

nach zwei Jahren Therapie etwa 75% der Patienten schubfrei [9]. Zudem weisen Anwendungsdaten aus deutschen Arztpraxen darauf hin, dass eine Therapieumstellung auf DMF die jährliche Schubrate gegenüber einer Interferon-basierten Vortherapie um 72% und gegenüber einer Vortherapie mit Glatirameracetat um 78% reduzieren kann [7].

Praktikables Therapiemanagement mit DMF

Unter einer Behandlung mit DMF nehmen die Lymphozytenzahlen um etwa 30% ab und bleiben dann stabil [3]. Der Mittelwert bleibt bei der Mehrzahl der Patienten im Normbereich. Ein anhaltender Abfall der Zellzahlen auf Werte $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ist selten und wurde bei insgesamt 2,5% der Patienten beobachtet, die mehr als sechs Monate mit DMF behandelt wurden [3]. Um potenziell gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen, wird empfohlen, vor Einleitung der DMF-Therapie und im weiteren Verlauf alle drei Monate ein Blutbild einschließlich Lymphozyten zu bestimmen [2].

Multiple Sklerose (MS)

Ocrelizumab verhindert Fortschreiten der neurologischen Behinderung bei MS

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab verlangsamt als erste Substanz das Fortschreiten der körperlichen Behinderung bei Menschen mit primär progredienter multipler Sklerose (PPMS) in einer Phase-III-Studie (ORATORIO). Zudem schneidet er auch in zwei weiteren Phase-III-Studien bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RMS) signifikant besser ab als eine hochdosierte Therapie mit Interferon beta-1a (OPERA I und II). Diese Studien sind die Grundlage für eine noch in diesem Jahr angestrebte Zulassung der Substanz in Europa.

Bei der Entstehung typischer MS-Entzündungen im zentralen Nervensystem spielen neben den T-Lymphozyten auch B-Lymphozyten eine zentrale Rolle. Ocrelizumab – eine Variante des Rheuma- und Krebsmedikaments Rituximab – ist selektiv gegen CD20-positive B-Lymphozyten gerichtet. Es bindet an die CD20-Rezeptoren der Zellmembran und führt zur vollständigen Deple-

Die Einnahme von DMF hat keinen relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften oraler Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Norgestimat und Ethinylestradiol und umgekehrt [2, 10]. Der Wirkstoff hat eine Halbwertszeit von nur einer Stunde [2] und kann somit bei Kinderwunsch oder spätestens bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests kurzfristig abgesetzt werden.

Quelle

Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, Prof. Dr. Aiden Haghikia, Bochum, Pressekonferenz „Drei Jahre TECFIDERA® – Erweiterte Perspektive für MS-Patienten“, München, 14. Februar 2017; veranstaltet von Biogen.

Literatur

1. Boster A, et al. Annual relapse rates in multiple sclerosis patients treated with different disease-modify therapies – findings from a real world setting. ECTRIMS 2016; Abstract EP1481.
2. Fachinformation Tecfidera®, Stand: November 2016.
3. Fox RJ, et al. Absolute lymphocyte count and lymphocyte subset profiles during long-term treatment with delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting

multiple sclerosis. ECTRIMS 2016; Abstract P716.

4. Gold R, et al. Seven-year follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. ECTRIMS 2016; Abstract P631.
5. Gold R, et al. Therapieziele und Therapiemanagement bei schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Nervenheilkunde 2015;34:915–23.
6. Leray E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010;133:1900–13.
7. Miclea A, et al. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. J Neurol 2016;263:1626–32.
8. Scalfari A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain 2010;33:1914–29.
9. Spelman T, et al. Comparative analysis of MS outcomes in dimethyl fumarate-treated patients relative to propensity matched fingolimod, interferon, glatiramer acetate, or teriflunomide. ECTRIMS 2016; Abstract P1157.
10. Zhu B, et al. Delayed-release dimethyl fumarate does not adversely affect the pharmacokinetics of a commonly used oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) in healthy women: Drug-drug interaction study results. AAN 2016; Abstract P2.097.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

oder Placebo alle 24 Wochen. Die Therapie erfolgte über 120 Wochen und bis ein vordefinierter Anstieg in der EDSS (Expanded disability status scale) gemessen wurde, welche MS-bedingte Behinderungen systematisch erfasst. Jeder Patient bekam vor der Infusion Methylprednisolon (i. v. 100 mg). *Primärer Endpunkt* der Studie war der Prozentsatz Patienten mit nach 12 Wochen bestätigter *Krankheitsprogression*.

Ocrelizumab verlangsamt Fortschreiten der PPMS

In der Ocrelizumab-Gruppe verzeichneten die Forscher bei 32,9% der Patienten eine anhaltende Krankheitsprogression; in der Placebo-Gruppe bei 39,3%. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 24% durch den Anti-CD20-Antikörper (Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,59–0,98; $p=0,03$). Eine nach 24 Wochen bestätigte Krankheitsprogression betraf unter Ocrelizumab

tion der B-Lymphozyten. Bisher ist zur Therapie der chronisch progredienten MS nur Mitoxantron zugelassen.

ORATORIO bei PPMS

In die randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie ORATORIO (Tab. 1) wurden 732 Patienten mit primär progredienter MS eingeschlossen. Sie erhielten entweder 600 mg Ocrelizumab i. v.

