

ist es bei einem Teil der Patienten indiziert, mit einer immunmodulierenden Basistherapie zu beginnen – mit dem Ziel, die Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem zu verringern und langfristig die Funktion der Nervenzellen zu erhalten.

Quellen

Prof. Dr. med. Ralf Gold, Bochun. MS-Presse-lunch „Wann beginnen, wie behandeln? Schlüsselfragen der modernen MS-Therapie“, veranstaltet von Merck Serono, Hamburg, 10. Februar 2012, Hamburg.

1. Jacobs LD, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898–904.

2. Filippi M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9444):1489–96.

3. Kappos L, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242–9.

4. Comi G, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503–11.

5. Comi G, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33–41.

6. European Medicines Agency. Assessment report Rebif, interferon beta-1a, Procedure No. EMEA/H/C/136/II/88/G (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000136/WC500122183.pdf, Zugriff am 2.8.2012).

7. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm (Stand Januar 2012).

8. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS Online-Version, Stand: 17.07.2012 unter http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/dgn-kknms_ms-ll_20120717_frei.pdf (Zugriff am 30.7.2012).

Birgit Hecht,
Stuttgart

Multiple Sklerose

Verringerte Krankheitsaktivität mit Ocrelizumab

Der monoklonale Antikörper Ocrelizumab konnte in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit multipler Sklerose die Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Gesamtzahl der aktiven Entzündungsherde im Gehirn und der Krankheitsschübe, signifikant reduzieren. Diese Befunde untermauern die relevante Beteiligung der B-Zellen an der Pathogenese der Immunerkrankung.

Entgegen früherer Annahmen, dass die Entzündung bei multipler Sklerose (MS) ausschließlich durch *T-Zellen* und somit durch die zellulären Reaktionen des Immunsystems kontrolliert wird, legen neue Erkenntnisse nahe, dass auch die *B-Zellen* mit Antikörper-abhängigen und -unabhängigen Mechanismen bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Immunerkrankung eine wichtige Rolle spielen. So können B-Zellen in Plasmazellen differenzieren und gegen

das Zentralnervensystem (ZNS) gerichtete Autoantikörper produzieren, die wiederum zelluläre und Komplement-abhängige zytotoxische Effekte triggern. Auch die Sekretion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen durch B-Zellen scheint bei Patienten mit multipler Sklerose abnorm zu verlaufen. B-Zellen können außerdem ein Reservoir für das Epstein-Barr-Virus bilden, das vermutlich mit einem erhöhten Risiko für multiple Sklerose verknüpft ist.

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der auf der Basis von Rituximab (MabThera®) entwickelt wurde und selektiv gegen CD20-positive B-Zellen gerichtet ist. Im Vergleich mit Rituximab zeigte Ocrelizumab in vitro eine stärkere Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität und eine verminderte Komplement-abhängige Zytotoxizität. Als humanisiertes Molekül ist Ocrelizumab bei wiederholten Infusionen wahrscheinlich weniger immunogen als Rituximab.

Studienziel und -design

In einer randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocrelizumab bei multipler Sklerose untersucht [1]. Die Studie wurde mit 220 Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose im Alter zwischen 18 und 55 Jahren durchgeführt.

Die Patienten hatten in den vergangenen drei Jahren mindestens zwei Schübe, von denen mindestens einer innerhalb des letzten Jahres auftrat. Der Grad der Behinderung auf der EDSS (Expanded disability status scale) betrug 1 bis 6 Punkte und die Patienten hatten eine gewisse Krankheitsaktivität: entweder mindestens sechs Gadolinium-anreichernde Läsionen im Magnetresonanztomogramm (MRT) oder zwei

Tab. 1. Studiendesign; die Behandlung mit Ocrelizumab (OCR) oder Placebo (PBO) erfolgte in vier Zyklen (0, 24, 48, 72 Wochen), Interferon beta-1a (Avonex®; IFN) wurde wöchentlich verabreicht [1]

