

Sachbericht zum Verwendungsnachweis/Schlussbericht (nach Nr. 4.1. NBAF 2017)

Förderkennzeichen: 01GM1514A (Würzburg)

Vorhaben: DysTract: Dystonia Translational Research and Therapy Consortium

TP1: Eine randomisierte, Sham-kontrollierte Vergleichsstudie von tiefer Hirnstimulation des Globus pallidus internus versus Botulinumtoxintherapie bei zervikaler Dystonie (StimTox-CD)

TEIL I (KURZBERICHT)

Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie wissenschaftlich/technischer Stand zu Beginn der Studie:

Die selektive periphere Denervation durch Injektionen von Botulinumneurotoxin (BoNT) in dystone Muskeln ist gemäß Leitlinien die Behandlung der ersten Wahl bei cervikaler Dystonie (CD). Die pallidale Neurostimulation stellt eine wirksame Alternative dar, ist derzeit jedoch im Behandlungsalgorithmus auf Patienten beschränkt, bei denen die Neurotoxintherapie versagt hat. Da Botulinumneurotoxin zwar die motorischen und nicht-motorischen Krankheitssymptome sehr weitreichend lindern kann, aber bei einem relevanten Anteil der Patienten Restsymptome verbleiben oder ein nachlassender Behandlungseffekt im Injektionsintervall zu beobachten ist, könnte eine frühere Neurostimulation von Vorteil sein, um eine stabile Symptomkontrolle zu erreichen und Behinderungen vorzubeugen.

In dieser randomisierten, scheinkontrollierten Studie sollten die Behandlungseffekte der tiefen Hirnstimulation (THS) des Globus pallidus internus (GPI) mit denen der BoNT-Injektion bei zervikaler Dystonie verglichen werden. Ziel war es anhand dieser Studie zu zeigen, dass die Symptome der CD besser durch eine THS als durch die beste klinische Anwendung der BoNT-Therapie kontrolliert werden. Zudem sollte demonstriert werden, dass durch die THS eine bessere Alltagsfunktion und eine bessere Lebensqualität erreicht werden kann als durch die Anwendung von BoNT. Zuletzt war es noch Ziel der Studie zu zeigen, dass die Therapie mittels THS bei dieser Indikation ausreichend sicher ist.

Die Studie sollte gemäß ursprünglicher Fallzahlberechnung 66 randomisierte Patienten umfassen, wofür bei einer kalkulierten Drop-Out-Rate von 45 % ein Screening von 104 Patienten angenommen wurde. Die Studiendauer wurde ursprünglich auf 37 Monate kalkuliert. Die Behandlungsdauer im Rahmen der Studie selbst war auf 12 Monate festgelegt.

Ablauf des Vorhabens:

Im Verlauf der Studie kam es wiederholt zu nicht absehbaren Zeitverzögerungen durch administrative Probleme, u. a. durch Änderungsvorgaben der Bundesoberbehörden und lokalen Ethikkommissionen, sowie vor allem auch durch langwierige Vertragsverhandlungen mit den jeweiligen Rechtsabteilungen vor Ort an den einzelnen Studienzentren. Was die einzelnen Gründe für die Verzögerung betrifft, sei exemplarisch berichtet, dass die Studie unerwartet nach Arzneimittelgesetz (AMG) durchgeführt werden musste (und nicht wie ursprünglich angenommen nach MPG). Damit ergaben sich während der

Förderungsperiode (Beginn Februar 2016) völlig neue regulatorische Voraussetzungen, die mit einem erheblichen Dokumentationsmehraufwand verbunden waren und somit zu einer deutlichen Verzögerung beim Bewilligungsprozess geführt hatten. Schlussendlich konnten so erst im Lauf des Jahres 2018 der Großteil der Studienzentren initiiert werden. Selbst das koordinierende Studienzentrum des UK Würzburg konnte erst im April 2017 initiiert werden. Der erste Patient wurde im Juli 2017 dort eingeschlossen. Nach der schleppenden Phase des Start-Ups der Studie folgte dann im Jahr 2019 und bis zum Anfang des Jahres 2020 eine zufriedenstellende Rekrutierung, welche dann im Kontext der COVID-19-Pandemie einen eklatanten Einbruch erlebte, der auch in den Folgejahren nie wieder das Niveau der Vor-Corona-Jahre erreichte. Aufgrund dieser Verzögerungen wurde die Laufzeit des Projektes mehrmals verlängert. Der letzte Patient wurde Februar 2024 eingeschlossen, die Studie wurde im Januar 2025 bei den entsprechenden Behörden abgemeldet.

Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen:

Initial war die Durchführung der Studie an 14 Studienzentren in Deutschland und Österreich geplant. Eine Etablierung eines ausländischen Studienzentrums hat sich aufgrund regulatorischer Vorgaben als nicht machbar erwiesen. Von den geplanten 13. deutschen Studienzentren wurden schlussendlich zwölf Standorte initiiert, an neun der Kliniken erfolgten Patienteneinschlüsse (Charité Berlin, UKSH Standort Kiel, UK Würzburg, MHH Hannover, UK Köln, UK Düsseldorf, UK Tübingen, UK Dresden und UKE Hamburg). Die Datenverarbeitung im Sinne des eCRF-Hosting und die Betreuung der Homepage erfolgte durch das CIO in Marburg.

Wesentliche Ergebnisse:

Aufgrund der weiter oben beschriebenen Probleme blieb die Rekrutierung deutlich hinter den ursprünglichen Berechnungen und Plänen zurück, schlussendlich konnten 72 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon wurden 38 randomisiert, der primäre Endpunkt (Symptomkontrolle gemessen mit dem TWSTRS total score nach 24 Wochen doppelblinder Behandlungsphase) wurde von 33 Patienten erreicht. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anders stellte sich das Bild bei den sekundären Endpunkten dar: Hier konnte eine statistisch signifikant bessere Symptomkontrolle in der Neurostimulationsgruppe, was die motorische Symptomatik gemessen im TWSTRS motor score betrifft, belegt werden (Punktedifferenz δ = Baseline - Follow-Up nach 6 Monaten: THS: $4,4 \pm 5,8$ vs. BoNT: $0,57 \pm 3,5$, $p=0.026$). Beim TSUI-Score zeigte sich eine Tendenz zur besseren motorischen Symptom-Kontrolle bei den THS-Patienten im Vergleich zur BoNT-Gruppe (THS: $1,7 \pm 4,4$ vs. BoNT: $-1,3 \pm 4,1$, $p=0.054$). Für die Lebensqualitäts-Skalen SF-36 und CD-24 ergaben sich überwiegend keine signifikanten Veränderungen. Das Sicherheitsprofil in beiden Behandlungsgruppen war vergleichbar mit Vor-Studien sowohl was die Häufigkeit als auch die Entität von unerwünschten Behandlungsnebenwirkungen betrifft.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der primäre Studienendpunkt zwar nicht erreicht wurde, jedoch bei Patienten mit partiellem Wirkversagen unter BoNT-Therapie zumindest hinsichtlich der motorischen Symptome der Dystonie eine statistisch signifikant bessere Symptomkontrolle in der Neurostimulationsgruppe im Vergleich zur Standardtherapie mit BoNT erzielt werden konnte. Eine Überlegenheit der THS-Behandlung bezüglich Schmerzkontrolle, Behinderungsgrad und

Lebensqualität ließ sich nicht belegen. Die THS-Therapie war in dieser vergleichbar sicher wie in den Vor-Studien bei kompletten Therapie-Versagern.

Zusammenfassend scheinen THS- und BoNT-Therapie bei Patienten mit unzufriedenstellend behandelnder Symptomkontrolle unter BoNT gleichwertige Therapie-Optionen hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit. Die Studie belegt somit erstmals die Wirksamkeit der THS in dieser Patientengruppe. Das Ergebnis der Studie rechtfertigt zumindest die Reevaluation der aktuellen Leitlinien-Empfehlung, die THS erst als Option bei schweren und Therapie-refraktären CD Fällen zu erwägen. Ein früherer Einsatz in Abhängigkeit von der Patientenpräferenz sollte erwogen werden.

TEIL II (EINGEHENDE DARSTELLUNG)

StimTox-CD ist die erste multizentrische, randomisierte, doppelblinde und scheinkontrollierte Studie, die THS mit der bestmöglichen konservativen Therapie, insbesondere der selektiven peripheren Denervation mittels BoNT bei Patienten mit CD vergleicht, die nur eine teilweise Wirkung der laufenden BoNT-Injektionen zeigen. Die Studie verfolgt die Hypothese, dass die pallidale Neurostimulation wirksamer ist als eine BoNT-Therapie zur Kontrolle der CD-Symptome – und dass sie auch in dieser Indikation sicher angewendet werden kann.