Tab. 1. Studiendesign von ORATORIO [nach 2]

Erkrankung	Primär progrediente multiple Sklerose
Studienziel	Vergleich von Ocrelizumab gegenüber Placebo
Studientyp	Interventionsstudie, Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen i.v. (n = 488) • Placebo (n = 244)
Primärer Endpunkt	Prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltender (nach 12 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltender (nach 24 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression • Veränderung im 25-Meter-Gehtest • Veränderung des Volumens der Hirnläsionen im T2-gewichteten MRT • Veränderung des Hirnvolumens • Veränderung im SF-36 (Short Form 36; physische Komponente) • Sicherheitsprofil und Nebenwirkungen von Ocrelizumab
Studienregisternummer	NCT01194570 (ClinicalTrials.gov)

MRT: Magnetresonanztomogramm

nur 29,6% der Patienten gegenüber 35,7% unter Placebo (HR 0,75; 95%-KI 0,58–0,98; p=0,04).

Im 25-Meter-Gehtest verschlechterten sich unter Ocrelizumab ebenfalls weniger Patienten nach 120 Wochen: 38,9% versus 55,1% (p=0,04).

Das Hirnvolumen verringerte sich unter Ocrelizumab um 0,90% gegenüber 1,09% unter Placebo (p=0,02).

Gering waren hingegen die Unterschiede in der Lebensqualität, die mittels SF36-Fragebogen erfasst wurden.

OPERA I und II bei RMS

In die zwei identischen Phase-III-Studien OPERA I und OPERA II (Tab. 2) wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert Ocrelizumab 600 mg i.v. alle 24 Wochen oder Interferon beta-1a s.c. in einer Dosierung von 44 µg dreimal wöchentlich für 96 Wochen. Alle Patienten bekamen zudem ein entsprechendes Placebo i.v. oder s.c. und vor jeder Infusion Methylprednisolon (100 mg i.v.). Der primäre Endpunkt der beiden Studien war die jährliche Schubrate.

Weniger Schübe unter Ocrelizumab

Die jährliche Schubrate war unter Ocrelizumab relativ um 46 bzw. 47% reduziert. Sie lag in jeder der beiden Studien bei 0,16 unter Ocrelizumab gegenüber 0,29 unter Interferon beta-1a (p<0,001).

Auch der Anteil der Patienten mit anhaltender, nach 12 Wochen bestätigter Behinderung war in der Ocrelizumab-Gruppe signifikant niedriger (9,1% vs. 13,6%; HR 0,60; 95%-KI 0,45–0,81; p<0,001). Diese Zahlen bestätigten sich nach 24 Wochen: 6,9% gegenüber 10,5% (HR 0,60; 95%-KI 0,43–0,84; p<0,003).

Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in der mittleren Zahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im T1-gewichteten MRT: 0,02 unter Ocrelizumab gegenüber 0,29 bzw. 0,42 unter Interferon beta-1a, was einer Reduktion um 94% bzw. 95% entspricht (p<0,001).

Tab. 2. Studiendesign der identischen Studien OPERA I und OPERA II [nach 1]

Erkrankung	Remittierende schubförmige multiple Sklerose
Studienziel	Vergleich von Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a
Studientyp	Interventionsstudie, Phase III
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, international
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen i.v. (n = 410 bzw. n = 417) • Interferon beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich s.c. (n = 411 bzw. n = 418)
Primärer Endpunkt	Jährliche Rezidivquote nach 96 Wochen
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der körperlichen Behinderung nach EDSS • Zahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT • Zahl der neu aufgetretenen und vergrößerten hyperintensiven bzw. hypointensiven Läsionen im MRT • Veränderung im Multiple Sclerosis Functional Composite Score • Prozentuale Veränderung des Hirnvolumens • Veränderung im SF-36 • Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Immunogenität von Ocrelizumab • Sicherheitsprofil von Ocrelizumab
Studienregisternummer	NCT01247324 (ClinicalTrials.gov)

EDSS: expanded disability status scale; MRT: Magnetresonanztomogramm

Gute Verträglichkeit von Ocrelizumab

Insgesamt wurde der vollständig humanisierte Antikörper Ocrelizumab in allen drei Studien gut vertragen. Allerdings wurden in der ORATORIO-Studie in einigen wenigen Fällen Tumore beschrieben. Diese traten mit 2,3% häufiger im Ocrelizumab-Arm auf als unter Placebo mit 0,8%. Weiterhin wurden vermehrt infusionsbedingte Reaktionen, obere Atemwegsinfektionen und Herpes-simplex-Infektionen unter Ocrelizumab beobachtet. Sorgfältige Beobachtungen in Bezug auf Langzeitnebenwirkungen nach Zulassung des Medikaments sind laut Studienautoren notwendig.

Fazit

Ocrelizumab ist der zweite Arzneistoff, der in randomisierten klinischen Phase-III-Studien sowohl bei der RMS als auch bei der PPMS wirksam ist. ORATORIO sowie OPERA I und II bilden die Grundlage für die Zulassung der Substanz durch die Europäische Zulassungsbehörde, die noch in diesem Jahr erwartet wird.

Quellen

1. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:221–34.
2. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:209–20.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn