

## Seltene neuromuskuläre Erkrankungen im Fokus

Im Rahmen der SNG-Jahrestagung in Basel fand das Symposium «Neuromuskuläre Erkrankungen im Wandel: ALS und Myasthenia gravis» statt. Diskutiert wurden die Versorgungssituation von Personen mit seltenen Erkrankungen, aktuelle Studienresultate zu neuen und bereits zugelassenen Therapien sowie die Bedeutung dieser Resultate für behandelnde Ärzt:innen und Betroffene. | PD Dr. Simone Bürgler

«Im Bereich der seltenen Krankheiten bestehen noch immer Versorgungslücken», betonte Martin Knoblauch, Geschäftsführer der Schweizerischen Muskelgesellschaft. Um diese Lücken zu schliessen, wurde 2017 der Verein kosek (Koordination von seltenen Krankheiten) gegründet. Das von der kosek ausgearbeitete Versorgungskonzept stützt sich zum einen auf Zentren für seltene Krankheiten und zum anderen auf Referenznetzwerke, die sich aus Spitälern, Patientenorganisationen, Referenzzentren für die entsprechende Krankheitsgruppe und weiteren Partnern zusammensetzen. Das Konzept sieht vor, dass sich Patient:innen ohne Diagnose an die Zentren für seltene Krankheiten wenden, um eine zeitnahe und präzise Diagnose zu erhalten. Sobald eine (Verdachts-) Diagnose vorliegt, sollen die Betroffenen durch ein Referenznetzwerk betreut werden. Bisher hat die kosek neun Zentren für seltene Krankheiten anerkannt, zwei davon in der Westschweiz und eins im Tessin. In einem Pilotprojekt wurden auch bereits zwei Referenznetzwerke gutgeheissen, weitere werden aktuell von der kosek evaluiert. «Insgesamt streben wir etwa 24 Referenznetzwerke an», so Martin Knoblauch.

### Funktionserhalt für Betroffene zentral

«Die Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) stützt sich auf die beiden Säulen Modifikation des Krankheitsverlaufs und Verbesserung der Lebensqualität», erklärte Prof. Dr. med. Markus Weber (Zentrumsleiter Muskelzentrum/ALS Clinic, Kantonsspital St. Gallen). Vor über 25 Jahren kam mit Riluzol die erste verlaufsmodifizierende Therapie auf den Markt – auch heute noch gilt Riluzol als Standardtherapie.

2006 wurde dann das ursprünglich zur Behandlung des Hirnschlags entwickelte Medikament Radicava® (Edaravone) in einer Phase-II-Studie auf seine Wirksamkeit bei der ALS untersucht<sup>1</sup>. Dabei zeigte sich, dass wichtige Funktionen des alltäglichen Lebens während der sechsmonatigen Radicava®-Behandlung länger bewahrt wurden, als in den sechs Monaten vor der Behandlung (Punkteverlust auf der *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* [ALSFERS-R] – 2,3 vs. – 4,7; p = 0,036). Auch die Konzentration von 3-Nitrotyrosin, einem Biomarker für

oxidativen Stress, reduzierte sich signifikant. Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde eine grosse Phase-III-Studie lanciert. In dieser konnte über das gesamte Studienkollektiv betrachtet nur ein tendenzieller Benefit festgestellt werden. Allerdings wurde eine Subgruppe identifiziert, die signifikant von Radicava® profitierte. In einer Folgestudie, die sich auf diese Patientenpopulation fokussierte, bestätigte sich dieser Effekt: Nach einer sechsmonatigen Behandlung wiesen die Teilnehmenden der Radicava®-Gruppe 2,5 Punkte mehr auf der ALSFRS-R auf, als diejenigen der Placebogruppe<sup>2</sup>. «2,5 Punkte bedeuten beispielsweise, dass jemand sechs Monate länger alleine Treppensteigen kann», verdeutlichte Prof. Weber. «Für die Betroffenen ist dies ganz klar relevant.»

“  
**2,5 Punkte bedeuten beispielsweise, dass jemand sechs Monate länger alleine Treppensteigen kann. Für die Betroffenen ist dies ganz klar relevant.**  
”