Hintergrund

Die CD ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, die mit unwillkürlichen Muskelkontraktionen der Halsmuskulatur einhergeht. Diese führen zu phasischen oder mobilen Bewegungen im Halsbereich und gehen mit unnatürlichen teils bizarren Kopfhaltungen einher. Epidemiologisch ist die CD die häufigste Form der fokalen Dystonien, jedoch liegen die Inzidenzzahlen bei allen Dystonien im Bereich seltener Erkrankungen (<5/10000). Die Implikationen der Erkrankung für die Betroffenen sind vielfältig: Alltagsaktivitäten, soziale Teilhabe und Lebensqualität können durch die Schmerzen, den eingeschränkten aktiven Bewegungsumfang von Kopf und Nacken sowie die daraus resultierende soziale Stigmatisierung deutlich beeinträchtigt sein.

Hinsichtlich der Behandlung der CD stellt die chemische Denervation durch Injektion von BoNT in die dystonische Nackenmuskulatur die Erstlinientherapie gemäß aktueller Leitlinienempfehlung dar. Deren Wirksamkeit und Sicherheit wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen. BoNT-Injektionen zeigen eine deutliche mittlere Reduktion der Symptomschwere, gemessen als Rückgang von 9,7 bis 11 Punkten auf der Toronto Western Torticollis Rating Scale (TWSTRS). Darüber hinaus ist die Behandlung mit BoNT einer pharmakologischen Therapie mit Anticholinergika überlegen. Da die Wirkung des Neurotoxins nur vorübergehend ist, sind wiederholte Injektionen alle 8 bis 16 Wochen erforderlich. Die Wirkung entfaltet sich zudem erst innerhalb von ein bis vier Wochen nach der Injektion; dementsprechend unterliegt die Symptomschwere bei CD während der BoNT-Therapie Schwankungen. Neben diesen pharmakologischen Schwankungen berichten die Patienten häufig über ein unterschiedliches Therapieansprechen bei wiederholten Injektionen. Dies liegt zu einem daran, dass die Behandlung auch von der Erfahrung des Anwenders abhängt und zum anderen, dass auch geübten Anwendern eine exakte Reproduzierbarkeit der Applikation von gleichartigen Dosierungen in teils tief gelegene Nackenmuskeln nicht gelingen kann. Abgesehen von der in Zulassungsstudien belegten grundsätzlichen Wirksamkeit, gibt es nur wenige Studien zur Langzeitwirkung und Stabilität des BoNT-Therapieerfolgs im klinischen Alltag. In einer Beobachtungsstudie wurde berichtet, dass über 60 % der CD-Patienten grundsätzlich mit ihrer BoNT zufriedenstellend behandelt werden; wird jedoch das Kriterium „Wirkdauer \geq 12 Wochen“ zusätzlich bewertet, sinkt dieser Anteil auf 29 %. Eine weitere Einschränkung ergibt sich bei komplexen dystonen Bewegungsmustern mit Tremor oder sog. *jerky movements*; in solchen Fällen sind viele Muskeln an der Bewegung beteiligt, was eine zielgerichtete

Injektion erschwert. Hinzu kommen ferner noch dosisabhängige Nebenwirkungen wie Nackenschwäche, Dysphagie, Mundtrockenheit oder Dysphonie. Im Verlauf der Langzeitbehandlung entwickeln bis zu 5 % der Patienten eine sekundäre Therapieresistenz durch neutralisierende Antikörper gegen BoNT. Trotz dieser Einschränkungen und der Belastung durch wiederholte Injektionen bleiben viele Patienten bei der BoNT-Therapie, da ihnen mögliche Alternativen oft nicht bekannt sind.

Die THS ist eine chirurgische Therapie für Bewegungsstörungen, bei der durch kontinuierliche elektrische Stimulation tiefer Hirnkerne die Krankheits-verursachende, gestörte neuronale Aktivität innerhalb motorischer Netzwerke moduliert und normalisiert wird. Hierfür werden Elektroden operativ durch einen stereotaktischen Eingriff implantiert und mit einem Impulsgeber verbunden. Für die Sicherheit und Wirksamkeit der THS in verschiedenen Zielregionen (Nucleus subthalamicus, Globus pallidus internus (GPi) und Thalamus) bei Parkinson-Erkrankung (PD), Tremor und Dystonie liegen jeweils Wirksamkeitsnachweis aus randomisierten, kontrollierten Studien vor. Die THS kann zu einer nahezu vollständigen Symptomkontrolle führen, selbst bei schwer beeinträchtigten Patienten. Dennoch wurde sie bislang aus Sicherheitsgründen meist nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nach Versagen medikamentöser Therapien eingesetzt. Die DBS birgt ein Risiko für bleibende Morbidität und Mortalität, etwa durch Hirnblutungen oder Infektionen, obwohl die behandelten Erkrankungen (vor allem Dystonie und Tremor) selbst nicht lebenslimitierend sind. Andererseits kommt die DBS in späten Stadien oft zu spät, um Funktion und gesellschaftliche Teilhabe trotz symptomatischer Wirksamkeit wiederherzustellen. Verbesserte Operationstechniken und perioperative Betreuung haben das Risiko für bleibende Schäden und Todesfälle durch die THS-Therapie inzwischen auf unter 0,5 % gesenkt. Dies hat dazu geführt, dass die THS inzwischen auch früher im Krankheitsverlauf der Parkinson-Erkrankung eingesetzt wird – explizit mit dem Ziel, Funktionsverluste zu verhindern und psychosozialen Abstieg entgegenzuwirken. So zeigte die EARLYSTIM-Studie, eine kontrollierte, randomisierte Untersuchung zur THS bei Morbus Parkinson mit frühen motorischen Fluktuationen, eine Überlegenheit der subthalamischen DBS gegenüber der besten medikamentösen Therapie in Bezug auf Off-Phasen, Fluktuationen und Lebensqualität. Interessanterweise ergab sich über den Studienzeitraum von zwei Jahren kein Unterschied in der Anzahl von (schwerwiegenden) Nebenwirkungen zwischen den Gruppen, was darauf hinweist, dass die Risiken unzureichender medikamentöser Symptomkontrolle bislang unterschätzt wurden – und möglicherweise durch die THS reduziert werden können. Die GPi-THS ist eine etablierte Erstlinientherapie bei generalisierter Dystonie, für die keine medikamentösen Alternativen existieren. Frühere Studien belegen zudem Wirksamkeit und Sicherheit bei CD-Patienten, die auf BoNT-Therapie nicht mehr ansprechen. In einer schwer betroffenen Studienpopulation wurde durch GPi-THS eine durchschnittliche Reduktion von 5,2 Punkten (26 %) im TWSTRS-Motorscore und 18,3 Punkten (40 %) im TWSTRS-Gesamtscore erreicht. Zudem verbesserten sich Schmerzen, Alltagsaktivitäten und Lebensqualität während der DBS-Behandlung.

Auf Grundlage dieser Evidenz sind wir der Überzeugung, dass das akzeptable Sicherheitsprofil und die hohe Wirksamkeit der THS eine frühere Anwendung bei CD-Patienten rechtfertigen, die zwar noch auf die periphere Denervation ansprechen, aber unter unzureichender Symptomkontrolle oder Therapieschwankungen leiden. In dieser Studie sollte gezeigt werden, dass die GPi-DBS bei CD-Patienten mit partiellem Ansprechen auf BoNT zu einer besseren Symptomkontrolle führt als die

bestmögliche Anwendung von BoNT. Daraus leiten wir die Hypothese ab, dass sich auch die dystonieassoziierte Lebensqualität durch THS stärker verbessert. Zudem sollte die Sicherheit der THS in dieser Patientengruppe untersucht werden.

Studienprotokoll

Abbildung 1 zeigt den Studienablauf der StimTox-CD-Studie.

