Höhere Dosierung von Incobotulinumtoxin A

Bei Spastik effektiv und gut verträglich

Fragestellung: Sind höhere als die zugelassenen Dosierungen von Incobotulinumtoxin A in der Therapie der Spastik wirksamer und wie sind etwaige unerwünschte Wirkungen einzuschätzen?

Hintergrund: Die zugelassenen Dosierungen unterschiedlicher Botulinumtoxin-Präparationen sind in der Behandlung der schweren Extremitätenspastik bisweilen nicht ausreichend wirksam. Effektive Injektionsmuster bedürfen nicht selten höherer Gesamtdosen. Für Incobotulinumtoxin A sind Dosierungen bis 400 U bei der Extremitätenspastik als effektiv und sicher etabliert. Große prospektive Studien mit Verwendung steigender Dosierungen bis 800 U zur Einschätzung der Langzeiteffekte und Immunogenität wie die TOWER-Studie lagen bislang nicht vor.

Patienten und Methodik: In die multizentrische, prospektive, nicht randomisierte, einarmige Dosistitrationsstudie wurden 155 Patienten mit einer Extremitätenspastik infolge einer zerebralen Erkrankung eingeschlossen, die entsprechend klinischer Kriterien höhere Gesamtdosen bis 800 U Incobotulinumtoxin A benötigten. In drei Injektionszyklen im Abstand von jeweils zwölf bis 16 Wochen wurden zunächst die bisher etablierten 400 U, dann 600 U und schließlich 600–800 U als fixe Dosierungen verabreicht. Die Injektionen erfolgten entweder in die obere,

Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ et al. Tower study investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxin A doses up to 800 U in limb spasticity: the Tower study. *Neurology* 2017; 88: 1321–8

in die untere oder in beide Extremitäten einer Seite. Die Patienten waren im Hinblick auf die jeweils verabreichte Dosis verblindet. Outcome-Parameter umfassten unerwünschte Wirkungen, die Entwicklung von Antikörpern, die Resistance to Passive Movement Scale (REPAS) und die Goal Attainment Scale (GAS).

Ergebnisse: Die Dosisescalation von Incobotulinumtoxin A führte nicht zu einer erhöhten Inzidenz behandlungsassoziierter unerwünschter Wirkungen (2,9 % bis 5,3 % über die jeweils drei Zyklen). 82,9 % der Patienten erhielten 800 U im dritten Zyklus. Die häufigsten unerwünschten Effekte waren Stürze (7,7 %), Nasopharyngitis, Arthralgien und Diarrhoen (je 6,5 %). Die Verträglichkeit wurde im dritten Zyklus von 97,9 % der Patienten als „sehr gut“ bis „gut“ eingeschätzt. Fünf Patienten schieden aufgrund unerwünschter Wirkungen aus der Studie aus, zu schweren Adverse Events kam es nicht.

Keine der Patienten entwickelte eine sekundäre Abschwächung durch neutralisierende Antikörper. Die mittleren REPAS-Scores verbesserten sich signifikant im Verlauf der Studie, auch nahm der Anteil der Patienten, die mindestens drei von vier Behandlungszielen erreichten, im Studienverlauf zu (68,6 % im dritten Zyklus).

Schlussfolgerungen: Die Anwendung höherer Dosierungen von Incobotulinumtoxin A bis 800 U ist sicher, gut verträglich, ermöglicht die Behandlung einer größeren Anzahl spastischer Muskeln mit höherer Wirksamkeit und führt somit zu verbessertem Muskeltonus und Erreichen entsprechender Therapieziele.

– Kommentar von Marcus Gerwig, Essen

Kein Anhalt für erhöhte Immunogenität bei Dosisescalation

Diese prospektive Studie legt an einer ausreichend großen Patientenzahl dar, dass Patienten mit multifokaler, schwerer Spastik von höheren Gesamtdosierungen als den empfohlenen profitieren. Die schrittweise Dosisanpassung bis 800 U ermöglicht es, einzelne Dosen in die betroffenen Muskeln im zugelassenen Bereich zu injizieren und somit eine größere Anzahl von Muskeln mit signifikanter Besserung auch in den klinischen Scores zu behandeln. Hinsichtlich der Verträglichkeit und Sicherheit gab es anhand der vorliegenden Daten keine Einschränkungen. Die hier gewählte schrittweise Dosiserhöhung entspricht dem klinischen Alltag mit bedarfsadaptierter Behandlung. Ein Placebodesign wurde nicht gewählt, weil niedrigere Dosen von Incobotulinumtoxin A bis 400 U für die Therapie der Spastik zugelassen sind. Die Patienten waren jedoch für die aktuell verabreichte Dosis verblindet. Ein Anhalt für eine höhere Immunogenität im Rahmen der Dosisescalation ergab sich nicht. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um entsprechende Langzeiteffekte zu beurteilen.

Referenzen

1. Elovic EP et al. *Muscle Nerve* 2016; 53: 415–21
2. Intiso D et al. *Neurorehabilitation* 2014; 34: 515–22
3. Santamato A et al. *J Neurol Sci* 2015; 350: 1–6

Prof. Dr. med. Marcus Gerwig, Essen

Klinik für Neurologie der
Universitätsklinik Essen
E-Mail: marcus.gerwig@uk-essen.de