

mit insgesamt 6751 Patienten eingeschlossen, die an einer akuten Depression litten. Die Studien mussten folgende Kriterien erfüllen: Kombination zweier Antidepressiva (dosisunabhängig), Kontrollgruppe mit Monotherapie, Therapie erwachsener Patienten, Diagnosestellung einer Depression nach den üblichen Kriterien. Komorbiditäten oder begleitende psychiatrische Erkrankungen waren kein Ausschlusskriterium. Nicht eingeschlossen wurden dagegen Studien, die sich ausschließlich auf bipolare Depressionen fokussierten. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit der Therapie, gemessen als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) zwischen Mono- und Kombinationstherapie. Sekundäre Endpunkte waren Remission und Ansprechen auf die Therapie, jeweils gemessen als Änderung von der Baseline auf einer Skala (z.B. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), sowie die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studie abbrachen (z.B. aufgrund von unerwünschten Wirkungen).

Ergebnisse

Von 39 eingeschlossenen Studien, berichteten 38 Daten über den primären Endpunkt, dabei betrug die SMD

0,31 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,19–0,44; $p=0,001$), mit Vorteil aufseiten der Kombinationstherapie.

Anhand von 18 eingeschlossenen RCTs konnte gezeigt werden, dass die Kombination eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers mit einem Antagonisten am präsynaptischen Alpha-2-Rezeptor anderen Kombinationstherapien überlegen war (SMD 0,37; 95%-KI 0,19–0,55). Das galt ebenso, wenn die Kombinationstherapie bei Nonrespondern eingesetzt wurde (12 Studien; SMD 0,24; 95%-KI 0,03–0,45) und insbesondere auch, wenn sie als First-Line-Therapie zum Einsatz kam (5 Studien; SMD 0,64; 95%-KI 0,12–1,15). Im Gegensatz dazu brachte die Kombination mit Bupropion gegenüber einer Monotherapie keinen Vorteil (7 Studien; SMD = 0,10; 95%-KI –0,07 bis 0,27).

Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte entsprechen im Wesentlichen denen des primären Endpunkts. Die Anzahl der Studienabbrüche war in der Mono- und Kombinationstherapie-Gruppe jeweils ähnlich, ebenso die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Odds-Ratio [OR] 0,99; 95%-KI 0,86–1,14 bzw. OR 1,17; 95%-KI 0,79–1,75).

Fazit der Studienautoren

Eine Kombinationstherapie war wirksamer als eine Monotherapie, ohne dass Patienten die Therapie, beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen, häufiger abbrachen. Die Kombination eines Monoamin-Wiederaufnahmehemmers mit einem Antagonisten des Alpha-2-Rezeptors scheint insbesondere für Patienten mit einer schweren Depression und/oder Nonrespondern auf die Standardtherapie wirksam zu sein und wird deshalb als bevorzugte Kombination angesehen.

Quelle

Henssler J, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300–12.

Literatur

1. Henssler J, et al. Trajectories of acute antidepressant efficacy: how long to wait for response? A systematic review and meta-analysis of long-term, placebo-controlled acute treatment trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17r11470.
2. Henssler J, et al. Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry* 2016;61:29–43.

Myasthenia gravis

Rituximab gegenüber Placebo nicht überlegen

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

In der kleinen Phase-II-Studie BeatMG an Patienten mit generalisierter, Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiver Myasthenia gravis (AChR-Ab+ gMG) war Rituximab einer Therapie mit Placebo nicht überlegen. Dies galt für die Einsparung der Basistherapie mit Glucocorticoiden und klinische Endpunkte.

Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der in den meisten Fällen Antikörper gegen den

Acetylcholin-Rezeptor (AChR-Ab+) an der motorischen Endplatte gebildet werden. Klinisch manifestiert sich die

Erkrankung durch belastungsabhängige Paresen. Symptomatisch erfolgt die Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, kausal durch eine Immunsuppression, zunächst mit Glucocorticoiden. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind oder die Dosis nicht unter die Cushing-Schwelle gesenkt werden kann, wird eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Mycophenolatmofetil (im Wege eines Off-Label-Use [Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie des G-BA]) oder dem Komplementinhibitor Eculizumab durchgeführt.

Zu dem monoklonalen Anti-CD-20-Antikörper Rituximab gibt es bisher überwiegend Fallbeschreibungen und

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-