

### Mehr Zeit ohne Krankheitsaktivität

Aus den aktuellen Daten wurde die NEDA (No evidence of disease activity) berechnet. Darunter versteht man die Zeitspanne, während der unter der Medikation keine Anzeichen von Krankheitsaktivität (Schub, Zuwachs/Vergrößerung von kernspintomographisch sichtbaren Läsionen, Behinderungsprogression) sichtbar werden. Im Zeitraum der Behandlung blieben 22% der Patienten unter Daclizumab HYP ohne Krankheitsaktivität, unter Interferon beta-1a waren es nur 13%.

### Mehr unerwünschte Ereignisse

Allerdings wurde die stärkere Wirksamkeit von Daclizumab HYP mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen erkaufte. In beiden Gruppen litten 91% der

Patienten unter diversen unerwünschten Wirkungen. 15% der Patienten unter Daclizumab und 10% der Patienten unter Interferon beta-1a hatten schwerwiegende Nebenwirkungen. Als Folge waren nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche unter der Therapie mit Daclizumab häufiger (14%) als unter Interferon beta-1a (9%).

Infektionen (Atemwege, Harnwege, Herpes zoster) waren unter Daclizumab häufiger als unter Interferon beta-1a (65% vs. 57%). Schwere Infektionen waren mit 4% unter Daclizumab doppelt so häufig wie unter IFN-β 1a mit 2%.

Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Hautreaktionen wie Ausschlag oder Ekzeme (37% vs. 19%); diese können auch schwerwiegend sein (2%

vs. <1%). Unter Daclizumab kommt es zudem häufiger zu Anstiegen der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT]) auf mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts (6% vs. 3%). Bisher traten keine opportunistischen Infektionen wie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) oder eine infektiöse Enzephalitis auf.

### Quelle

Kappos L, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015;373:1418–28.

Dr. Bettina Hellwig,  
Konstanz

## Multiple Sklerose

### CD-20-Antikörper Ocrelizumab wirkt bei RRMS und PPMS

Die Therapie der multiplen Sklerose (MS) zielt darauf ab, die Krankheitsaktivität und damit das Fortschreiten der Behinderung zu kontrollieren. Aktuelle Ergebnisse des umfassenden ORCHESTRA-Studienprogramms zeigen nun, dass Patienten mit schubförmiger (RRMS) und primär progredienter MS (PPMS) in mehrfacher Hinsicht von einer gegen die B-Zelle gerichteten Strategie mit dem neuen humanisierten monoklonalen Antikörper Ocrelizumab profitieren. Über die Ergebnisse wurde bei einer von Roche Pharma veranstalteten Pressekonferenz berichtet.

Die Pathogenese der MS ist zwar nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Es besteht allerdings kein Zweifel mehr daran, dass CD-20-positive B-Zellen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie dieser Autoimmunerkrankung spielen. Die rasche, zielgerichtete Depletion CD-20-positiver B-Zellen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Ocrelizumab zeichnet sich als ein wirksamer therapeutischer Ansatz bei der MS ab und ermöglicht immunmodulatorische Effekte, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, die B-Zell-Rekonstitution und das immune Langzeitgedächtnis jedoch erhalten.

### Ocrelizumab bei RRMS ...

In den parallel durchgeführten doppelblinden Double-Dummy-Studien OPERA I und OPERA II wurde Ocrelizumab (600 mg i.v. Infusion alle sechs Monate) bei 1656 Patienten mit RRMS im Vergleich zu Interferon beta-1a (IFN-β 1a) (s.c. Injektion 3-mal wöchentlich) auf seine Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit hin geprüft [1]. Dabei reduzierte Ocrelizumab die jährliche Schubrate gegenüber IFN-β 1a in OPERA I und OPERA II jeweils statistisch signifikant um 46% bzw. 47% (p<0,0001). Auch verringerte es versus IFN-β 1a signifikant das Risiko des Fort-

schreitens der Behinderungsprogression, und zwar in OPERA I um 43% (12 Wochen: p=0,0139; 24 Wochen: p=0,0278) und in OPERA II um 37% (12 Wochen: p=0,0169; 24 Wochen: p=0,0370). Zudem wurde die Zahl der Gadolinium-anreichernden (Gd<sup>+</sup>) T1-Läsionen jeweils signifikant (p<0,0001) gegenüber der Standardtherapie um 94% bzw. 95% gesenkt, und der Hirnvolumenverlust war um 23,5% bzw. 23,8% geringer (p<0,0001) (Abb. 1). Signifikant häufiger erreichten Patienten unter dem Anti-CD-20-Antikörper außerdem die NEDA-Kriterien (no evidence of disease activity), das heißt, sie hatten kei-

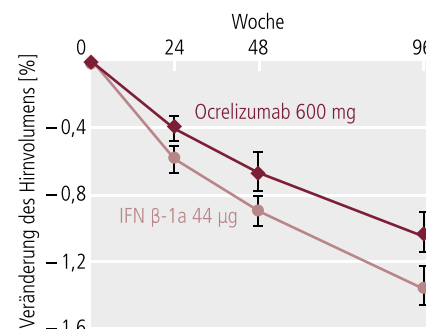


Abb. 1. Veränderung des Hirnvolumens von Baseline bis Woche 96 – ein explorativer Endpunkt unter Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, hier am Beispiel der Studie OPERA II

ne Schübe mehr, zeigten keine Behinderungsprogression, keine neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen und keine neuen Gd<sup>+</sup>-Läsionen. Das war in OPERA I bei 47,9% und in OPERA II bei 47,5% der Ocrelizumab-behandelten Patienten gegenüber 29,2% bzw. 25,1% mit IFN-β 1a (jeweils p<0,0001) der Fall. Das Sicherheitsprofil war über 96 Wochen ähnlich wie das von IFN-β 1a.