Die Studienergebnisse führten in verschiedenen nordamerikanischen Ländern und in der Schweiz zur Zulassung; seit 2022 steht in der Schweiz zudem die orale Darreichungsform Radicava® Suspension zum Einnehmen zur Verfügung<sup>3,4</sup>. Kürzlich wurde ein weiteres orales Edaravone-Präparat entwickelt und in einer grossen Phase-III-Studie auf seine Wirksamkeit untersucht. Leider zeigte sich dabei weder bezüglich Krankheitsprogression noch bezüglich Überlebenszeit ein signifikanter Benefit. Zu einer ähnlichen Situation kam es innerhalb der letzten Monate bei zwei weiteren ALS-Therapeutika: Natriumphenylbutyrat/Tauroursodioldiol (PB+TURSO) und Tauroursodeoxycholsäure (TUDCA) hatten in ersten Studien vielversprechende Effekte gezeigt, die sich in Folgestudien jedoch nicht bestätigen liessen<sup>5,6</sup>. Prof. Weber hofft nun, dass die Pharmaindustrie die Indikation ALS trotz den entmutigenden Resultaten nicht als zu risikoreich einstuft, sondern sich auch in Zukunft für die Betroffenen einsetzt. Eine weitere Hoffnung ist, dass die ALS künftig schneller diagnostiziert und dadurch früher behandelt werden kann. Viele Betroffene weisen zu

Behandlungsbeginn nämlich oftmals nur noch eine kleine Anzahl Motoneuronen auf, was den Wirkungsspielraum von Therapien stark einschränkt. «Es ist durchaus denkbar, dass die erwähnten Therapien besser wirken, wenn sie früher und länger eingesetzt werden, als dies in den Studien gemacht wurde», so Prof. Weber.

### Neue Medikamentengruppen bei der gMG

Die generalisierte Myasthenia gravis (gMG) ist eine neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, deren Symptome die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen können. Bei bis zu 20% der Patient:innen kommt es zu einer potenziell lebensbedrohlichen myasthenen Krise mit respiratorischer Insuffizienz<sup>7</sup>. Vermittelt wird die Erkrankung durch Autoantikörper, die bei einem Grossteil der Patient:innen gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) gerichtet sind<sup>8</sup>. Diese Anti-AChR-Antikörper verursachen eine Beeinträchtigung der Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte, indem sie die AChR blockieren, deren Internalisierung und Abbau fördern und das Komplementsystem aktivieren. Bei etwa 6% der Patient:innen sind die Autoantikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) gerichtet, bei ungefähr 10% der MG-Betroffenen liegen keine bekannten Autoantikörper vor.

Die pharmakologischen Behandlungen der gMG setzen an unterschiedlichen Stellen dieser Pathomechanismen an. Neben den klassischen Therapien

wie Immunsuppressiva (darunter Rituximab), Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption werden nun auch neuere Medikamentenklassen wie Komplementinhibitoren und Inhibitoren des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) eingesetzt<sup>9</sup>. Komplementinhibitoren verhindern die Spaltung des Komplementfaktors C5 und dadurch die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes, der an der Zerstörung der neuromuskulären Endplatte beteiligt ist. Der FcRn spielt eine wichtige Rolle in der Rezirkulierung von IgG-Antikörpern<sup>10</sup>. Durch die Inhibition des FcRn kommt es zu einer vermehrten Degradierung von IgG-Antikörpern und damit zu einer Reduktion der pathologischen Antikörper im Plasma<sup>11</sup>.

Welche Therapie zum Einsatz kommt, hängt unter anderem vom Alter der Betroffenen, von der Thymuspathologie und von der Krankheitsaktivität ab. Auch der Antikörperstatus spielt eine wichtige Rolle: Komplementinhibitoren sind beispielsweise bei Patient:innen mit Anti-AChR-Antikörpern sehr effektiv, bei Personen mit Anti-MuSK-Antikörpern hingegen sind sie wirkungslos, da Anti-MuSK-Antikörper nicht Komplement-aktivierend sind. «Unsere Erfahrungen mit diesen neu aufkommenden Medikamentenklassen sind sehr positiv», sagte PD Dr. med. Christoph Neuwirth (Muskelzentrum/ALS Clinic, Kantonsspital St. Gallen). «Insbesondere bei Personen, deren Erkrankung mit den Standardtherapien nur unzureichend kontrolliert werden kann, stellen die neuen Therapeutika wertvolle Behandlungsoptionen dar.» ●

**Bibliografie** : 1. Yoshino H, Kimura A: Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7(4): 241-245. 2. Writing Group: Edaravone (MG-186) ALS 19 Study Group: Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(7): 505-512. 3. FachinformationRadicava®: www.swissmedinfo.ch. 4. FachinformationRadicava Suspension®: www.swissmedinfo.ch. 5. Elia AE, et al.: Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23(1): 45-52. Erratum in: *Eur J Neurol* 2017; 24(4): 659. 6. Paganoni S, et al.: Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-tauroursodioldiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2021; 63(1): 31-39. 7. Wendell LC, Levine JM: Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 2011; 1(1): 16-22. 8. Huijbers MG, et al.: Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med* 2014; 275(1): 12-26. 9. Iorio R: Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. *Nat Rev Neurol* 2024; 20(2): 84-98. 10. Seserman A, et al.: The neonatal Fc receptor as therapeutic target in IgG-mediated autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(15): 2533-2550. 11. Vaccaro C, et al.: Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. *Nat Biotechnol* 2005; 23(10): 1283-1288.

**Quelle:** Symposium «Neuromuskuläre Erkrankungen im Wandel: ALS und Myasthenia gravis», SNG Jahrestagung 2024, Basel, 7. Juni 2024. Veranstalter: Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH und Argenx Switzerland SA.

#### Kurzfachinformation, Stand der Informationen: Dezember 2022

**RADICAVA® Infusionslösung 30 mg/100 ml. Zusammensetzung:** Edaravone 0.3 mg/ml, Antiox. Natriumhydrogensulfid (E222). **Indikation:** Zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). **Dosierung:** RADICAVA Infusionslösung ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Die empfohlene Dosis RADICAVA beträgt 60 mg und wird als intravenöse Infusion über einen 60-minütigen Zeitraum nach dem folgenden Schema verabreicht: Initialer Behandlungszyklus: 14 Tage tägliche intravenöse Gabe von 60 mg, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Zeitraum. Darauf folgende Behandlungszyklen: 10 Tage über einen Zeitraum von 14 Tagen verteilt intravenöse Gabe von 60 mg, jeweils gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Zeitraum. **RADICAVA Suspension zum Einnehmen 105 mg/5 ml. Zusammensetzung:** Edaravone 105 mg/5 ml, Antiox. Natriumhydrogensulfid (E222). **Indikation:** Zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). **Dosierung:** RADICAVA Suspension zum Einnehmen ist nur zum Einnehmen bestimmt. Initialer Behandlungszyklus: 14 Tage tägliche orale Gabe von 5 ml (105 mg), gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Zeitraum. Hierzu ist die Starterpackung zu verwenden. Darauf folgende Behandlungszyklen: 10 Tage über einen Zeitraum von 14 Tagen verteilt orale Gabe von 5 ml (105 mg), jeweils gefolgt von 14-tägigen behandlungsfreien Zeiträumen. **RADICAVA Infusionslösung und RADICAVA Suspension zum Einnehmen. Kontraindikationen:** RADICAVA ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Edaravone oder einem seiner Bestandteile in der Krankengeschichte kontraindiziert. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist die Behandlung mit RADICAVA sofort abzusetzen, eine Standardbehandlung einzuleiten und der Patient zu überwachen, bis die Komplikation abgeklungen ist. RADICAVA enthält Natriumhydrogensulfid, ein Sulfid, das allergische Reaktionen, einschliesslich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen), anaphylaktischer Symptome und lebensbedrohlicher oder weniger schwerwiegender Asthmaepisoden hervorrufen kann. **Unerwünschte Wirkungen:** sehr häufig: Kontusion (15 %), Gehstörungen (13 %), Kopfschmerzen (10 %); häufig: Tinea-Infektion, Kopfweg, Ateminsuffizienz, Atemwegserkrankungen, Hypoxie, Ekzem, Dermatitis, Glykosemie. **Zusätzlich bei RADICAVA Suspension zum Einnehmen:** In einer unverblindeten Studie mit ALS-Patienten (n = 185), die 6 Monate lang mit Suspension zum Einnehmen behandelt wurden, traten Erschöpfung (7.6%), Schwindelgefühl (3.8%), Übelkeit (3.2%), verminderter Appetit (2.7%) und trockene Haut (2.2%) auf. **Spontanberichte zu RADICAVA Infusionslösung:** Überempfindlichkeitsreaktionen (Rötungen, Quaddeln, Erythema multiforme) sowie Fälle von Anaphylaxie (Urtikaria, niedriger Blutdruck, Dyspnoe). **Interaktionen:** Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP-Enzymen, UGT oder wichtigen Transportern sind nicht zu erwarten. **Packungen:** RADICAVA Infusionslösung: 2 x 30 mg/100 ml Infusionsbeutel pro Packung; RADICAVA Suspension zum Einnehmen: Starterpackung mit 2 Mehrdosenflaschen zu 35 ml und Packung mit 1 Mehrdosenflasche zu 50 ml. **Verkaufskategorie:** B. **Zulassungsinhaber:** Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Düsseldorf. Zweigniederlassung Lenzburg, Hardstrasse 5, 5600 Lenzburg, Schweiz. Ausführliche Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen, abrufbar unter www.swissmedinfo.ch. Vor einer Verschreibung ist die Fachinformation zu konsultieren.