

Myasthenia gravis



## Frühe Gabe von Rituximab bei generalisierter Myasthenia gravis

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

**Eine Einzeldosis von 500 mg Rituximab war in einer randomisierten Studie in Schweden im Vergleich zu Placebo mit einer größeren Wahrscheinlichkeit eines milderen Verlaufs einer Myasthenia gravis verbunden und führte zu einem geringeren Bedarf an Arzneimitteln zur Behandlung von Notfallsituationen. Es sind allerdings weitere Studien erforderlich, um das langfristige Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Behandlung zu untersuchen.**

Die Myasthenia gravis geht mit belastungsabhängigen Paresen von Augenmuskeln oder Extremitätenmuskeln einher. Der Mechanismus ist eine Blockade der neuromuskulären Überleitung durch Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor. Bei Diagnosestellung erfolgt die Therapie zunächst mit Glucocorticoiden. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind oder auf Dauer eine zu hohe Dosis notwendig wird, erfolgt eine Immunsuppression zum Beispiel mit Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat oder Tacrolimus (s. Kasten). Ein wesentlicher Nachteil dieser Immunsuppressiva ist aber ihre Wirklatenz. Rituximab ist bisher eine empirisch belegte Option der dritten Wahl zur Eskalationstherapie bei refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. Ob Rituximab bei einer neu aufgetretenen Myasthenia gravis wirkt, ist bisher unbekannt. Ziel der RINOMAX(Rituximab in new onset generalized myasthenia gravis)-Studie

war daher die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zur Standardbehandlung des frühen Stadiums einer Myasthenia gravis (MG).

### Studiendesign

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde an sieben regionalen Kliniken in Schweden durchgeführt. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, das Auftreten von generalisierten Symptomen einer MG vor höchstens zwölf Monaten und ein QMG(Quantitative myasthenia gravis)-Score von 6 oder mehr. Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien gehörten eine rein okuläre MG, der Verdacht auf ein Thymom, eine frühere Thymektomie und eine vorherige Behandlung mit Nicht-Glucocorticoid-Immunsuppressiva oder hochdosierten Glucocorticoiden. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf eine einzelne intravenöse Infusion von 500 mg Rituximab oder ein entsprechendes Placebo randomisiert.

Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden beim Screening, vor der Infusion sowie 16, 24, 36 und 48 Wochen nach Infusion der Studienmedikation erhoben. Der primäre Endpunkt war eine minimale Krankheitsmanifestation nach 16 Wochen, definiert als ein QMG-

Score von 4 oder weniger unter einer Prednisolon-Tagesdosis von höchstens 10 mg und ohne Behandlungsnotwendigkeit einer myasthenen Krise ab Woche 9.

### Ergebnisse

Von 87 gescreenten Patienten wurden 47 in die Studie aufgenommen und erhielten nach Randomisierung als Studienmedikation

- Rituximab (n=25; mittleres Alter 67,4 Jahre; 7 Frauen),
- Placebo (n=22; mittleres Alter 58 Jahre; 7 Frauen).

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein größerer Anteil der mit Rituximab behandelten Patienten den primären Endpunkt: 71 % (17 von 24) in der Rituximab-Gruppe gegenüber 29 % (6 von 21) in der Placebo-Gruppe Die statistische Analyse mit dem Test nach Fisher ergab ein einen Wahrscheinlichkeitsquotienten von 2,48 (95%-Konfidenzintervall 1,20–5,11; p=0,007).

Bei den sekundären Endpunkten

- Veränderungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens bei Myasthenia gravis nach 16 Wochen
- Veränderungen bei der MG-bezogenen Lebensqualität nach 16 Wochen
- Veränderungen des QMG-Scores nach 24 Wochen

gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, wenn studienplangemäß eine Per-Protocol-Analyse erfolgte, bei der Patienten mit einer Notfallbehandlung unberücksichtigt blieben. In einer Post-hoc-Analyse fielen die Ergebnisse jedoch zugunsten der aktiven Behandlung aus, wenn die Notfallbehandlungen – mit dem schlechtesten Rang – in die Berechnung einbezogen wurden (Intention-to-treat-Ansatz). Kriseninterventionen waren in der Placebo-Gruppe ebenfalls häufiger, sie erfolgten hier bei acht Patienten, in der Rituximab-Gruppe bei einem Patienten. Ein Patient im Placebo-Arm erlitt einen Myokardinfarkt mit Herzstillstand, und ein Patient im aktiven Arm erlitt ein tödliches kardiales Ereignis.



### Es stand in der PPT

Myasthenie – was steckt hinter den schwachen und müden Muskeln? Psychopharmakotherapie 2022;29:169–80.

## 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.**

**A**ggregiertes 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)