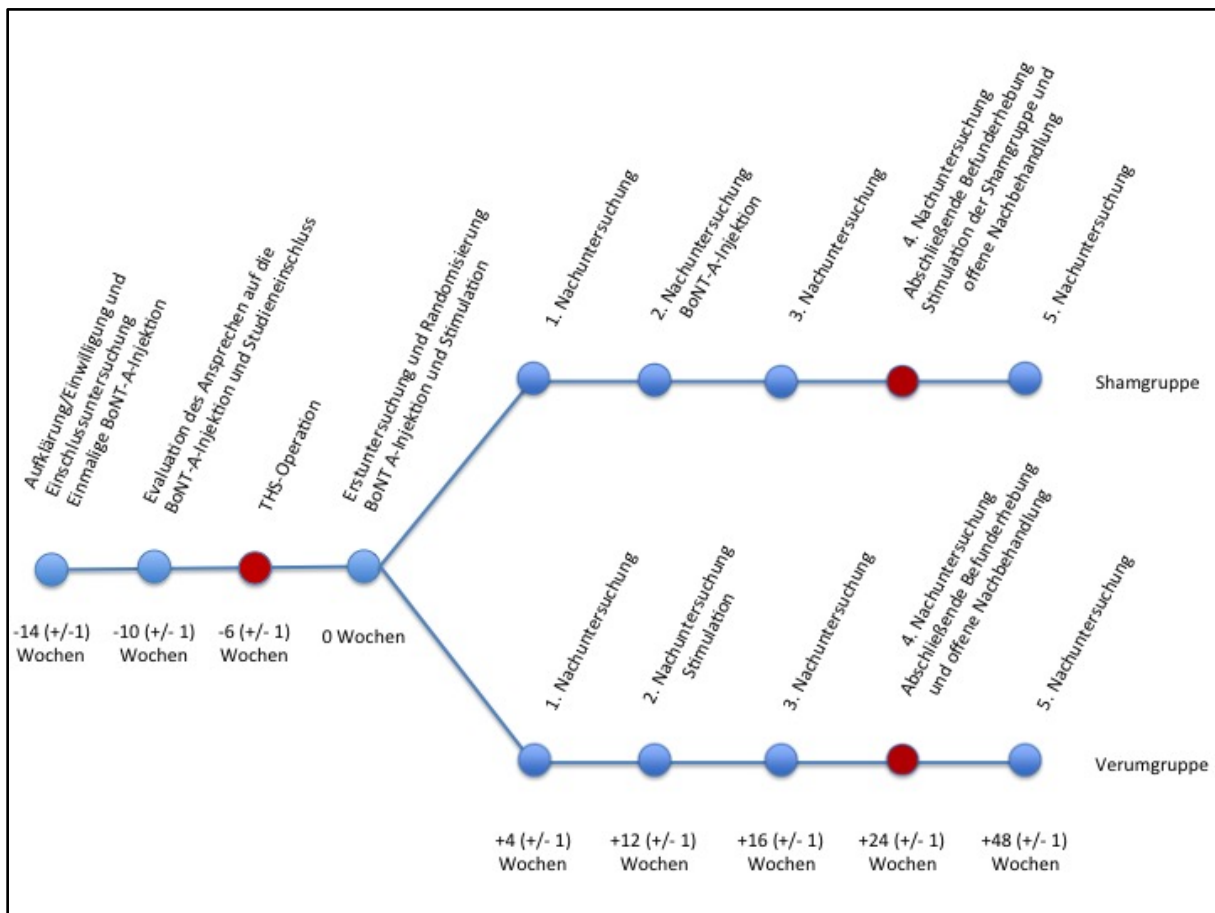


Abbildung 1: Flussdiagramm des Studienablaufs

Während der „Screening-Visite“ (SCR) wird eine Testinjektion mit BoNT verabreicht, um ein partielles Ansprechen auf die Neurotoxinbehandlung nachzuweisen. Vier (± 1) Wochen später, bei der „Evaluations-Visite“ (EVA), wird die Wirksamkeit der Behandlung durch eine klinische Untersuchung bewertet, wobei unter anderem der TWSTRS motor Skala erhoben wird. Um alle Einschlusskriterien zu erfüllen, ist eine minimale Reduktion der motorischen Symptome von 25 % erforderlich (Vergleich zwischen SCR und EVA-Visite).

Tabelle 1 zeigt eine umfassende Übersicht der Kriterien, die zur Auswahl geeigneter Studienteilnehmer herangezogen werden.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

| | |
|----------------------------|--|
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none">• Diagnose einer isolierten, idiopathischen oder hereditären CD ≥ 2 Jahre• Schwere der Dystonie ≥ 20 Punkte auf der TWSTRS total und ≥ 15 Punkte auf der TWSTRS motor Skala• Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre• Motorische Symptomreduktion unter BoNT A $\geq 25\%$ Score Reduktion auf der TWSTRS motor Skala 4 Wochen nach einer Testinjektion.• Letzte Injektion von BoNT A ≥ 12 Wochen vor der Screening-Untersuchung• Einverständnis des Patienten für GPI-THS• Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch den Prüfarzt |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none">• Schwere der Dystonie < 10 Punkte auf der TWSTRS total oder < 5 Punkte auf der TWSTRS motor Skala bei der EVA-Visite• Schwere Depression mit Suizidalität (Beck Depression Inventory > 25) (frühere schwere depressive Episoden in Remission sind nicht ausgeschlossen)• Demenz oder minimales kognitives Defizit (Mattis Score ≤ 125)• Akute Psychose (benigne Halluzinationen oder frühere psychotische Episoden sind nicht ausgeschlossen)• Jedes medizinische oder psychologische Problem, das mit einer guten Compliance innerhalb der Studie und einem erfolgreichen Studienabschluss interferiert (z.B. terminale Krebserkrankung)• Analphabetismus• Drogen oder Alkoholabhängigkeit• Chirurgische Kontraindikationen gegen eine THS• Frauen in der Prämenopause ohne sichere Empfängnisverhütung (hormonelle Kontrazeption, Spirale, operative Sterilisation)• Schwangerschaft oder Stillzeit• Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie |

Alle Teilnehmenden erhalten eine stereotaktische Implantation von THS-Elektroden in den GPI unter Allgemeinanästhesie. Wie in früheren THS-Studien zur Dystonie wird das Neurostimulationssystem ACTIVA PC [®] (MEDTRONIC, Minneapolis, USA) eingesetzt, einschließlich der passenden Elektrodenmodelle 3387 und 3389. Im Studienverlauf wurde ein Amendment genehmigt, dass auch den Einsatz eines neuen Stimulationssystems der Firma erlaubte (SENSIGHT [®]), um Verfügbarkeitsproblemen des Vorgängermodells vorzubeugen. Innerhalb des Studienprotokolls war aber vorgegeben, dass bei SENSIGHT [®] nur Funktionen genutzt werden können, die auch beim ACTICA PC [®] vorhanden sind. So waren die Elektroden beim neuen System nur im Ring-Modus programmierbar und nicht direktional, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Der Ablauf der THS-Operation richtet sich nach den lokalen Standards in den jeweiligen Studienzentren. Es gibt keine detaillierten Vorgaben zum perioperativen Management oder zum stereotaktischen

Vorgehen. Verpflichtend sind lediglich eine präoperative MRT-Untersuchung (inklusive T1-, T2-, gadoliniumverstärkten und Inversions-Recovery-Sequenzen) unter Allgemeinanästhesie sowie eine postoperative Bildgebung zur Lagekontrolle der Elektroden.

Sechs (± 1) Wochen nach der THS-Implantation werden die Patienten bei der sogenannten „Randomisierungs-Visite“ (RAN) in zwei Studienarme eingeteilt. Abbildung 2 zeigt den vollständigen Datensatz, der bei diesem Besuch erhoben wird und als Baseline für die anschließende verblindete Studienphase dient. Zudem sind hier auch die Assessments für alle Folgevisiten dargestellt.

