

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Multiple Sklerose

Daclizumab senkt die Krankheitsaktivität

Der CD25-Antikörper Daclizumab HYP (vorgesehener Handelsname Zinbryta®) war in einer großen randomisierten Doppelblindstudie zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) signifikant besser wirksam als Interferon beta-1a (i. m.). Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt. Unter der Therapie mit Daclizumab lag die Schubrate 45 % niedriger als unter dem Beta-Interferon, die Krankheitsaktivität war um 54 % geringer.

Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit (CD25) des Interleukin-2-Rezeptors auf T-Zellen bindet und so die Signalweiterleitung moduliert. Dadurch werden Zahl und Aktivität verschiedener Immunzellen beeinflusst, unter anderem steigt die Zahl der NK-Zellen (Natural killer cells). Der Interleukin-2-Signalweg spielt eine Rolle bei der Immunantwort gegen fremde Antigene und bei der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz gegen körpereigene Antigene.

Verändertes Glykosylierungsmuster

Daclizumab war 1999 bis 2008 unter dem Handelsnamen Zenapax® (Hoffmann-La Roche) zur Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation im Handel. Die Zulassung ist auf Antrag der Herstellerfirma seit 2009 erloschen. Das Präparat wurde aus dem Handel genommen und soll jetzt in einer biotechnisch leicht veränderten Form unter der Bezeichnung HYP (High yield process) zur Behandlung der multiplen Sklerose von der Firma Biogen wieder eingeführt werden. Von Daclizumab unterscheidet sich das neue Präparat durch die Art der Glykosylierung. Es wurde für die langzeitige subkutane Anwendung entwickelt und soll eine geringere antikörperspezifische Zytotoxizität aufweisen. Daclizumab HYP wird einmal monatlich in einer Dosis von 150 mg subkutan gespritzt.

Phase-III-Studie

mit fast 2000 Patienten

In der klinischen Phase-II-Prüfung konnte Daclizumab die Schubrate und die Behinderungsprogression sowie die kernspintomographische Erkrankungsaktivität bei Patienten mit schubförmiger MS verringern.

Jetzt wurde der neue Antikörper in der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie DECIDE bei 1841 Patienten mit schubförmiger MS mit Interferon beta-1a (30 µg i. m. einmal pro Woche) über bis zu 144 Wochen verglichen.

Die Patienten waren zwischen 18 und 55 Jahre alt, zeigten Läsionen im Kernspintomogramm und hatten einen EDSS-Wert von 0 bis 5,0 (Expanding disability status scale, Maß für die Behinderung). 68% von ihnen waren Frauen, 41% hatten zuvor bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie (z. B. Interferon beta, Glatirameracetat, Natalizumab) erhalten. In der Stu-

die erhielten die Patienten randomisiert entweder Daclizumab HYP oder das Beta-Interferon als Monotherapie. Der Behandlungsbeginn lag zwischen Mai 2010 und April 2012.

Verringerung von Schubrate, Läsionslast und Behinderungsprogression

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die jährliche Schubrate. Nach mindestens zwei Jahren Behandlung lag diese unter der Behandlung mit Daclizumab bei 0,22 und war damit um 45% niedriger als unter dem Beta-Interferon (0,39; $p < 0,001$).

Außerdem war im Verlauf von 96 Wochen die Zahl neuer oder vergrößerter hyperintenser Läsionen im T2-gewichteten Kernspintomogramm unter Daclizumab um 54% niedriger als unter Interferon beta-1a (4,3 vs. 9,4; $p < 0,001$) (Tab. 1).

Auch bei weiteren sekundären Studienparametern, wie der Krankheitsprogression, dem Anteil schubfreier Patienten und dem Anteil von Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung, schnitt Daclizumab besser ab als Interferon beta-1a. Allerdings waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. So lag in Woche 144 der Anteil an Patienten mit einer nach zwölf Wochen bestätigten Behinderungsprogression unter Daclizumab bei 16%, was nur tendenziell geringer war als unter Interferon beta-1a mit 20% ($p = 0,16$).

Tab. 1. Ergebnisse der DECIDE-Studie

Parameter	Daclizumab	Interferon beta-1a	p-Wert
Annualisierte Schubrate	0,22	0,39	< 0,001
Zahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen bis Woche 96	4,3	9,4	< 0,001
Patienten mit Behinderungsprogression, bestätigt nach 12 Wochen, in Woche 144 [%]	16	20	0,16
Patienten mit Behinderungsprogression, bestätigt nach 24 Wochen, in Woche 144 [%]	13	18	0,03
MSFC-Wert (mittlere Änderung bis Woche 96)	0,091	0,055	< 0,001
Patienten ohne Anzeichen von Krankheitsprogression [%]	24,6	14,2	< 0,0001

MSFC: Multiple sclerosis functional composite

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⁺) 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-

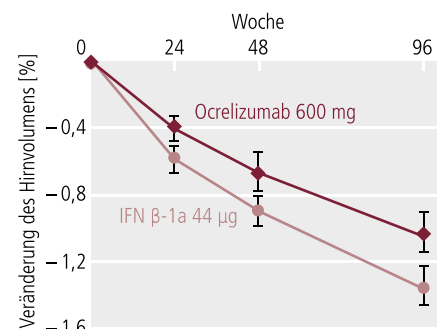


Abb. 1. Veränderung des Hirnvolumens von Baseline bis Woche 96 – ein explorativer Endpunkt unter Ocrelizumab im Vergleich zu IFN-β 1a, hier am Beispiel der Studie OPERA II