Randomisierung Gruppe	Behandlungszyklus			
	1. Zyklus		2. bis 4. Zyklus	
	Tag 1	Tag 15	Tag 1	Tag 15
Placebo	PBO i.v.	PBO i.v.	OCR i.v. 300 mg	OCR i.v. 300 mg
Ocrelizumab 600 mg	OCR i.v. 300 mg	OCR i.v. 300 mg	OCR i.v. 600 mg	PBO i.v.
Ocrelizumab 2000 mg	OCR i.v. 1000 mg	OCR i.v. 1000 mg	OCR i.v. 1000 mg	PBO i.v.
Interferon beta-1a	Interferon beta-1a i.m. 1 x wöchentlich		OCR i.v. 300 mg	OCR i.v. 300 mg

i.v.: intravenös, i.m.: intramuskulär

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

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

Schübe im vergangenen Jahr. Im ersten Behandlungszyklus wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 auf vier Therapieschemata aufgeteilt (Tab. 1).

Der Plazebo- und der Ocrelizumab-Arm waren doppelt verblindet, die Interferon-Behandlung war offen, für die auswertenden Personen aber verblindet. Nach 24 Wochen wurde die Medikation in allen Studienarmen offengelegt.

Um infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden, bekamen die Patienten der Ocrelizumab- und Plazebo-Gruppe jeweils 30 min vor der Infusion 100 mg Methylprednisolon (i. v.). Die Patienten der Interferon-Gruppe erhielten die Methylprednisolon-Infusion während des ersten Behandlungszyklus ebenfalls an den Tagen 1 und 15.

Primärer Endpunkt war die Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-gewichteten Gehirnläsionen, die in den Wochen 12, 16, 20 und 24 im MRT sichtbar wurden.

Studienergebnisse

204 (93%) Patienten verblieben 24 Wochen in der Studie und 196 (89%) Patienten 48 Wochen. Nach 24 Wochen war die Anzahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen in der 600-mg-Ocrelizumab-Gruppe signifikant um 89% (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 68–97, p<0,0001) und im 2000-mg-Arm um 96% (95%-KI 89–99, p<0,0001) niedriger als mit Plazebo (Tab. 2). Die Patienten beider Ocrelizumab-Gruppen zeigten auch deutlich bessere Ergebnisse im Hinblick auf die Volumenreduktion der T2-gewichteten Hirnläsionen als die Patienten, die Interferon beta-1a erhielten; der Unterschied war aber nicht signifikant.

Auch die Anzahl akuter Krankheits-schübe pro Patient und Jahr verringerte sich mit Ocrelizumab deutlich stärker als unter Plazebo. Nach 24 Wochen hatte sich die Schubrate mit 600 mg Ocrelizumab um 80% (95%-KI 45–99) und in der 2000-mg-Ocrelizumab-Gruppe um 73% (95%-KI 29–97) im Vergleich mit Plazebo reduziert. Es gab keine Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Tab. 2. Studienergebnisse (Ausschnitt) [1]

	Plazebo (n = 54)	Ocrelizumab 600 mg (n = 55)	Ocrelizumab 2000 mg (n = 55)	Interferon beta-1a (n = 54)
Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen zwischen den Wochen 12, 16, 20 und 24				
n (%)	54 (100%)	51 (93%)	52 (95%)	52 (96%)
Mittelwert (SD)	5,5 (12,5)	0,6 (1,5)	0,2 (0,7)	6,9 (16,0)
Median (95%-KI)	1,6 (0,8–2,6)	0,0	0,0	1,0 (0,0–2,0)
p-Wert vs. Plazebo		<0,0001	<0,0001	
p-Wert vs. Interferon beta-1a		<0,0001	<0,0001	
Neue Gadolinium-anreichernde Läsionen zwischen den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 [n]				
Mittelwert (SD)	6,6 (14,2)	0,8 (2,0)	0,8 (2,2)	7,2 (16,3)
Median (95%-KI)	2,2 (1,0–4,0)	0,0	0,0	1,0 (0,0–2,0)
p-Wert vs. Plazebo		<0,0001	<0,0001	0,9
Patienten mit Schüben bis Woche 24 [n (%)]				
Schübe pro Jahr bis Woche 24 (95%-KI)	0,64 (0,43–0,94)	0,13 (0,05–0,29)	0,17 (0,05–0,35)	0,36 (0,22–0,60)
p-Wert vs. Plazebo	–	0,0005	0,0014	0,07
p-Wert vs. Interferon beta-1a	0,07	0,03	0,09	–