| | Screening/ Einschluss- untersuchung | Evaluation | THS-Operation | Erstuntersuchung/ Randomisierung | 1. Nachuntersuchung | 2. Nachuntersuchung | 3. Nachuntersuchung | 4. Nachuntersuchung | 5. Nachuntersuchung |
|---|---|------------|---------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Zeitpunkt (Wochen) | -14 (+/-1) | -10 (+/-1) | -6 (+/-1) | 0 | +4 (+/-1) | +12 (+/-1) | +16 (+/-1) | +24 (+/-1) | +48 (+/-1) |
| Interventionen | | | | | | | | | |
| Offene Injektion von BoNT A | X | | | | | | | | |
| THS-Operation | | | X | | | | | | |
| Ausstattung der Stimulationsparameter | | | | X | | | | | |
| Verblindete (Schein)Stimulation | | | | X | | X | | | |
| Verblindete Injektion von BoNT A/Placebo | | | | X | | X | | | |
| Offene Stimulation | | | | | | | | X | X |
| Datenerhebung | | | | | | | | | |
| Aufklärung / Einwilligung | X | | | | | | | | |
| Stammdaten | X | | | | | | | | |
| Anamnese | X | | | | | | | | |
| Therapieanamnese / aktuelle Medikation | X | | | | X | X | X | X | X |
| TWSTRS | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Rating Scale nach Tsui | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Tremorrating | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Globaler Klinischer Eindruck | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| CDQ-24 | X | | | X | | | | X | X |
| SF-36 | X | | | X | | | | X | X |
| EQ-5D | X | | | X | | | | X | X |
| MDRS | X | | | X | | | | X | (X) |
| BDI | X | | | X | | | | X | (X) |
| BPRS | X | | | X | | | | X | (X) |
| Videoprotokoll | (X) | (X) | | X | (X) | (X) | (X) | X | X |
| Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien | | X | | | | | | | |
| Fragebogen zur Operationsführung | | | X | | | | | | |
| Lagekontrolle der Hirnelektroden (CT) | | | | X | | | | | |
| Nebenwirkungen / Studienabbruch | | | | X | | X | X | X | X |
| Stimulationsparameter bei Beginn | | | | X | X | X | X | X | X |
| Stimulationsparameter bei Entlastung | | | | X | X | X | X | X | X |
| Randomisierung | | | | X | | | | | |

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; CDQ-24 = Cranio-cervical Dystonia Questionnaire; SF-36 = Fragebogen zur Lebensqualität; EQ-5D = Euroquo; MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; BDI = Beck'sche Depressions Inventar; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale

Abbildung 2: Überblick über die studienbedingten Untersuchungen und Interventionen nach Untersuchungszeitpunkten

Im Rahmen dieser Visite wird die Neurostimulation erstmals aktiviert, und die akuten Stimulationseffekte sowie Nebenwirkungen aller Elektroden werden strukturiert getestet („monopolare Testung“). In der THS-Gruppe programmiert ein erfahrener Prüfarzt eine wirksame Stimulation nach dem Prinzip der „best clinical practice“ und einem vordefinierten Algorithmus ein. Die Stimulationsfrequenz wird auf 130 Hz, die Pulsdauer auf 90 μ s festgelegt. In der BoNT-Gruppe wird die Stimulationsamplitude entsprechend auf 0V gesetzt. Diese Patienten erhalten eine BoNT-Injektion durch einen erfahrenen Arzt. Die Wahl des verwendeten Neurotoxins (Onabotulinumtoxin A: BOTOX, Abobotulinumtoxin A: DYSPORT oder Incobotulinumtoxin A: XEOMIN), die Dosierung sowie die Injektionstechnik (Anzahl der Injektionen, Lokalisation, ggf. bildgebende Führung) liegt im Ermessen der behandelnden Person und soll der bestmöglichen klinischen Praxis entsprechen. Auch die THS-Gruppe erhält an diesem Besuch eine Injektion – allerdings nur mit Kochsalzlösung (Placebo). Weder Patient noch behandelnder Arzt wissen, zu welcher Studiengruppe die jeweilige Person gehört – entsprechend handelt es sich um ein doppelblindes Studiendesign. Da sich das THS-Therapie-Setting nicht blind umsetzen lässt, sind in jedem Studienzentrum zwei getrennte Ärzteteams erforderlich: ein verblindetes Team (zuständig für BoNT) und ein nicht verblindetes Team (zuständig für THS).

Vier (± 1) Wochen nach der Randomisierung ist der erste Nachsorgebesuch (FU1) geplant. Dabei werden die klinischen Outcome-Parameter durch den verblindeten Arzt erhoben. Dasselbe Verfahren wird bei FU2 und FU3 wiederholt (nach 12 (± 1) bzw. 16 (± 1) Wochen nach der Randomisierung), wobei jeweils eine zweite verblindete Injektion mit BoNT oder Placebo erfolgt. Beim der Visite FU2 sind in der THS-Gruppe auch Anpassungen der Stimulationsparameter erlaubt, um den Effekt der Neurostimulation weiter zu optimieren.

Die verblindete Studienphase endet mit FU4. Die Visite findet 24 (± 1) Wochen nach der Randomisierung statt. Ab diesem Zeitpunkt wird auch in der BoNT-Gruppe die Neurostimulation aktiviert, und es beginnt die offene Studienphase. Ab hier erfolgt die Behandlung ohne Einschränkungen hinsichtlich der THS-Programmierung oder der BoNT-Injektionen – sie soll sich jedoch weiterhin grundsätzlich an der bestmöglichen klinischen Praxis orientieren.

Beim letzten Nachsorgetermin (FU5) – 24 (± 1) Wochen nach FU4 – endet die Studie. Dabei ist eine abschließende ausführliche klinische Untersuchung vorgesehen.

Zielparameter (Outcome Measures)

Tabelle 2 zeigt einen vollständigen Überblick über die primären und sekundären Endpunkte der Studie.

Tabelle 2: Übersicht Studienendpunkte

| | |
|----------------------------|--|
| Primärer Endpunkt | Unterschied in der TWSTRS total Skala zwischen Baseline und Nachuntersuchung 6 Monate nach stereotaktischer Operation mit Implantation von THS-Elektroden in den GPi und Schrittmacherimplantation unter optimaler Therapie |
| Sekundäre Endpunkte | <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) zwischen Baseline und Nachuntersuchung 6 Monate nach der Operation unter optimaler Therapie • Veränderung in der TWSTRS motor Skala • Veränderung in der TSUI Skala • Veränderung im SF-36 • Häufigkeit und Schwere spontan berichteter, unerwünschter Effekte unter BoNT A Injektion+Sham-Stimulation oder THS+Sham-Injektion |

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Differenz im TWSTRS-Gesamtscore sechs Monate nach der Implantation.

Um einen fairen Vergleich beider Therapieformen mit ihrer zeitlich variierenden Wirksamkeit zu ermöglichen, wurde besonderer Wert auf die zeitliche Planung der Studienbesuche gelegt: Der Baseline-Besuch erfolgt 6 Wochen nach der Operation, um den chirurgischen Setz-Effekt nach der Elektrodenimplantation zu minimieren. Die Wirksamkeit der motorischen Symptombehandlung wird zusätzlich bei FU1 und FU3 beurteilt (jeweils 4 Wochen nach der BoNT-Injektion), also zum Zeitpunkt der maximalen BoNT-Wirkung.

Als sekundäre Zielp Parameter sind Veränderungen des TWSTRS-Motorscores, des TSUI-Scores, der CDQ-24 sowie der SF-36 definiert. Zudem werden die Häufigkeit und Schwere von spontan berichteten Nebenwirkungen (AE) in beiden Behandlungsarmen im Kontext des Safety-Assessments dokumentiert.

Zusätzlich soll die Differenz im TWSTRS-Gesamtscore zwischen den Patienten der DBS-Gruppe bei FU4 und der BoNT-Gruppe bei FU5. Zu beiden Zeitpunkten wurden die Patienten jeweils seit sechs Monaten mit aktiver Neurostimulation behandelt. Hier soll die Hypothese überprüft werden, dass der therapeutische Effekt einer effektiven DBS unabhängig von der Verblindung gleich ausfällt.

Ein weiterer Hypothesentest betrifft die maximale Wirksamkeit der THS: Es wird untersucht, ob der größte Therapieeffekt sechs Monate nach Aktivierung erreicht wird. Dazu werden Veränderungen im TWSTRS-Score in der DBS-Gruppe nach 6 und 12 Monaten quantifiziert.

Die motorische Symptomschwere wird vorrangig mittels standardisierter und etablierter Skalen bewertet: TWSTRS-Motor und TSUI-Skala (dieser enthält zusätzlich ein Tremor-Item, das in TWSTRS fehlt). Dystoner Kopftremor wird zudem mit der Bain Tremor Rating Scale erfasst. Die Schwere der Dystonie wird außerdem durch Patienten und Arzt auf einer numerischen Ratingskala (1–10) im Rahmen der Global Clinical Impression (GCI) beurteilt.

Fragen zu Schmerz und Einschränkungen sind Teil des TWSTRS-Gesamtscores. Zur Erfassung der dystoniespezifischen Lebensqualität bei zervikaler Dystonie kommt der Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) zum Einsatz. Zudem füllen die Teilnehmer zwei etablierte Fragebögen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus: SF-36 (Short Form 36) und EQ-5D (Euroqol). Zur Ausschlussdiagnostik kognitiver Defizite wird die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) verwendet. Depressive Symptome werden mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) erhoben. Für weitere psychiatrische Komorbiditäten erfolgt ein Screening mittels der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Alle Skalen und Fragebögen liegen in deutscher Sprache vor und werden in dieser Version verwendet.

Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme durch stratifizierte Blockrandomisierung. Die Durchführung erfolgt zentral über ein GCP-konformes EDC-System. Als einziger Stratifizierungsfaktor dient der kategorisierte TWSTRS-Gesamtscore zu Studienbeginn, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Symptomschwere in beiden Gruppen zu gewährleisten.

Qualitätsmanagement

Um vergleichbare und höchste Behandlungsstandards an allen Studienzentren sicherzustellen, wurden nur THS-Zentren mit mehr als 25 Operationen pro Jahr rekrutiert. Alle teilnehmenden Zentren sind Universitätskliniken in Deutschland mit langjähriger Erfahrung in der THS sowie einer BoNT-Ambulanz, geleitet von einem erfahrenen Neurologen mit besonderer Expertise in der BoNT-Therapie. Zudem erfolgt ein kontrolliertes Schulungsprogramm zur Bewertung der TWSTRS Skala, um die Interrater-Reliabilität zu erhöhen. Zur Reduktion potenzieller Verzerrungen

durch wechselnde oder unterschiedliche Untersucher ist eine standardisierte Videoaufzeichnung bei RAN, FU4 und FU5 vorgesehen. Dies ermöglicht eine zentrale Auswertung der Symptomschwere.

Verblindung

An jedem Zentrum arbeiten zwei voneinander unabhängige Ärzteteams, um eine verblindete Durchführung der Studie zu gewährleisten:

- Die Rekonstitution von BoNT muss durch ein nicht verblindetes Teammitglied erfolgen. Die Injektionen (BoNT oder Placebo) werden in neutralen Spritzen verabreicht – da beide Lösungen weder Farbe noch Geruch aufweisen, sind sie äußerlich nicht unterscheidbar.
- Die DBS-Einstellungen erfolgen mit einer Stromstärke von 0,5V unterhalb der Schwelle für mögliche Nebenwirkungen, wie sie vorab im monopolareren Review-Verfahren getestet wurde. So wird sichergestellt, dass Patienten die Aktivierung des DBS-Systems nicht bemerken können.

Statistik

Die Fallzahlberechnung basiert auf dem primären Endpunkt: Veränderung des TWSTRS-Gesamtscores zwischen Baseline und FU4. Die primäre statistische Analyse ist ein Mittelwertvergleich beider Behandlungsgruppen mittels unabhängigem Zwei-Stichproben-T-Test. Zur Berechnung wurde auf Daten früherer Studien zurückgegriffen: Eine GPI-THS-Studie zeigte eine mittlere Reduktion von $-23,1$ ($\pm 15,2$ SD) im TWSTRS-Gesamtscore. Der maximale Effekt der BoNT-Therapie beträgt im Mittel $-11,0$ ($\pm 11,7$ SD). Dies ergibt eine standardisierte Differenz von $0,90$. Daraus ergibt sich ein Stichprobenumfang von $2 \times 28 = 56$ Patienten, um mit 90% Power und einem Signifikanzniveau von $0,05$ einen signifikanten Unterschied festzustellen. Mit einem geschätzten Dropout von 15% sollen $2 \times 33 = 66$ Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wird angenommen, dass 20% der Patienten die Einwilligung zur OP verweigern und weitere 20% die Einschlusskriterien nach BoNT-Testinjektion nicht erfüllen. Somit müssen insgesamt $2 \times 52 = 104$ Patienten gescreent werden. Für Zielgrößen mit normalverteilten Daten kommen der zweiseitige Student's T-Test oder gepaarte T-Tests zum Einsatz. Für nicht normalverteilte Variablen werden nichtparametrische Tests wie der Mann-Whitney-Test, der Wilcoxon-Test oder der Friedman-Test verwendet. Ein Ergebnis gilt als signifikant bei $p < 0,05$.

Die primäre Analyse der Endpunkte (TWSTRS, TSUI, SF-36) erfolgt nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip. Zwei Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt:

1. Alle randomisierten Patienten mit Imputation fehlender Werte nach 6 Monaten (entsprechend dem plausiblen Missing-Data-Mechanismus).
2. Per-Protokoll-Analyse (PP) nur mit Patienten ohne wesentliche Protokollverletzungen.

Zur Abschätzung des mittleren Unterschieds im TWSTRS-Gesamtscore (unter Kontrolle des Ausgangswerts) wird ein ANCOVA-Modell verwendet (Zielgröße: Veränderung des TWSTRS von Baseline bis 6 Monate; Faktor: Behandlungsgruppe; Kovariate: Baseline-Score). Für sekundäre

Tabelle 4: Tatsächlicher Zeitlicher Ablauf der erreichten Meilensteine

| | |
|---------------------------------------|---------------------|
| Protokollfinalisierung | 09/2016 |
| Freigabe BOB | 11/2016 |
| Freigabe EK | 02/2017 |
| Initiierung der Studienzentren | 04/2017 bis 10/2020 |
| Rekrutierung | 04/2017 bis 03/2024 |
| First-Patient-In | 07/2017 |
| Last-Patient-Out | 08/2024 |
| Abmeldung der Studie | 01/2025 |
| Datenmonitoring/Queries | bis 06/2025 |
| Datenbankabschluss | 07/2025 |
| Datenauswertung | seit 07/2025 |
| Abschlussbericht BMBF | 08/2025 |
| Manuskripterstellung | ab 09/2025 |

Eine wesentliche Verzögerung ergab sich bereits in der initialen Planungsphase des Projektes, nachdem die zuständige Bundesoberbehörde zu der Einschätzung kamen, dass die Studie nach dem Arzneimittelgesetz durchzuführen ist und nicht wie ursprünglich von uns angenommen nach dem Medizinproduktegesetz. Dadurch kam es zu einem erheblichen Mehraufwand bei den entsprechenden Einreichungen sowohl beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM) als auch bei den jeweiligen Ethikkommissionen (EK), welcher so nicht kalkuliert war. Aufgrund dieses Zeitverzuges kam es dann an wenigen Zentren auch noch zu Personalwechseln der Prüfer, weswegen sich die Bewilligungen durch die jeweiligen EKs zusätzlich verzögerten. Folglich wurde das koordinierende Studienzentrum in Würzburg erst im April 2017 bereits mit einer Verspätung von fast einem Jahr initiiert. Des Weiteren verzögerte sich die Initiierung weiterer Studienzentren aufgrund häufig komplizierter Verhandlungen mit den jeweiligen Rechtsabteilungen an den einzelnen Studienzentren, bei denen es offensichtlich unterschiedliche Rechtsauffassungen bezüglich des Kooperationsvertrags gab, teilweise bis Ende des Jahres 2018. Die Rekrutierungsphase konnte daher an einzelnen Studienzentren damit erst fast zwei Jahre später als ursprünglich geplant beginnen. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte im Studienzentrum Würzburg im Juli 2017. Nach der schleppenden Anfangsphase stellte sich dann in den Jahren 2019 und 2020 zunächst eine zufriedenstellende Rekrutierung ein, welche allerdings zugegebenermaßen auch unter den ursprünglich angenommenen Erwartungen lag. Die Rekrutierung brach jedoch mit dem ersten Lockdown aufgrund der COVID-19 Pandemie vollständig ein. Teilweise war es an Studienzentren nicht mehr möglich elektive Eingriffe oder Patientenvisiten für Studien durchzuführen. Zudem suchten die Patienten teilweise aufgrund von Angst vor Ansteckung Kliniken nicht mehr auf, sodass auch die Regelversorgung von Patienten mit Dystonie in diesen Zeiten erheblich eingeschränkt war. Leider hat sich die Rekrutierung von den Folgen der Corona Pandemie auch im Verlauf nie mehr vollständig erholt. Trotz wiederholter Verlängerungen der Laufzeit verblieb die StimTox-CD-Studie mit 72 Einschlüssen deutlich unter dem initial geplanten Rekrutierungsziel von 104 Patienten zurück. Die Gründe dafür sind mutmaßlich vielfältig. Ein wesentlicher Punkt mag am Studienprotokoll selbst liegen, es wurden ja explizit Patienten für die Studie gesucht, die ein partielles Therapieansprechen auf die BoNT-Behandlung zeigten. Diesen Patienten fällt es aus nachvollziehbaren

