MS als „Krankheit der 1000 Gesichter“

Dass eine patientenindividuelle Therapie auch bei der multiplen Sklerose (MS) immer mehr in den Fokus rückt, beschrieb Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden. Auch als „Krankheit der 1000 Gesichter“ bezeichnet, besitzt die MS viele verschiedene Ausprägungsformen. Passend dazu hat sich das Portfolio der MS-Therapieoptionen in den letzten 15 Jahren enorm vergrößert.

Die Masse an Studiendaten und zugelassenen Arzneimitteln bietet ein breites Spektrum an Möglichkeiten, macht die Therapieentscheidung aber auch komplizierter. Angefangen bei einer Eskalations- versus Induktionstherapie sind auch Komorbiditäten und Polymedikation wichtig für die Therapieentscheidung. Ziemssen betonte, dass über 50 % der MS-Patienten

Polymedikation erhalten, was das Therapiemanagement zusätzlich erschwert. Essenziell sei außerdem die Beachtung von Lebensumständen, wie Kinderwunsch. Hier ist die Umstellung auf unbedenkliche Arzneimittel, beispielsweise Glatirameracetat gefragt, erläuterte Ziemssen.

Fazit

Mit der zunehmenden Anzahl an neuen Arzneimitteln bei Migräne und MS wachsen die Möglichkeiten einer personalisierten Behandlung. Gleichermaßen wird die Therapieentscheidung aber immer komplexer, wie anhand der MS-Therapie eindrücklich gezeigt werden kann. Aktuelle Studienergebnisse, beispielsweise zur komorbiden Depression bei Migräne, können dazu beitragen, Therapieentscheidungen dennoch evidenzbasiert zu treffen.

Quelle

Prof. Dr. med. Uwe Reuter, MBA, Greifswald, Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden, virtuelles Pressegespräch: „Migräne und Multiple Sklerose: Patientenversorgung in der klinischen Praxis“, 11. März 2024, veranstaltet von der Firma Teva im Rahmen des Fortbildungsformats Neurocluster®.

Literatur

1. Cizza G, et al. Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biol Psychiatry* 2008;64:907–11.
2. de Vries Lentsch S, et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *Eur J Neurol* 2024;31:e16106.
3. Lipton RB, et al. Poster P-231. Präsentiert auf dem 65. Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS), vom 15. bis 18. Juni 2023 in Austin, USA.
4. Mathé AA, et al. Increased concentration of calcitonin gene-related peptide in cerebrospinal fluid of depressed patients. A possible trait marker of major depressive disorder. *Neurosci Lett* 1994;182:138–42.

Myasthenia gravis

Zulassung für Zilucoplan und Rozanolixizumab

Tabea Krause, Stuttgart

Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis stehen mit Zilucoplan und Rozanolixizumab seit März 2024 zwei neue Wirkstoffe des pharmazeutischen Herstellers UCB zur Verfügung. Anlässlich des nun erfolgten Markteintritts in Deutschland lud das Unternehmen zur Launch-Pressveranstaltung.

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es zur Störung der neuromuskulären Reizleitung an der motorischen Endplatte kommt. Daraus resultiert eine belastungs- oder tageszeitabhängige Muskelschwäche, die meist schmerzlos verläuft. In Ruhe kommt es zur Besserung der Symptomatik. Die Erkrankung kann generalisiert (gMG) auftreten oder nur einzelne Muskelgruppen betreffen, beispielsweise die Augenmuskulatur. Auch die Atemmuskulatur kann betroffen sein, was im schlimmsten Fall zur Ateminsuffizienz führt.

Pathophysiologisch konnten Autoantikörper gegen verschiedene Rezeptoren der neuromuskulären Endplatte gefunden werden, darunter Antikörper (AK) gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR), die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) und das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-related Protein 4 (LRP4). Daneben ist ein Teil der Patienten seronegativ, also ohne bekannte Autoantikörper.

Die Therapie ruht auf vier Säulen: symptomatisch, chirurgisch, immuninterventionell und supportiv. Mittel der ersten Wahl zur schnellen Symptomkon-

trolle ist der Cholinesterase-Inhibitor Pyridostigmin. Weitere verlaufsmodifizierende Therapeutika sind Steroide und Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolsäure, Ciclosporin und Methotrexat. Mittel der zweiten Wahl sind intravenöse Immunglobuline und Plasmapherese/Immunsorption. Eine Myasthenia gravis kann auch paraneoplastisch durch ein Thymom auftreten. In diesen Fällen kann eine Thymektomie indiziert sein. Problem der aktuellen Standardtherapeutika: eine Wirklatenz von mehreren Monaten bis Jahren. Die neu zugelassenen Wirkstoffe Zilucoplan und Rozanolixizumab sollen die verlaufsmodifizierende Therapie bei hoher Krankheitsaktivität als schnellwirksame Add-on-Therapeutika ergänzen.