SD: Standardabweichung, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Die *Verträglichkeit* von Ocrelizumab war mit beiden Dosierungen in der Regel gut. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in allen Behandlungsgruppen mit einer ähnlichen Häufigkeit auf: zwei von 54 (4%) Patienten in der Plazebo-Gruppe, einer von 55 Patienten (2%) mit 600 mg Ocrelizumab, drei von 55 (6%) Patienten mit 2000 mg Ocrelizumab und zwei von 54 (4%) Patienten in der Interferon-beta-1a-Gruppe.

Die meisten infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse während der ersten Infusion waren überwiegend leicht bis moderat. Sie kamen mit Ocrelizumab (35% bzw. 44%) häufiger vor als mit Plazebo (9%). Aber bereits bei der zweiten Infusion waren sie deutlich seltener (4 und 9% in den Ocrelizumab-Gruppen vs. 11% in der Plazebo-Gruppe).

Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen war in allen Studienarmen vergleichbar (jeweils ein Patient in der Plazebo-, 600-mg-Ocrelizumab- und Interferon-beta-1a-Gruppe). Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie oder opportunistische Infektionen wurden nicht beobachtet. Eine

Patientin, die mit Ocrelizumab behandelt wurde, verstarb in Woche 14 an einem allgemeinen Entzündungssyndrom (systemischen inflammatorischen Response-Syndrom [SIRS]). Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ist unklar.

Fazit

Der humanisierte monoklonale Antikörper Ocrelizumab, der selektiv gegen CD20-positive B-Zellen gerichtet ist, konnte bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose sowohl die Anzahl der aktiven Entzündungsherde im Gehirn als auch die Krankheits-schübe im Vergleich mit Plazebo und Interferon beta-1a signifikant reduzieren. Das Sicherheitsprofil über den kurzen Behandlungszeitraum war zufriedenstellend. In Phase-III-Studien mit Ocrelizumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sind jedoch hohe Raten schwerwiegender und opportunistischer Infektionen aufgetreten, was zum Studienabbruch bei dieser Indikation führte. In großen Langzeitstudien muss nun das Nutzen-Risiko-Profil von Ocrelizumab bei multipler Sklerose genauer untersucht werden, damit auch seine

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

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

Bedeutung im Kreis der zunehmenden Therapieoptionen besser beurteilt werden kann. Auch muss geklärt werden, ob eine frühzeitige Therapie mit Ocrelizumab im Vergleich mit herkömmlichen Therapien die sekundäre Progression der Erkrankung verzögern oder gar verhindern kann [2]. In Phase-III-Studi-

en wird Ocrelizumab zurzeit unter anderem im Vergleich mit subkutan verabreichtem Interferon beta-1a (Rebif®) untersucht [3].

Quellen

1. Kappos L, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, ran-

domised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779–87.

2. Chataway J, et al. Multiple sclerosis – quenching the flames of inflammation. *Lancet* 2011; 378:1759–60.
3. www.clinicaltrials.gov (Zugriff am 3. September 2012).

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Morbus Pompe

Eine seltene, aber therapierbare Stoffwechselerkrankung

Die lysosomale Speichererkrankung Morbus Pompe beruht auf einem Defekt im Enzym Saure Alpha-Glucosidase. Mit Alglucosidase alfa steht seit 2006 eine Enzymersatztherapie und somit eine kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Eine rechtzeitige Behandlung kann nicht nur die Progression der Erkrankung aufhalten, sondern zur Rückbildung eingetretener körperlicher Schäden führen [1].