Tabelle 6: Demographische Eigenschaften der randomisierten Patienten

| | GESAMT N = 38 | BoNT N = 18 | THS N = 20 |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| Alter | | | |
| Mittelwert (SD) | 57 (9) | 55 (11) | 57 (6) |
| Min, Max | 23, 72 | 23, 72 | 45, 69 |
| Geschlecht | | | |
| Männlich | 12 (32%) | 5 (28%) | 7 (35%) |
| Weiblich | 26 (68%) | 13 (72%) | 13 (65%) |
| Krankheitsdauer | | | |
| Mittelwert (SD) | 12 (11) | 12 (12) | 11 (9) |
| Min, Max | 2, 50 | 2, 50 | 2, 37 |

Effektivität der THS-Therapie im Vergleich zur BoNT-Behandlung

Primärer Endpunkt

Hinsichtlich des primären Endpunktes konnte die Primärhypothese der Studie nicht bestätigt werden, dass die THS die klinische Symptomatik effektiver kontrolliert als die BoNT-Therapie. Im Vergleich der Werte des TWSTRS total Scores zwischen Baseline und einer Kontroll-Untersuchung 24 Wochen nach OP zeigte zwar eine höhere Punktereduktion in der THS-Gruppe (THS: $5,7 \pm 14,5$ vs. BoNT $1,3 \pm 9,0$)* war aber nach primärer Analyse in einem zweiseitigen T-Test nicht statistisch signifikant ($p=0,297$). Abbildung 2 zeigt sich die Dynamik der TWSTRS total Score Ergebnisse von Erstuntersuchung zum 6-Monats-Follow-Up.

* δ = Wert Erstuntersuchung – Wert nach 6 Monaten, d.h. $\delta > 0$: Verbesserung, $\delta < 0$: Verschlechterung, gilt für alle folgenden

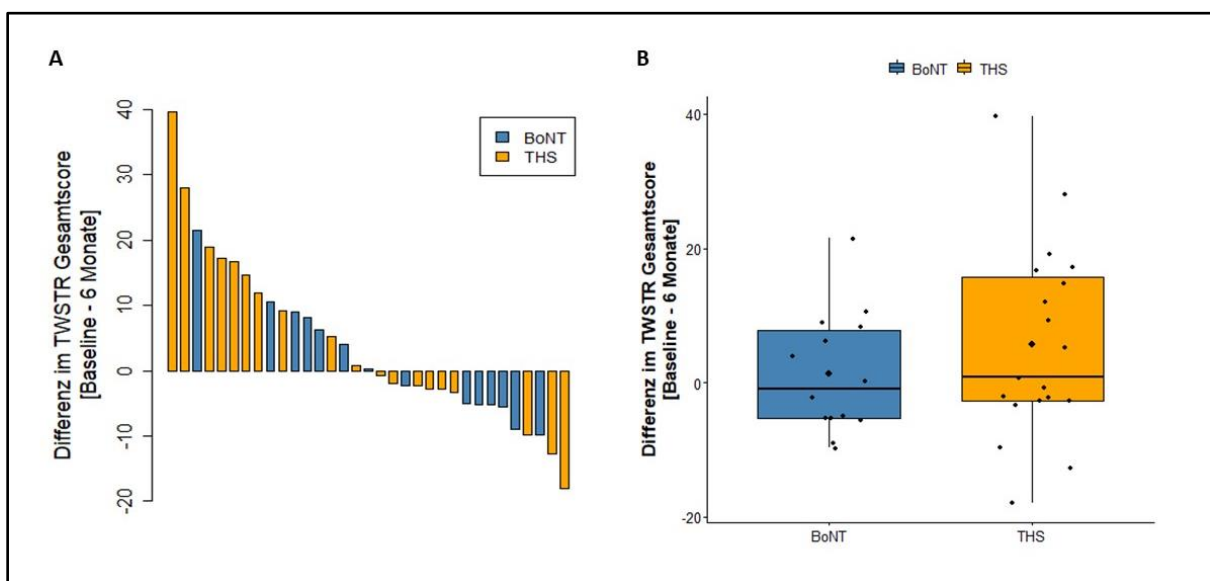


Abbildung 2: Veränderung im TWSTR total Score (δ = Wert Erstuntersuchung – Wert nach 6 Monaten, d.h. $\delta > 0$: Verbesserung, $\delta < 0$: Verschlechterung)

Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen in den motorischen Dystonie-Skalen TWSTRS motor Skala und TSUI-Score definiert, sowie zwei Skalen zur Messung der Lebensqualität: den allgemeinen SF-36 und die Dystonie-spezifische CDQ-24 Skala. Einen Überblick über die Werte der Scores bei Baseline und nach 6 Monaten zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Übersicht klinische Scores der primären und sekundären Endpunkte

| Scores | Gesamt N = 38* | BoNT N = 18* | THS N = 20* |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| TWSTR Total Baseline | 44 (11) | 44 (13) | 44 (10) |
| TWSTR Total nach 6 Monaten | 40 (18) | 42 (18) | 39 (18) |
| TWSTR Motor Baseline | 19,4 (4,2) | 19,3 (3,9) | 19,4 (4,6) |
| TWSTR Motor nach 6 Monaten | 17 (7) | 19 (5) | 15 (7) |
| TSUI Baseline | 9,9 (3,6) | 9,9 (4,2) | 9,9 (3,2) |
| TSUI nach 6 Monaten | 9,4 (4,2) | 10,9 (3,3) | 8,3 (4,5) |
| CDQ-24 Total Baseline | 65 (21) | 62 (22) | 67 (19) |
| CDQ-24 Total nach 6 Monaten | 64 (19) | 63 (20) | 64 (19) |
| SF-36 Physical Functioning Baseline | 59 (27) | 56 (31) | 62 (24) |
| SF-36 Physical Functioning nach 6 Monaten | 58 (31) | 61 (34) | 55 (29) |
| SF-36 Role Limitations (physical) Baseline | 32 (38) | 32 (40) | 32 (38) |
| SF-36 Role Limitations (physical) nach 6 Monaten | 28 (38) | 34 (42) | 24 (35) |
| SF-36 Role Limitations (emotional) Baseline | 55 (47) | 65 (45) | 47 (48) |
| SF-36 Role Limitations (emotional) nach 6 Monaten | 42 (44) | 40 (47) | 44 (42) |
| SF-36 Energy/Fatigue Baseline | 43 (23) | 48 (26) | 38 (19) |
| SF-36 Energy/Fatigue nach 6 Monaten | 47 (24) | 46 (25) | 47 (24) |
| SF-36 Emotional well-being Baseline | 60 (21) | 64 (24) | 56 (17) |
| SF-36 Emotional Well-being nach 6 Monaten | 58 (21) | 61(25) | 56 (19) |
| SF-36 Social Functioning Baseline | 57 (28) | 56 (30) | 58 (27) |
| SF-36 Social Functioning nach 6 Monaten | 56 (31) | 26 (35) | 56 (29) |
| SF-36 Pain Baseline | 48 (28) | 48 (32) | 49 (23) |
| SF-36 Pain nach 6 Monaten | 40 (29) | 43 (32) | 38 (26) |
| SF-36 General Health Baseline | 52 (18) | 50 (22) | 54 (13) |
| SF-36 General Health nach 6 Monaten | 48 (20) | 42 (21) | 53 (19) |
| Unbekannt | 5 | 4 | 1 |

*Mittelwert (SD)

Im TWSTRS motor Score zeigte sich eine statistisch signifikant bessere Symptomreduktion gemessen in einer höheren Punktereduktion der THS-Gruppe im Vergleich zur BoNT-Gruppe (THS: $4,4 \pm 5,8$ vs. BoNT: $0,57 \pm 3,5$, $p=0,026$, siehe auch Abbildung 3).

