

Nebenwirkungen waren Leberschäden, Infektionen, Anämie, Leukopenie (bei Azathioprin) und Müdigkeit. Je ein Todesfall trat ein in der Tocilizumab- und der Azathioprin-Gruppe auf.

Kommentar

Die vorliegende offene Studie aus China ist die erste Studie, die eine hoch spezifische immunmodulatorische Therapie mit einem Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor mit einer traditionellen Immunsuppression mit Azathioprin vergleicht. Die Studie zeigt eindeutig, dass Tocilizumab wirksamer ist als Azathioprin. Für die anderen modernen immunmodulatorischen Therapien wie zuletzt Eculizumab [1], Inebilizumab [2] und Satralizumab [3] liegen bisher nur Placebo-kontrollierte Studien, aber

keine Vergleichsstudien zu Azathioprin vor. Ein Schwachpunkt der Studie ist, dass sie nicht verblindet war. Die Patienten der Studie hatten eine relativ hohe Schubrate, sodass keine Aussagen darüber getroffen werden können, ob Patienten mit einer weniger aggressiven Erkrankung von der Therapie profitieren würden. Der Löwenanteil der Patienten hatte Aquaporin-4-Antikörper. Die Population der Patienten ohne Aquaporin-Antikörper war zu klein, um eine Wirksamkeit von Tocilizumab zu belegen. Darüber hinaus sind die Studienergebnisse bei einer chinesischen Population erhoben worden. Ob die Ergebnisse auf Kaukasier übertragen werden können, ist im Moment nicht bekannt. Ein potenzieller Vorteil von Tocilizumab gegenüber den anderen bisher untersuch-

ten Substanzen dürften die geringeren Kosten sein.

Quelle

Zhang C, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:391–401.

Literatur

1. Pittock SJ, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:614–25.
2. Cree BAC, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-Momentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352–63.
3. Yamamura T, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114–24.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)



Satralizumab zur Behandlung der NMOSD im Placebo-Vergleich

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Satralizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor, reduzierte die Schubrate der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) signifikant besser als eine Behandlung mit Placebo.

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung ist eine autoimmun vermittelte neurologische Erkrankung, die vorwiegend die Sehnerven und das Rückenmark befällt. In Einzelfällen kann es auch zu einer Manifestation im Hirnstamm kommen. Die Erkrankung unterscheidet sich in ihrer Pathophysiologie von der multiplen Sklerose. Bei über 80 % aller Patienten mit NMOSD lassen sich Autoantikörper gegen den Aquaporin-4(AQP-4)-Wasserkanal (AQP4-IgG) nachweisen.

Interleukin 6 (IL-6) wird eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der NMOSD zugeschrieben. IL-6 fördert die Differenzierung von naiven T-Zellen zu entzündlichen T-Helfer-17-Zellen, die in Anwesenheit von IL-6 die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen anregen, die AQP4-IgG produzieren: IL-6 erhöht die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, sodass es zu einer Penetration von AQP4-IgG und proinflammatorischen Zellen in das ZNS kommt. Satralizumab ist ein subkutan verab-

reichter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der an membrangebundene und lösliche IL-6-Rezeptoren bindet.

Studiendesign

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SAKuraStar wurde in 13 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene AQP4-IgG-seropositive oder -seronegative NMSOD-Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren. Die Studienteilnehmer hatten in den letzten 12 Monaten mindestens einen dokumentierten NMOSD-Schub oder einen Rückfall erlitten und hatten eine Punktzahl von 6,5 oder weniger auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Die Studienteilnehmer erhielten nach dem Zufallsprinzip (2:1) Satralizumab 120 mg oder ein Placebo subkutan in den Wochen 0, 2 und 4 und danach alle vier Wochen. Die gleichzeitige Einnahme von Immunsuppressiva war untersagt.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten protokolldefinierten Rezidiv. Die doppelblinde Phase der Studie sollte so lange dauern, bis entweder 44 proto-

kolldefinierte Schübe aufgetreten oder 1,5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten vergangen waren.