Morbus Pompe ist eine zu den Glykogenosen (Typ II) gehörende, progredient verlaufende Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen. Bei den betroffenen Patienten besteht ein vollständiger oder teilweiser Mangel an dem Enzym Saure Alpha-Glucosidase (GAA). Dieses Enzym wird für den Abbau von Glykogen in den Lysosomen benötigt. Aufgrund des genetisch bedingten Mangels an lysosomaler GAA kommt es zu einer Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen der Muskelzellen. Wenn die Lysosomen rupturieren, ergießen sich ihre Enzyme in das Zytoplasma und zerstören die Muskelzelle, was zu einer Schwächung und Schädigung der Muskulatur führt. Besonders betroffen sind die Muskeln des Schulter- und Beckengürtels, oft auch die Atemmuskulatur. Wenn die Krankheit fortschreitet, kommt es zu einer Diaphragmaschwäche und respiratorischer Insuffizienz, zu Einschränkungen der Beweglichkeit und zu einer Vergrößerung der Organe. Im Endstadium benötigen die Patienten – abhängig vom individuellen Verlauf – einen Rollstuhl oder ein Beatmungsgerät.

Morbus Pompe gehört zu den seltenen Erkrankungen und präsentiert

sich bei erwachsenen Patienten vor allem im Frühstadium häufig mit variablen und unspezifischen Symptomen, was die rechtzeitige Diagnostik häufig erschwert. Nach den Beobachtungen von Prof. Dr. Antonio Toscano, Messina, leidet unter den von ihm überblickten Patienten über die Hälfte der Pompe-Patienten an Gliedergürteldystrophien (Limb girdle muscular dystrophy, LGMD), 13% haben akute respiratorische Störungen und rund 30% eine asymptotische Erhöhung der Creatinkinase(CK)-Werte. Auch wenn eine CK-Erhöhung bei Pompe-Patienten häufig ist, kann sie aber auch viele andere Ursachen haben und ist daher kein Beweis für einen Morbus Pompe. Bei einem nicht erklärbaren CK-Anstieg oder bei einer LGMD sollte allerdings immer an Morbus Pompe gedacht und eine weiterführende Diagnostik veranlasst werden. Zur Diagnosesicherung sind eine Muskelbiopsie und die Bestimmung der GAA-Aktivität erforderlich. Weiterhin ist die Durchführung eines Muskel-MRT sinnvoll. Dadurch können frühe degenerative Veränderungen in den Muskeln von Patienten mit unauffälligen neurologischen Befunden sowie von Patienten mit unspezifischen

Veränderungen in der Muskelbiopsie schon frühzeitig detektiert werden. Patienten mit einem CK-Anstieg und keinen oder nur leichten Veränderungen im MRT sollten in Intervallen von mindestens sechs Monaten nachuntersucht werden, damit rechtzeitig eine Enzymersatztherapie eingeleitet werden kann.

Verbesserung oder Stabilisierung mit der Enzymersatztherapie

Auch wenn die Enzymersatztherapie nicht bei allen Patienten gleich gut wirkt, so weisen die bisherigen Daten dennoch darauf hin, dass die Behandlung mit Alglucosidase alfa (Myozyyme™) die Kraft der Extremitäten und der Atemmuskulatur in den meisten Fällen stabilisiert oder sogar verbessert, berichtete Prof. Dr. Benedikt Schoser, München. Die Substanz wird alle 14 Tage als Infusion verabreicht. Im natürlichen Verlauf und im Placebo-Arm einer klinischen Studie wurde eine Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke als Maß für die motorische Leistungsfähigkeit um drei Meter pro Jahr beobachtet [2]. Demgegenüber ergab eine Analyse der Daten von 21 klinischen Studien mit insgesamt 385 Patienten, dass es unter einer Enzymersatztherapie mit Alglucosidase alfa bei über drei Viertel der Patienten (77,9%) zu einer Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke kam. Weitere 8,2% der behandelten Patienten erreichten zumindest eine Stabilisierung der körperlichen Leistungsfähigkeit; bei 13,9% kam es jedoch zu einer weiteren Verschlechterung [2]. In unbehandelten Patienten nimmt die forcierte Vitalkapazität (FVC) nach der Diagnose um etwa 1,5% pro Jahr ab [3, 4]. Demgegenüber kam es unter der Enzymersatztherapie bei etwa jedem zweiten