

Fazit der Studienautoren

Bei den beiden vorliegenden Phase-III-Studien handelt es sich um die größten, die zum Thema Augmentation bei Major Depression durchgeführt wurden. Entgegen den Erwartungen war die Augmentation einer antidepressiven Medikation mit Lisdexamfetamin-dimesilat im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die nicht ausreichend auf die antidepressive Standardtherapie reagierten, nicht mit signifikant unter-

schiedlichen Reduktionen im MADRS-Gesamtscore verbunden.

Auch wenn in beiden Studien mit Lisdexamfetamin-dimesilat kein Rückgang der depressiven Symptome erzielt werden konnte, wollen die Studienautoren nicht ausschließen, dass diese stimulierende Augmentation in bestimmten Patientensubgruppen mit Major Depression, beispielsweise mit psychiatrischen Komorbiditäten, oder eine Augmentation mit einem anderen Wirkstoff

doch noch die gewünschten Ergebnisse liefert.

Quelle

Richards C, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Affect Disord* 2016;206:151–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.006>.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Schubförmige und primär progressive MS

B-Zell-gerichtete Antikörpertherapie als neue Option

Die wissenschaftliche Evidenz spricht dafür, dass CD20-positive B-Zellen an der Pathogenese der multiplen Sklerose (MS) beteiligt sind. Auf dem EAN- und demECTRIMS-Kongress 2016 wurden neue Daten zu dem humanisierten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab vorgestellt, für den in den USA und der EU die Zulassung zur Therapie der schubförmigen MS (RRMS) und primär progressiven MS (PPMS) eingereicht wurde.

Moderne Antikörpertherapien bilden heute ein wichtiges Standbein der Therapie der RRMS. Bei der PPMS hat sich die klinische Translation erfolgreicher RRMS-Therapien mit den unterschiedlichsten Therapieansätzen dagegen nicht als erfolgreich gezeigt. Letztlich geht es bei beiden Verlaufsformen auch darum, die bereits vor der Diagnose einer MS beginnenden hirn-atrophischen Prozesse therapeutisch so weit wie möglich zu verlangsamen [8]. Verstärkt in den Fokus gerückt ist dabei die Bedeutung der B-Lymphozyten als zentralem Teil der Immunantwort, insbesondere im Hinblick auf ihre Interaktion mit anderen Immunzellen wie den T-Lymphozyten.

Im Fokus: CD20-positive B-Zellen

Die auf dem EAN undECTRIMS vorgestellten Daten zu dem humanisierten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab zeigen, dass dieses Konzept auch klinisch tragfähig ist. Für Prof. Stephen Hauser, San Francisco, wäre Ocrelizumab nach erfolg-

ter Zulassung bei der schubförmigen MS (RRMS) eine interessante neue Option im Konzert der unterschiedlichen Wirkansätze und Applikationsformen (Abb. 1) [3, 9]. In den Phase-III-Studien OPERA I und II wurde der primäre Studienendpunkt – die jährliche Schubrate nach 96 Wochen – mit Ocre-

lizumab im Vergleich zu Interferon beta-1a (IFN-β 1a) um 46% reduziert (p<0,0001). Die bestätigte Behinderungsprogression nach 12 und 24 Wochen verringerte sich im Vergleich zu IFN-β 1a signifikant um jeweils 40% (12 Wochen: p=0,0006; 24 Wochen: p=0,0025) [9]. Unter der Therapie mit Ocrelizumab wurde der Anteil NEDA-positiver Patienten (No evidence of disease activity) im Vergleich zu IFN-β 1a um 75% erhöht [2]. Die Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität korrespondierte mit den kernspintomographischen (MRT-) Befunden. Hier reduzierte Ocrelizumab die Zahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen im T1-MRT um 94% (OPERA I) bzw. 95% (OPERA II; jeweils p<0,0001) [4]. Der Hirnvolumenverlust war unter Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon

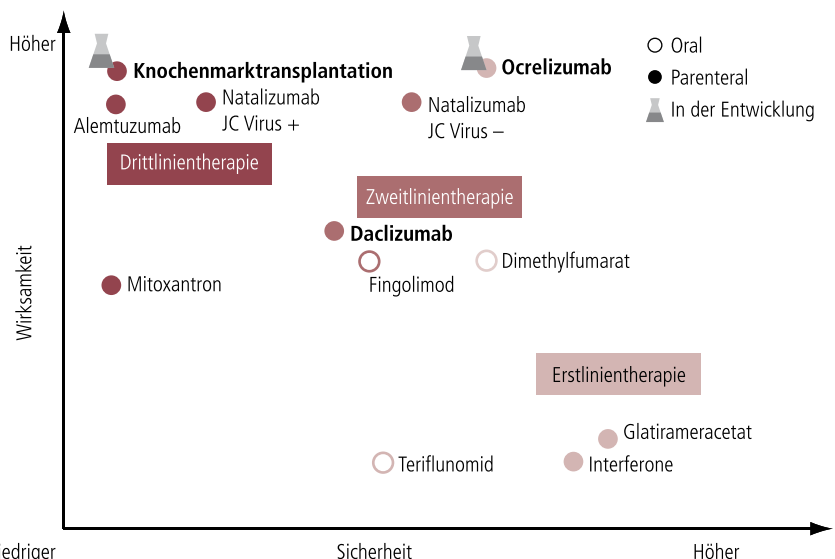


Abb. 1. Wirksamkeit und Sicherheit zugelassener und in der Entwicklung befindlicher Medikamente zur Therapie der schubförmigen MS (RRMS; mod. nach [3])

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

beta-1a um 23,5% bzw. 23,8% geringer (jeweils $p=0,0001$).

Bei Patienten mit *primär progressiver MS* (PPMS) erreichte Ocrelizumab 600 mg in der Phase-III-Studie ORATORIO ($n=732$) nach 120 Wochen eine signifikante Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression um 24%, bestätigt über 12 Wochen (primärer Endpunkt; $p=0,032$). Die Anzahl der T2-Läsionen wurde um 91,9% reduziert ($p<0,0001$) [6]. Der Anteil der Patienten, die nach 120 Wochen unter Ocrelizumab die NEP-Kriterien (No evidence of progression, Freiheit von bestätigter Krankheitsprogression) erfüllten, war signifikant um 47% größer als unter Placebo (42,7% vs. 29,1%; $p=0,0006$) [7]. NEP ist definiert als Freiheit von bestätigter Krankheitsprogression über eine Dauer von mindestens 12 Wochen sowie eine Verschlechterung der Performance im 9-Hole-Peg-Test sowie im T25-FW (25-Fuss-Gehzeit).

Patienten unter Ocrelizumab gaben in dem Lebensqualitäts-Fragebogen SF-36 eine signifikante Verbesserung der mentalen Komponente an ($p=0,0006$ vs. Placebo). Zugleich fühlten sie sich signifikant weniger durch eine Fatigue beeinträchtigt, gemessen mit der Fatigue-Skala MFIS (Modified fatigue impact scale) ($p=0,0091$ vs. Placebo) [1]. Weiter reduzierte Ocrelizumab den Hirnvolumenverlust um 17,5% ($p=0,0206$ vs. Placebo) [6].

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe war insgesamt vergleichbar mit demjenigen unter IFN- β 1a.

Quelle

Prof. Giancarlo Comi, Mailand, Prof. Stephen Hauser, San Francisco, Vorträge im Rahmen der 2. Jahrestagung der European Academy of Neurology (EAN), Kopenhagen, 28. bis 31. Mai 2016 und der 32. Jahrestagung des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), London, 14. bis 17. September 2016.