Ergebnisse

95 von 168 gescreenten Studienteilnehmern (57%) wurden randomisiert und zwischen August 2014 und April 2017 in die Studie eingeschlossen. 63 Patienten erhielten Satralizumab und 32 Placebo. Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt und 88% waren weiblichen Geschlechts. 67% der Patienten waren Aquaporin-4-positiv. Die jährliche Schubrate zum Einschluss in die Studie betrug 1,4 Schübe. Die meisten Patienten hatten vor Einschluss in die Studie mehrere Krankheitsschübe erlitten.

Protokolldefinierte neue Schübe traten bei 19 (30%) Patienten der Satralizumab- und 16 (50%) Patienten der Placebo-Gruppe auf (Hazard-Ratio [HR] 0,45; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,23–0,89; p=0,018). Der positive Behandlungseffekt ließ sich allerdings nur bei Patienten nachweisen, die Aquaporin-4-positiv waren. Die sekundären

Endpunkte, nämlich die Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala und der FACIT-Müdigkeitsscore, waren statistisch nicht unterschiedlich. Dies galt auch für den EDSS nach 24 Wochen.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Satralizumab-Gruppe mit einer Inzidenz von 473 pro 100 Patientenjahre und in der Placebo-Gruppe mit 495 pro 100 Patientenjahre auf. In der Studie traten keine Todesfälle und keine anaphylaktischen Reaktionen auf. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Infektionen bei 54% der Patienten, die Satralizumab erhielten, und 44% bei den Patienten, die Placebo erhielten.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass Satralizumab, eine Substanz, die die Aktivität von Interleukin 6 reduziert, bei der NMOSD die Schubrate reduziert. Die vorliegende Studie hatte eine relativ kleine Patientenzahl. Die Zahl der Aquaporin-4-negativen Patienten war so klein, dass nicht sicher beurteilt werden kann, ob Satrali-

zumab in dieser Patientengruppe wirklich nicht wirksam ist. Die Studie war für zwei sekundäre Endpunkte, nämlich die Schmerzintensität und die Intensität von Müdigkeit, neutral. Erfreulich war die Beobachtung, dass Satralizumab gut vertragen wurde. Die Ergebnisse der Studie bestätigen die einer zuvor durchgeführten Studie in Japan an 83 Patienten mit NMOSD [1]. Zusätzlich erfreulich ist, dass es jetzt die Aussicht auf eine ganze Reihe von Behandlungsoptionen für die NMOSD gibt, wobei im Moment nur Eculizumab eine Zulassung, mit allerdings exorbitanten Kosten, hat.

Quelle

Traboulsee A, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:402–12.

Literatur

1. Yamamura T, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114–24.

Morbus Parkinson



Zusammenhang zwischen Erkrankungsrisiko und der Einnahme von Betablockern?

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Mit einem Kommentar des Autors

Epidemiologische Studien zeigen einen schwachen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Beta-Rezeptorantagonisten wie Propranolol und dem Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken. Wenn überhaupt ein kausaler Zusammenhang besteht, ist das absolute Risiko, durch die Einnahme von Propranolol eine Parkinson-Erkrankung zu bekommen, sehr gering.

Ein wichtiges Molekül in der Pathophysiologie der Parkinson-Erkrankung ist α -Synuklein. Derzeit wird davon ausgegangen, dass α -Synuklein aus dem Darm des Menschen über den Nervus

vagus ins Gehirn transportiert wird und sich dann dort ausbreitet. Eine Reihe von Zellkulturexperimenten und Studien an Versuchstieren zeigte einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung und

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Morbus Parkinson
Studienziel	Einfluss von Beta-blockern und Salbutamol auf das Erkrankungsrisiko
Studientyp/Design	Systematische Auswertung fünf epidemiologischer Studien

Hemmung von Beta₂-Adrenorezeptoren und der Expression von α -Synuklein [1]. Eine epidemiologische populationsbezogene Studie in Norwegen legte nahe, dass Menschen, die mit Propranolol behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für eine Parkinson-Erkrankung haben, während Patienten, die mit dem Beta-2-Rezeptoragonisten Salbutamol behandelt wurden, ein reduziertes Risiko hatten [1]. Ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Propranolol und dem