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 Placebo oder Prasinezumab in einer Dosis von 1500 mg oder 4500 mg i. v. alle vier Wochen über 52 Wochen (Tab. 1). Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Summe der Punktzahlen in den Teilen I, II und III der MDS-UPDRS vom Ausgangswert bis zur Woche 52. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Dopamin-Transporterwerte im Putamen der Hemisphäre ipsilateral zur klinisch stärker betroffenen Körperseite, die mittels ¹²³Iod-Ioflupan-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) gemessen wurden.

Ergebnisse Prasinezumab

Insgesamt wurden 316 Patienten eingeschlossen; 105 erhielten Placebo, 105 erhielten 1500 mg Prasinezumab und 106 erhielten 4500 mg Prasinezumab. Die mittleren MDS-UPDRS-Scores zu Studienbeginn betragen 32,0 in der Placebo-Gruppe, 31,5 in der 1500-mg-Gruppe und 30,8 in der 4500-mg-Gruppe. Die mittleren Veränderungen von Studienbeginn bis 52 Wochen betragen

- 9,4 in der Placebo-Gruppe,
- 7,4 in der 1500-mg-Gruppe (Differenz zu Placebo -2,0; 80%-KI -4,2 bis 0,2; p=0,24) und
- 8,8 in der 4500-mg-Gruppe (Differenz zu Placebo -0,6; 80%-KI -2,8 bis 1,6; p=0,72).

Bei den SPECT-Werten für den Dopamin-Transporter gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen mit aktiver Behandlung und der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse waren für die meisten klinischen sekundären Endpunkte in den Gruppen mit aktiver Behandlung und in der Placebo-Gruppe ähnlich. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6,7 % der Teilnehmer in der 1500-mg-Gruppe und bei 7,5 % der Teilnehmer in der 4500-mg-Gruppe auf; Infusionsreaktionen traten bei 19,0 % bzw. 34,0 % der Patienten auf.

Kommentar

Die Ergebnisse der beiden hier referierten Studien haben die hohen Erwartungen von Klinikern und Wissenschaftlern bezüglich der krankheitsmodifizierenden Therapie bei M. Parkinson enttäuscht. Präklinische Modelle hatten nahegelegt, dass eine Immuntherapie mit Blockade von Alpha-Synuclein durch Antikörper möglicherweise den Krankheitsfortschritt hemmt. Beide Studien waren für die primären und sekundären Endpunkte negativ. Dies gilt auch für die SPECT-Untersuchungen. Prinzipiell gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Alpha-Synuclein ist nur ein Biomarker, aber nicht das eigentlich pathologische Agens.
2. Die Behandlungsdauer war zu kurz, um einem biologischen Effekt zu sehen. Dazu müssten jetzt die Ergebnisse der noch laufenden offenen Langzeitstudie abgewartet werden.

Quellen

Lang AE, et al. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2022;387:408-20.
 Pagano G, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2022;387:421-32.