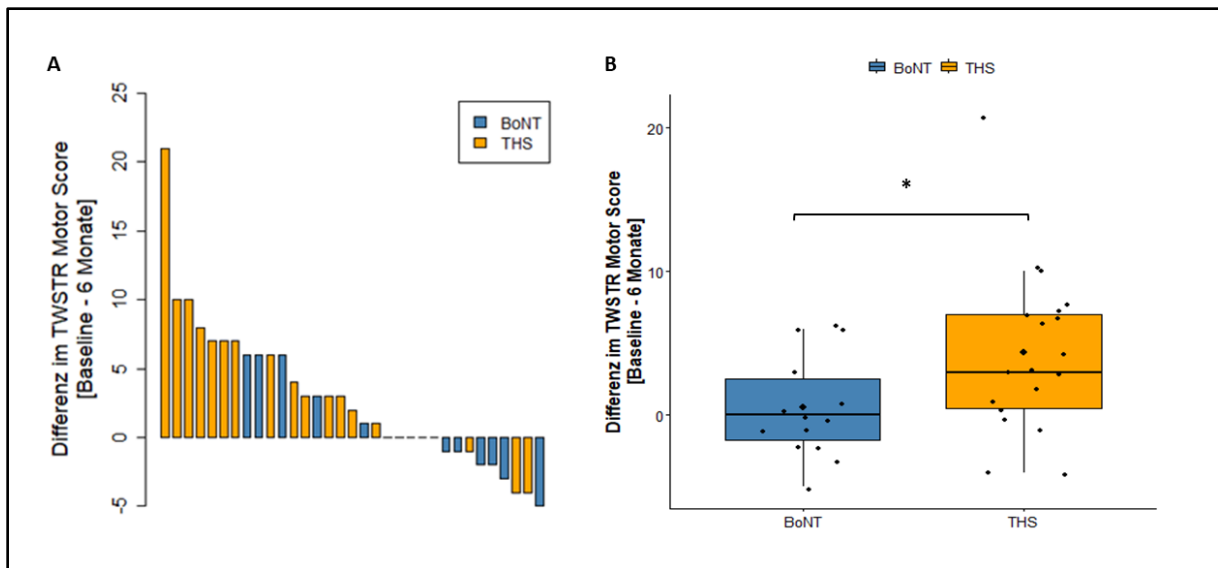


Abbildung 3: Veränderung im TWSTR motor Score (δ = Wert Erstuntersuchung – Wert nach 6 Monaten, d.h. $\delta > 0$: Verbesserung, $\delta < 0$: Verschlechterung)

Im TSUI Score wurde das statistische Signifikanz-Niveau knapp verpasst, auch hier zeigte sich eine tendenziell bessere Symptomkontrolle bei der THS-Gruppe (THS: $1,7 \pm 4,4$ vs. BoNT: $-1,3 \pm 4,1$, $p=0,054$).

Keine statistische Auffälligkeit ergab sich dagegen hinsichtlich des CDQ-24 Scores, hier bestanden keine Gruppenunterschiede bezüglich der Neurostimulations- und der Injektionsgruppe (THS: $4,3 \pm 17,5$ vs. BoNT $-1,8 \pm 10,3$, $p=0,220$).

Beim SF-36 zeigte sich nur in der Subdomäne (*Energy/Fatigue*) eine knapp signifikante Veränderung, wobei sich hier allerdings die BoNT-Therapie überlegen zeigte (THS: $-11,1 \pm 20,7$ vs. BoNT $0,48 \pm 11,2$, $p=0,047$). Alle anderen Subdomänen zeigten keine Unterschiede in den Behandlungsgruppen (*Physical Functioning*: THS: $5,2 \pm 28,5$ vs. BoNT $-2,9 \pm 7,3$, $p=0,253$; *Role limitations due to physical health*: THS: $4,4 \pm 38,7$ vs. BoNT $-3,6 \pm 25,7$, $p=0,484$; *Role limitations due to emotional problems*: THS: $0,00 \pm 52,1$ vs. BoNT $21,4 \pm 36,1$, $p=0,173$; *Emotional well-being*: THS: $-1,2 \pm 21,2$ vs. BoNT $-0,2 \pm 11,0$, $p=0,870$; *Social Functioning*: THS: $0,66 \pm 38,1$ vs. BoNT $-0,89 \pm 22,7$, $p=0,885$; *Pain*: THS: $8,4 \pm 29,4$ vs. BoNT $2,7 \pm 11,4$, $p=0,445$; *General health*: THS: $-0,53 \pm 19,1$ vs. BoNT $7,1 \pm 11,9$, $p=0,166$).

Sicherheitsaspekte

Die Tabelle 8 und 9 zeigt einen Überblick über alle im Rahmen der Studie gemeldeten unerwünschten Nebenwirkungen (AE: *adverse events*). Als schwerwiegend (SAE: *severe adverse events*) wurden dabei von den Prüfern und der Studienleitung insgesamt neun Ereignisse eingeschätzt (siehe Tabelle 7). Davon wurden wiederum sechs Ereignisse in kausalem Zusammenhang mit der THS-Therapie stehend gewertet und ein SAE im Kontext der BoNT-Therapie. Zwei Ereignisse schienen keinen primären Zusammenhang mit den Prozeduren im Rahmen der Studie zu haben. Alle SAEs blieben nach Ergreifen entsprechender Maßnahmen für die Patienten ohne bleibende Schäden. Allerdings musste bei einem

Patienten der Impulsgeber des Schrittmachers und bei einem anderen Teilnehmer das komplette THS-System explantiert werden. Nur drei der genannten Ereignisse traten nach der Randomisierung auf.

Des Weiteren wurden 33 AEs gemeldet. Hiervon wurden zehn Ereignisse als mittelgradig und die restlichen als leichtgradig gewertet (siehe Tabelle 8). Zehn Events wurden kausal im Rahmen der Stimulations-Behandlung oder THS-System-assoziiert gewertet, fünf AEs wurden im Zusammenhang mit der Neurotoxin-Therapie gesehen. Die restlichen AEs wurden von den Prüfern als nicht sicher in Zusammenhang mit den Studienprozeduren stehend bewertet. Eine statische Evaluation der AEs war bis zum Berichtzeitpunkt nicht abschließend möglich. Im Vergleich zu veröffentlichten Vor-Studien scheinen sowohl Entität, Umfang und Häufigkeit der berichteten Events im Rahmen der Vorstudien und somit im Bereich des erwartbaren zu liegen.

Tabelle 8: Severe adverse events

| Beschreibung | Grund für SAE-Bewertung | Therapie-Maßnahmen | Outcome | Wahrscheinliche Assoziation mit Studienprozeduren |
|--|-------------------------|--|-------------------|---|
| IPG-Dislokation * | Stationäre Aufnahme | Operative Refixation | wiederhergestellt | System |
| IPG-Infektion/ Wundheilungsstörung | Stationäre Aufnahme | Explantation IPG, Wundrevision, i.V. Antibiose | wiederhergestellt | System |
| Elektrodendislokation | Stationäre Aufnahme | Optimierung der Stimulation | wiederhergestellt | System |
| Sequenzielle Elektrodeninfektion bds.** | Stationäre Aufnahme | Sequenzielle Explantation des gesamten Systems | wiederhergestellt | System |
| Elektrodenödem | Stationäre Aufnahme | Steroid-Therapie | wiederhergestellt | System |
| Unzureichende Wirkung der Stimulation * | Stationäre Aufnahme | Optimierung der Stimulation | wiederhergestellt | Stimulation |
| Dysphagie | Stationäre Aufnahme | Endoskopische Entfernung von Speiseresten | wiederhergestellt | BoNT |
| TBVT * | Stationäre Aufnahme | Orale Antikoagulation | wiederhergestellt | |
| Cervikaler Bandscheibenvorfall | Stationäre Aufnahme | Konservative Therapie | unbekannt | |

*nach Randomisierung aufgetreten, **ursprünglich als 2 Ereignisse (gemeldet für linke/rechte Seite separat)

Tabelle 9: Adverse events

| AE-Beschreibung | Schweregrad | Wahrscheinliche Assoziation mit Studienprozeduren |
|--|--------------------|--|
| Kabelbruch | mittel | System |
| Narbenbildung am Kabel | mittel | System |
| Schwellung IPG | leicht | Sytem |
| Simulations-induzierte Bradykinese | leicht | Stimulation |
| Kapselantwort | leicht | Stimulation |
| Kapselantwort | leicht | Stimulation |
| Prodystoner Effekt der Stimulation | leicht | Stimulation |
| Dysarthrie | leicht | Stimulation |
| Prodystoner Effekt der Stimulation | mittel | Stimulation |
| Prodystoner Effekt der Stimulation | mittel | Stimulation |
| Dysphagie | leicht | BoNT |
| Dysphagie | leicht | BoNT |
| Dysphagie | leicht | BoNT |
| Dysphagie | leicht | BoNT |
| Kopfhalteschwäche | leicht | BoNT |
| L4-Syndrom | leicht | |
| Klinische Verschlechterung nach OP | leicht | |
| Treppensturz mit Hämatom | leicht | |
| Brillenhämatom | leicht | |
| Schulterschmerzen | leicht | |
| Orthostatische Dysregulation | leicht | |
| Einschlafstörung | leicht | |
| Inzidentelle cerebrale Raumforderung | mittel | |
| Veränderung des Schriftbildes | leicht | |
| Rückenschmerzen im BWS-Bereich | leicht | |
| Verschlechterung der Dystonie | leicht | |
| Kopfschmerzen | mittel | |
| Kopfschmerzen | leicht | |
| Nackenschmerzen | mittel | |
| Verschlechterung Gang, Sprache, Dystonie | mittel | |
| Schmerzen cervikal | mittel | |
| Verschlechterung der Dystonie | mittel | |
| Depression | mittel | |