Zilucoplan

Zilucoplan (Zilbrysq®) ist ein Inhibitor der Komplementfaktors C5 und ist zugelassen bei AChR-AK-positiver gMG. Der Komplementfaktor C5 zerfällt nach Aktivierung in die Untereinheiten C5a und C5b. C5b aktiviert an-

Tab. 1. Studiendesign RAISE

Erkrankung	Generalisierte Myasthenia gravis
Studientyp/-phase	Multizentrische, randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Interventionsstudie
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter 18–74 Jahre ■ MGFA-Klasse II–IV (gMG) ■ AChR-AK-positiv ■ MG-ADL-Score ≥ 6, QMG-Score ≥ 12 ■ Impfung gegen Neisseria meningitidis
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0,3 mg/kg KG Zilucoplan (n = 86) oder ■ Placebo (n = 88) für zwölf Wochen
Primärer Endpunkt	Änderung im MG-ADL-Score
Sponsor	Ra Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT04115293 (ClinicalTrials.gov)

AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia gravis activities of daily living; QMG: Quantitative Myasthenia gravis

schließend den Faktor C6 und spielt im Wesentlichen eine Rolle bei Bildung des Membranangriffskomplex (MAC) des Komplementsystems. Zilucoplan ist ein kleines, 15 Aminosäuren langes, makrozyklisches Peptid mit dualem Wirkungsmechanismus:

- Inhibition der Dissoziation des Komplementfaktors C5 in seine aktiven Untereinheiten C5a und C5b durch hochaffine und selektive Bindung des Proteins.
- Bindung an die C5b-Untereinheit und dadurch sterische Hinderung der Bindung von C5b an C6, resultierend in einer verminderten Bildung und Aktivität des MAC.

Die bereits zugelassenen C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab binden an einer anderen Stelle des C5-Faktors und hemmen so zwar die Dissoziation, nicht jedoch die Bindung an C6. Vergleichende

Studien der Wirksamkeit der drei Substanzen sind derzeit nicht verfügbar.

RAISE-Studie

In der zulassungsrelevanten RAISE-Studie (Tab. 1) erhielten die Patienten über einen Zeitraum von zwölf Wochen einmal täglich 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) des Wirkstoffs oder Placebo. Nach Ende des Studienzeitraums wurde die Studie verlängert (RAISE-XT) und alle Patienten erhielten offen den Wirkstoff. Die Applikation des Arzneimittels erfolgte mittels Fertigspritze zur subkutanen Injektion nach Schulung der Patienten selbstständig.

Studienergebnisse

Die Überlegenheit von Zilucoplan hinsichtlich des primären Endpunkts war signifikant (Tab. 2). In der Verum-Gruppe konnte nach zwölf Wochen

Tab. 2. Studienergebnisse RAISE

Endpunkt	Zilucoplan 0,3 mg/kg KG	Placebo	Differenz (95%-Konfidenzintervall; p-Wert)
Primärer Endpunkt			
Änderung des MG-ADL-Scores	-4,39	-2,30	-2,09 (-3,24 bis -0,95; p = 0,0004)
Sekundäre Endpunkte			
Änderung des QMG-Scores	-6,19	-3,25	-2,94 (-4,39 bis -1,49; p < 0,0001)
Änderung des MGC-Scores	-8,62	-5,42	-3,20 (-5,24 bis -1,16; p = 0,0023)

KG: Körpergewicht; MGC: Myasthenia gravis composite; MG-ADL: Myasthenia gravis activities of daily living; QMG: Quantitative Myasthenia gravis

Myasthenia gravis activities of daily living (MG-ADL)

Der MG-ADL-Score ist ein acht Aktivitäten (z. B. Reden, Kauen, Schlucken) umfassender Patientinnenfragebogen, mit dem die Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Krankheitssymptome gemessen wird. Jede Aktivität kann mit 0 („normal“) bis 3 („starke Einschränkung“) Punkten bewertet werden. Daraus ergibt sich ein möglicher Wert von 0 bis 24 Punkten. 24 stellt dabei die stärkste Einschränkung in allen Aktivitäten dar [1].

eine Abnahme des MG-ADL-Scores um durchschnittlich 4,39 Punkte erreicht werden, in der Placebo-Gruppe waren es 2,30 Punkte.

In der Verum-Gruppe trat bei 77 % der Teilnehmer und in der Placebo-Gruppe bei 70 % mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Am häufigsten waren Blutergüsse an der Injektionsstelle (16 % und 9 %), Kopfschmerzen (15 % und 16 %) und Diarrhö (10 % und 2 %).

