

Neue Therapieoption bei generalisierter Myasthenia gravis

Gezielte Reduktion der IgG-Spiegel durch FcRn-Blockade mit Efgartigimod

Mit Efgartigimod zur Behandlung Erwachsener mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind, wurde im August 2022 der erste Blocker des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) in der Medizin zugelassen.

Eine der Therapieoptionen bei gMG besteht in der Depletion der Anti-AChR-Autoantikörper mittels Plasmapherese oder Immunadsorption. Mit Efgartigimod (Vyvgart®) – einem Fc-Fragment des humanen Immunglobulin (IgG)-1 – lässt sich die Depletion nun auch mit einer pharmakologischen Therapie erreichen. Diese unterbreche mit ihrem zielgerichteten Wirkmechanismus einen physiologischen Prozess, der die Halbwertszeit der IgG-Antikörper verlängere, so Prof. Dr. Jan D. Lünemann, Klinik für Neurologie

mit Institut für Translationale Neurologie am Universitätsklinikum Münster.

So werden IgG-Antikörper (zusammen mit anderen Makromolekülen) von vaskulären Endothelzellen durch Pinozytose aus dem Blutplasma aufgenommen. In den Endosomen binden die IgG-Antikörper an den FcRn und gelangen so durch Exozytose zurück in den Blutkreislauf. Indem Efgartigimod die FcRn besetzt, verhindert es die Bindung der IgG-Antikörper. Diese werden daraufhin in Lysosomen überführt und abgebaut [Lünemann JD et al., Nat Rev Neurol. 2021;17:597-8].

In der 26-wöchigen Phase-III-Studie ADAPT erhielten 167 Personen mit gMG Efgartigimod 10 mg/kg i.v. oder Placebo [Howard JF et al. Lancet Neurol. 2021;20:526-36]. Nach initial vier Infusionen in wöchentlichem Abstand erfolgte die wei-

tere Behandlung individualisiert entsprechend dem Krankheitsverlauf. Response war im primären Endpunkt als mindestens vier Wochen lang anhaltende Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score definiert. Wie Prof. Dr. Heidrun H. Krämer, Neurologische Klinik der Universität Gießen, berichtete, sprachen die Anti-AChR-Antikörper-positiven Patienten (77 % des Kollektivs) nach dem ersten Zyklus unter Efgartigimod mit 68 % signifikant häufiger an als unter Placebo (30%; $p < 0,0001$). Bei der Tiefe der Response hatten im MG-ADL-Score mehr als 50 % der Patienten von einer Verbesserung um mindestens fünf Punkte profitiert. Im gesamten Kollektiv (einschließlich der Anti-AChR-Antikörper-negativen) zeigte Efgartigimod ein mit Placebo vergleichbares Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Dr. Matthias Herrmann

Symposium „Neuer Therapieansatz in der generalisierten Myasthenia gravis: Gezielte IgG-Reduktion durch FcRn-Blockade“; DGN-Kongress, Berlin, 4.11.2022; Veranstalter: argenx

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Inebilizumab depletiert breites Spektrum des B-Zell-Kompartiments

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) gehen häufig mit wiederholten und schweren Schüben einher. Da sie im Unterschied zur Multiplen Sklerose (MS) eine schlechte Rückbildungstendenz zeigen, können Patientinnen und Patienten bereits nach kurzer Zeit gravierende bleibende Beeinträchtigungen wie Erblindung oder schwerwiegende Gehbehinderungen erleiden. „Die frühe Diagnosestellung und Langzeittherapie sind deshalb entscheidend für die Prognose“, betonte PD Dr. Ilya Azenberg, Klinik für Neurologie am St. Joseph Hospital der Ruhr-Universität Bochum. Bei rund 80 % der an NMOSD Erkrankten sind Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper nachweisbar. Anzeichen, die als „red flags“ zu einem Test auf diese Antikörper Anlass geben sollten, seien rheumatische Grunderkrankungen und Myasthenie, negative Tests auf oligoklonale Banden und die Masern-, Röteln- und

Varizella-Zoster-Virus-Reaktion sowie das Fehlen MS-typischer Läsionen in der Magnetresonanztomografie. Eine globale retinale Atrophie nach Optikusneuritis und das Nichtansprechen auf Steroide sollten ebenfalls an eine NMOSD denken lassen.

Inebilizumab (Uplizna®) ist indiziert zur Behandlung von Menschen mit NMOSD, die positiv für AQP4-Antikörper sind. Wie Prof. Dr. Orhan Aktas, Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Düsseldorf, ausführte, adressiere die Therapie mit dem B-Zell-Kompartiment eine Zellpopulation, die bei NMOSD pathophysiologisch eine noch stärkere Rolle spiele als bei MS. „Wird CD19 anstelle von CD20 als Zielantigen gewählt, werden auch die Plasmablasten und Pro-B-Zellen depletiert“, erläuterte der Neurologe.

In der Zulassungsstudie N-MOmentum reduzierte Inebilizumab das Schubrisiko gegenüber Placebo signifikant um

77 % [Cree BAC et al. Lancet 2019;394:1352-63]. Unter zuvor durchgeführten Off-Label-Therapien mit Rituximab hatten sieben von 13 Patientinnen und Patienten des Verumarms durchschnittlich 0,78 Schübe pro Jahr erlitten. Unter Inebilizumab blieben sechs von ihnen bis zu mehr als vier Jahre lang schubfrei [Flanagan EP et al. Mult Scler Relat Disord. 2022;57:103352]. Zwei weitere mit Rituximab vorbehandelte Personen entwickelten nach der Umstellung von Placebo auf Inebilizumab in der Open-Label-Phase einen Schub – entsprechend einer jährlichen Schuberate von 0,08. Während unter Placebo ein durch die Schübe ausgelöster astrozytärer Schaden nachweisbar war, blieb dies im Verumarm aus [Aktas O et al. Ann Neurol. 2021;89(5):895-910]. Die Schmerzsymptomatik und die Wahrscheinlichkeit der Zunahme der Behinderung waren unter Inebilizumab ebenfalls vermindert [Kim HJ et al. AAN. 2021, Poster P2.017; Maignier R et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(3):e978]. Dr. Matthias Herrmann

Lunch-Symposium „Die neue Ära für Patienten mit NMOSD“; DGN-Kongress, Berlin, 4.11.2022; Veranstalter: Horizon Therapeutics