#### ... und bei PPMS

Für diese mit 10 bis 15% seltenere und schwerwiegende Form der MS, bei der sich die Symptome kontinuierlich verschlechtern, gibt es bislang keine immunmodulatorische Therapie. Die Ergebnisse der ORATORIO-Studie deuten darauf hin, dass dank Ocrelizumab zukünftig auch Patienten mit PPMS erfolgreich behandelt werden können.

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie hatten 732 Patienten entweder Ocrelizumab 600 mg i. v. oder Placebo erhalten [2]. Der Anti-CD-20-Antikörper reduzierte das Risiko einer Behinderungsprogression, bestätigt über 12 Wochen, um 24% (primärer Endpunkt; p=0,032) und das Risiko einer über 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression um 25% (sekundärer Endpunkt; p=0,0365). Auch bei der Veränderung des „Timed 25-Foot Walk“-Werts, des Gesamtvolumens hyperintensiver T2-Läsionen und des Gesamthirnvolumens schnitt Ocrelizumab signifikant besser ab. Unerwünschte Ereignisse traten in den Behandlungsgruppen unter Placebo und Verum vergleichbar häufig auf. Anfang 2016 wird Roche mit der Einreichung der ORCHESTRA-Studien-daten weltweit die Zulassung für Ocre-

lizumab zur Behandlung von Patienten mit RRMS und PPMS beantragen.

#### Quelle

Univ.-Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster, Prof. Dr. Volker Limmroth, Köln; Pressegespräch „B-focused mit Ocrelizumab – Die ORCHESTRA-Phase-III-Daten zur B-Zell-Therapie bei Multipler Sklerose“, Düsseldorf, 8. Dezember 2015, veranstaltet von Roche Pharma AG.

#### Literatur

1. Hoffmann-La Roche F. ClinicalTrials.gov NCT01247324 und NCT01412333. National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324> und <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412333> (Zugriff am 19.11.2015).
2. Hoffmann-La Roche F. ClinicalTrials.gov NCT01194570. National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570> (Zugriff am 19.11.2015).

Ute Ayazpoor,  
Mainz

## Epilepsie

### Noch wenig Evidenz für den Nutzen von Cannabinoiden

**Präklinische Daten und Ergebnisse kleinerer klinischer Studien sprechen dafür, dass Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol manchen Epilepsie-Patienten helfen können. Hochwertige kontrollierte Studien für dieses Indikationsgebiet fehlen allerdings bislang. In größeren Studien soll derzeit zum Beispiel der Nutzen Cannabidiol-angereicherter Cannabis-Zubereitungen bei einigen schweren Epilepsie-Formen geprüft werden.**

Trotz eines umfangreichen antikonvulsiven Therapiearsenals haben 30% der Epilepsie-Patienten weiterhin Anfälle. Nicht zuletzt deshalb suchen diese Patienten in digitalen sozialen Medien nach Therapiealternativen. Und dort hat die Empfehlung für eine Cannabis-Therapie schon seit einiger Zeit Hochkonjunktur. Den subjektiv positiven Fallberichten steht allerdings eine fehlende studienbasierte Evidenz gegenüber. Die Grundlagenforschung ist schon ein Stück weiter: Mit der Entdeckung des endogenen Cannabinoid-Signal-Systems in den 90er-Jahren begann die Erforschung vor allem von Delta-

9-Tetrahydrocannabinol (THC) sowie Cannabidiol und deren Zielstrukturen im Rahmen von neuronalen Dysfunktionen.

#### Pharmakologie: Cannabinoide dämpfen neuronale Erregbarkeit

Der bekannteste Cannabinoid-Rezeptor des zentralen Nervensystems ist der präsynaptische Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB1R). Studien zeigen, dass das endocannabinoid System durch epileptische Anfälle aktiviert wird und dass die dadurch bedingte Hochregulation von CB1R anfallsreduzierend wirkt. Bei Patienten mit Epilepsie funk-

tioniert dieser Rezeptor bzw. dieser Mechanismus vermutlich nicht optimal. Therapeutisch eingesetzt, ersetzen THC und synthetische CB1R-Agonisten die eingeschränkte Rezeptor-Hochregulation und reduzierten im Tierexperiment Anfallsfrequenz bzw. die Aktivierungsschwelle für Krämpfe.

Auch das nichtpsychoaktive Cannabidiol wirkt in Epilepsiemodellen antikonvulsiv, allerdings nicht über eine CB1R-Modulation, sondern über andere Mechanismen.

#### Evidenzbasierte Medizin: Anfallsreduktion beim Menschen

Die klinische Forschung schließt an diese Untersuchungen sowie auch alte medizinische Überlieferungen an. Erste klinische Berichte, teilweise von vor mehr als hundert Jahren, dokumentieren die antiepileptische Wirksamkeit von Cannabis, insbesondere im pädiatrischen Formenkreis. Ein aktueller Cochrane-Review kommt allerdings zu dem Schluss, dass ein evidenzbasierter Wirksamkeitsbeweis für Cannabinoide in der antiepileptischen Therapie bisher noch aussteht. Auch die American Aca-