Literatur

1. de Seze J, et al. ECTRIMS 2016; Abstract P1297.
2. Giovannoni G, et al. ECTRIMS 2016; Abstract P1593.
3. Hauser S, et al. Ann Neurol 2013;74:317–27.
4. Hauser SL, et al. ECTRIMS 2015, Abstract 246.
5. Montalban X, et al. ECTRIMS 2015; Abstract 228.
6. Montalban X, et al. ECTRIMS 2015; Abstract 2368.
7. Montalban X, et al. ECTRIMS 2016; Abstract 167.
8. Satellitensymposium „Changing perspectives on the role of the immune system in multiple sclerosis“, ECTRIMS 2016, 14. September 2016.
9. Satellitensymposium „New insights in MS: How are approaches to MS management changing?“, veranstaltet von Roche Pharma AG im Rahmen der 2. Jahrestagung der European Academy of Neurology (EAN), Kopenhagen, 29. Mai 2016.

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Multiple Sklerose

Daclizumab zur Therapie der schubförmigen MS

Im Juli 2016 wurde Daclizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen CD25, zur Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die Ergebnisse der zulassungsentscheidenden klinischen Studien und Aspekte der praktischen Anwendung wurden bei der Einführungs-Presskonferenz im September vorgestellt und diskutiert.

Daclizumab (Zinbrya®) bindet an die Alpha-Untereinheit (CD25) des hochaffinen Interleukin-2-Rezeptors (IL-2R) und verhindert so die Bindung von Interleukin 2 an IL-2R und die daraus resultierende Aktivierung der proinflammatorischen T-Zellen. In der Folge kommt es zu einem Anstieg der lokalen IL-2-Konzentration und einer vermehrten IL-2-vermittelten Expansion von immunregulatorischen natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) vom Typ CD56^{bright}. Unter der üblichen vierwöchentlichen Gabe von 150 mg Daclizumab s.c. steigt die Zahl der CD-64^{bright}-NK-Zellen über acht Wochen bis etwa auf das 3-Fache und dann lang-

sam weiter bis auf einen Plateauwert, der nach etwa einem Jahr erreicht wird; nach Absetzen von Daclizumab ist dieser Effekt reversibel. Insgesamt werden durch Daclizumab Autoimmunprozesse moduliert, die für die Pathophysiologie der MS entscheidend sind.

Klinische Entwicklung

In randomisierten Doppelblind-Studien wurde Daclizumab mit Placebo (SELECT; $n=621$) und mit Interferon beta-1a i. m. (DECIDE; $n=1841$) verglichen. Einschlusskriterien waren ein Alter von 18 bis 55 Jahren, die bestätigte Diagnose einer schubförmig remittierenden MS, ein EDSS (Expanded disability

status score) von 0,0 bis 5,0 und mindestens ein bestätigter Schub im Jahr vor der Randomisierung oder mindestens eine neue Gadolinium-aufnehmende (Gd⁺) Läsion im kranialen Kernspintomogramm (MRT) in den letzten sechs Wochen vor Randomisierung (in DECIDE: ≥ 2 Schübe innerhalb von 3 Jahren, davon ≥ 1 im Jahr vor Studienbeginn, oder ≥ 1 Schub und ≥ 1 neue MRT-Läsion innerhalb von 2 Jahren [≥ 1 der Ereignisse im Jahr vor Studienbeginn]).

In der SELECT-Studie wurde Daclizumab in den Dosierungen 150 mg und 300 mg s.c. alle vier Wochen untersucht. Mit der nun zugelassenen Dosierung von 150 mg ergab sich in der SELECT-Studie in Woche 52

- im primären Endpunkt, der jährlichen Schubrate, eine Reduktion von 0,46 (Placebo) auf 0,21 und damit eine relative Reduktion um 54% (95%-Konfidenzintervall [KI] 33–68; $p<0,0001$),
- im Anteil der Patienten mit Behinderungsprogression (bestätigt nach 24 Wochen) eine Reduktion von 11,0% auf 2,6% (Hazard-Ratio 0,43; 95%-KI 0,09–0,63; $p=0,0037$),