In der offenen Verlängerungsstudie zeigte die Behandlung weiterhin eine Verbesserung der Scores im Vergleich zum Studienbeginn.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab (Rytiggo®) ist zugelassen bei AChR- und MuSK-AK-positiver gMG. Der monoklonale Antikörper bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn), welcher physiologisch die Plasmakonzentration und das Recycling von IgG-Antikörpern reguliert. Der FcRn ist auf vielen Körperzellen exprimiert, darunter Endothel-, Epithel- und phagozytischen Zellen. Wird der FcRn blockiert, steigt der IgG-Katabolismus und die Plasmakonzentration von IgG-Antikörpern sinkt.

MycarinG-Studie

In der Zulassungsstudie MycarinG erhielten die Patienten einmal wöchentlich für sechs Wochen (= ein Zyklus) 1:1:1 randomisiert 7 mg/kg KG Rozanolixizumab, 10 mg/kg KG Rozanolixizumab oder Placebo (Tab. 3). Danach folgte ein achtwöchiger Beobachtungszeitraum, in dem untersucht wurde, ab wann es zur Verschlechterung der Symptomatik kam.

Studienergebnisse

Auch Rozanolixizumab zeigte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des primären Studienendpunkts. So kam es unter Rozanolixizumab-Therapie bei den Patienten mit 7 mg/kg KG zu einer Abnahme des MG-ADL-Scores um 3,37 Punkte, bei 10 mg/kg KG waren es 3,40 Punkte und unter Placebo 0,78 Punkte. Auch bei den sekundären Studienendpunkten, Änderung im QMG- und MGC-Score, war die Überlegenheit bei beiden Dosierungen signifikant. Hinsichtlich der Plasmakonzentration an IgG-AK kam es unter der 7-mg-Dosierung zu einer maximalen Reduktion von 73 % im Vergleich zum Ausgangswert und bei der 10-mg-Dosierung von 79 %. Nach Ende des Behandlungszeitraums kam es während der Observationsphase in allen Studiengruppen wieder zum Anstieg der Score-Werte und IgG-Plasmakonzentration in Richtung des Ausgangswerts zu Studienbeginn.

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat unter Placebo bei 45 % der Patienten auf, unter der 7-mg-Dosierung bei 52 % und unter 10 mg bei 57 %. Das häufigste

Tab. 3. Studiendesign MycarinG

Erkrankung	Moderate bis schwere generalisierte Myasthenia gravis
Studientyp/-phase	Multizentrische, randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Interventionsstudie
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter ab 18 Jahren ■ MGFA-Klasse II-IVa (gMG) ■ AChR- oder MuSK-AK-positiv ■ MG-ADL-Score ≥ 3, QMG-Score ≥ 11 ■ Impfung gegen Neisseria meningitidis
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 7 mg/kg KG Rozanolixizumab (n = 66), ■ 10 mg/kg KG Rozanolixizumab (n = 67) oder ■ Placebo (n = 67) für sechs Wochen
Primärer Endpunkt	Änderung im MG-ADL-Score
Sponsor	UCB Biopharma SRL
Studienregisternummer	NCT03971422 (ClinicalTrials.gov)

Ereignis war Kopfschmerz (13 %, 29 % und 26 %), gefolgt von Diarrhö (9 %, 16 % und 11 %) und Fieber (1 %, 8 % und 14 %). In einer gepoolten Analyse zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit konnte die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Rozanolixizumab über mehrere Behandlungszyklen hinweg bestätigt werden.

Fazit

Beide Wirkstoffe konnten gegenüber Placebo überzeugen. Ob sie auch gegenüber den bereits zugelassenen Wirkstoffen überlegen sind, bleibt abzuwarten. So obliegt es auch zunächst dem Therapeuten, welchen Wirkstoff er zur Behandlung seiner Patienten wählt. Ein Vorteil von Zilucoplan (bei AChR-AK-positiven Patienten) wäre jedoch, dass es nach Schulung der Patienten selbst appliziert werden kann, während Rozanolixizumab ambulant infundiert werden muss. Zudem ist für Rozanolixizumab noch kein Zeitfenster für das Intervall

zwischen den Behandlungszyklen definiert, dies erfolgt bisher patientenindividuell. Dennoch ist Rozanolixizumab aufgrund seines Wirkungsmechanismus universeller einsetzbar. Dr. Andreas Meisel von der Charité, Berlin, sprach zudem die Vermutung aus, dass aufgrund des Mechanismus auch eine Wirksamkeit bei seronegativen Patienten erwartet werden kann, und hofft, dass Untersuchungen für dieses Patientenkollektiv folgen.

Quelle

Prof. Dr. med. Andreas Meisel, Berlin, Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold, Bochum. Launch-Pressveranstaltung „Zilucoplan und Rozanolixizumab – Neue Therapieoptionen in der Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis“, 7. März 2024, veranstaltet von UCB Pharma.

Literatur

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review Report: Eculizumab (Soliris): Alexion Pharma Canada Corporation. 2020.