Diskussion, Zusammenfassung und Ausblick

Die vorgelegte Studie zielte darauf ab in einem aufwändigen randomisiert, kontrolliert und doppelblinden Studiensetting mit einem sogenannten *double-dummy-design* die Wirksamkeit und Sicherheit der GPI-THS bei der Indikation *Patienten mit zervikaler Dystonie und partieller Responsivität auf BoNT-Therapie* im Vergleich zur Standardtherapie BoNT zu untersuchen. Die Hypothese war dabei, dass die THS der aktuellen primären Leitlinienempfehlung (BoNT) bezüglich der Effektivität der Symptomkontrolle überlegen ist (primärer Endpunkt) und sich ebenfalls wirksamer bezüglich einer Verbesserung der

Lebensqualität der Patienten erweist (sekundärer Endpunkt). Zudem sollte ein Sicherheitsnachweis der Therapie für die Patienten in dieser Indikation erbracht werden.

Trotz aller beschriebenen Schwierigkeiten war es möglich diese komplexe, multizentrische Studie durchzuführen und zu einem Abschluss zu bringen. Selbstverständlich muss dabei eingeräumt werden, dass die Studiendauer den ursprünglich geplanten Zeitraum erheblich überschritten hat und das Rekrutierungsziel deutlich unter den Erwartungen und definierten Zielen zurückblieb. Die Gründe hierfür lagen, wie bereits ausführlich dargestellt, zum einen schlicht im administrativen Sektor (Genehmigung durch BOB, Vertragsverhandlungen, etc.) und zum anderen im Bereich „höherer Gewalt“ (Corona-Pandemie). Die niedrige Zahl an Einschlüssen muss partiell zudem wohl auch im Rahmen der Vorgaben des Studienprotokolls selbst gewertet werden. So waren hier ja explizit Patienten adressiert, die noch ein Rest-Ansprechen auf die BoNT-Therapie hatten. Dieser Patientengruppe fällt es nachvollziehbarerweise schwerer sich für die Therapie-Alternative der THS zu entscheiden, als Patienten, die gar kein Ansprechen auf die Injektionstherapie mehr haben. Diese Erfahrung haben die Untersucher in vielen Gesprächen im Rahmen des Pre-Screenings für die Studie gemacht. Weiterhin war es dann im zweiten Schritt schwierig, Patienten auch von der Teilnahme an der Studie mit doppelblindem Vergleich zu überzeugen, wenn sie sich einmal für eine THS entschieden haben, da ja das Risiko bestand, weitere sechs Monate auf die gewünschte Behandlung verzichten zu müssen bzw. nicht zu wissen, welche Therapie zur Anwendung kommt.

Leider konnte die Haupthypothese der Studie nicht bestätigt werden: der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Statistisch zeigte sich bei Vergleich der TWSTRS total Scores von Baseline zum 6-Monats-Follow-Up kein signifikanter Unterschied zwischen der BoNT- und der THS-Gruppe, damit bestätigte sich die Annahme nicht, dass durch die Neurostimulation eine stärkere Reduktion der kombinierten Skalenbewertungen des motorischen Schweregrades der Dystonie, der Schmerzen und der Funktionseinschränkungen im Alltag bewirkt.

Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich ein etwas anderes Bild. Hier konnte eine statistisch signifikant bessere Symptomkontrolle für die Neurostimulationsgruppe im TWSTRS motor Score sowie ein tendenzieller Effekt im TSUI Score belegt werden, was eine Reduktion motorischer Symptome von Baseline bis zur Kontroll-Untersuchung nach 24 Wochen betrifft. Dieser Effekt erklärt sich vermutlich teilweise aus der stabilen Wirkung der THS im Vergleich zum graduell nachlassenden Effekt von BoNT durch Reinnervation im 12wöchigen Zeitraum nach Injektion. Aufschluss wird hier im Verlauf die Auswertung der Daten von den Follow-Up-Visiten 1 und 3 ergeben, da hier die klinische Symptomatik vier Wochen nach BoNT-Applikation also zum mutmaßlichen Wirkmaximum der Injektions-Therapie untersucht wurde. Die Lebensqualität-Skalen (SF-36 und CDQ24) zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit Ausnahme einer statistisch knapp signifikanten Überlegenheit der BoNT-Behandlung beim Sub-Item *Energy/Fatigue*.

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass in diesem Studien-Setting (Double-Dummy-Design und relativ kurzer Nachbeobachtungszeitraum) nur für die motorische Symptomkontrolle eine Überlegenheit der THS-Therapie nachweisbar war.

Auffällig in den Daten war, dass es neben einigen Super-Respondern, bei denen sich der TWSTRS total Score um mehr als 15 Punkte verbessert hat, auch Patienten gab, die eine Verschlechterung der dystonen Beschwerden erfuhren (Verschlechterung um mehr als 10 Punkte). In beiden dieser Gruppen waren häufiger Patienten mit THS vertreten. Im AE-Reporting wurde konkordant eine Verschlechterung dystoner Symptome und auch das Auftreten bradykinetischer Symptome beschrieben. Prodystone Effekt der Stimulation sind möglich und bekannt und lassen sich im Verlauf der Zeit häufig durch optimierte Stimulationsparameter gut kontrollieren. Hierfür standen im Rahmen des verblindeten Studienprotokolls aber nur begrenzte Optionen zur Verfügung, um Standardisierung und Verblindung aufrecht erhalten zu können. Die Analyse dieser Patienten am Ende der offenen Behandlungsphase war zum Zeitpunkt dieses Berichtes noch ausstehend. Hier muss aktuell offenbleiben, ob diese Patienten am Ende der Studie eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erfahren haben.

Möglicherweise mag die geringe Patientenzahl verantwortlich dafür sein, dass keine statistisch signifikanteren Effekte erreicht werden konnten, die eine Überlegenheit der THS-Therapie belegen konnten. Allerdings zeigte sich damit immerhin eine Gleichwertigkeit der beiden Behandlungsoptionen, was erstmals mit einer Grad 1 Evidenz im Sinne einer Placebo-kontrollierten, verblindeten Studie im Double-Dummy-Design nachgewiesen werden konnte. Der Wirksamkeits-Nachweis für CD-Patienten der THS mit partieller Therapie-Response auf BoNT konnte somit erbracht werden, so dass aus Sicht der Autoren eine Reevaluation der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen, die eine THS nur bei vollständigen Therapie-Versagern vorsieht, zu diskutieren ist. Bei entsprechender Patientenpräferenz könnte damit eine THS auch früher im Behandlungsverlauf und nicht erst bei Therapie-Refraktion als gleichwertige Behandlungsoption erwogen werden.

Zum Sicherheitsprofil ist hier anzumerken, dass die THS potenziell schwerwiegendere Nebenwirkungen aufweisen kann, worüber Patienten natürlich aufgeklärt werden müssen. In unserer Studie waren alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfreulicherweise ohne bleibende Folgen für die Patienten verblieben. Allerdings gab es mehr SAEs, die im Kontext der THS-Therapie zu werten waren und den bekannten operativen oder geräteassoziierten Komplikationen entsprachen.

Weitere Analysen der Daten sind zeitnah geplant, konnten jedoch aufgrund der kurzen Frist zwischen dem Abschluss der Datenbank und der Berichtabgabe in diesem Rahmen nicht mehr präsentiert werden. Dabei stehen vor allem noch die Bewertung der Symptomentwicklung in der offenen Behandlungsphase und das Outcome der Patienten 12 Monate nach Randomisierung an. Zudem wird die motorische Wirksamkeit noch wie oben beschrieben zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert. Aber auch die Analyse weiterer Skalen wie das Tremor-Rating nach Bain oder der CGI werden noch Hinweise liefern, welche Subgruppen von der THS-Intervention besonders profitiert haben.

Binnen weniger Monate avisieren wir eine entsprechende Veröffentlichung der Studienergebnisse in einem internationalen und hochkarätigen Fachjournal mit allen relevanten Analysen aus erhobenen Daten.