

Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis



Eculizumab verbessert Gehfähigkeit, aber nicht signifikant

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

Die Behandlung mit Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Komplementprotein C5, hatte bei Patienten mit akuter inflammatorischer demyelinisierender Polyneuritis (AIDP) im Vergleich zu Placebo keine signifikante Wirkung auf den primären Endpunkt. Nach vier Wochen konnten mit Eculizumab 61% und mit Placebo 45% der Patienten ohne fremde Hilfe gehen. Dies ergab eine kleine Phase-II-Studie in Japan mit 34 Patienten.

Bei der akuten inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuritis (früher Guillain-Barré-Syndrom) kommt es über einen immuninduzierten Mechanismus zu einer Entzündung der Nervenwurzeln und der motorischen peripheren Nerven. Klinisch entwickeln sich rasch aufsteigende schlaffe Paresen der Extremitäten und bei Fortschreiten der Erkrankung auch Lähmungen der Atmungsmuskulatur. Glucocorticoide sind in der Akutphase nicht wirksam. Die Therapie erfolgt mit Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption.

Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Erkrankung zeigen, dass die Freisetzung von Komplement in der Akutphase der Erkrankung offenbar eine wichtige Rolle spielt. Eculizumab (Soliris®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der direkt an das Komplementprotein C5 bindet und dieses inaktiviert. Eculizumab ist derzeit für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) sowie des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen sowie bei refraktä-

rer generalisierte Myasthenia gravis bei Acetylcholinrezeptor-Antikörperpositiven Erwachsenen zugelassen. In einer Phase-II-Studie sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eculizumab bei der AIDP im Vergleich zu Placebo untersucht werden.

Studiendesign

Die 24-wöchige multizentrische doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie wurde an dreizehn Krankenhäusern in Japan durchgeführt (Tab. 1). Eingeschlossen wurden 34 Patienten im Alter über 18 Jahren mit einer akuten AIDP, die nicht in der Lage waren, ohne Hilfe zu gehen. Die Patienten waren im Mittel 57 Jahre alt, 70% waren Männer. Sie erhielten alle Immunglobulin intravenös (400 mg/Tag) über fünf Tage. Mit Beginn vor oder während der Immunglobulin-Therapie wurden 23 Patienten zusätzlich einmal wöchentlich mit 900 mg Eculizumab und 11 Patienten mit Placebo über vier Wochen behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war der Prozentsatz der Patienten, der nach vier Wochen ohne fremde Hilfe gehen konnte. Die statistische Analyse setzt voraus, dass 50% der Patienten diesen Endpunkt unter Eculizumab erreichten.

Ergebnisse

Die meisten Patienten waren zu Studienbeginn aufgrund der Erkrankung bettlägerig oder benötigten einen Rollstuhl. Nach vier Wochen waren 14 von 23 Patienten (61%) der Verum-Gruppe und fünf von elf (45%) Patienten in der Placebo-Gruppe gehfähig. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Auch die sekundären Endpunkte der Studie waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Während der Studie traten bei vier Patienten schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. In der Eculizumab-Gruppe

Tab. 1. Studiendesign [nach Misawa S, et al.]

Erkrankung	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis (AIDP)
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eculizumab bei Patienten mit AIDP
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	34
Intervention	Eculizumab 900 mg wöchentlich über vier Wochen (n = 23) Placebo (n = 11)
Primäre Endpunkte	Anteil der Patienten, der nach vier Wochen ohne fremde Hilfe gehen kann; Verträglichkeit
Sponsor	Japanisches Gesundheitsministerium und Alexion Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT02493725 (ClinicalTrials.gov)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

kam es bei je einem Patienten zu einer anaphylaktischen Reaktion, einer intrakraniellen Blutung und einem Abszess und in der Placebo-Gruppe zu einer Depression.

Kommentar

Diese kleine randomisierte Studie aus Japan zeigt im Trend, dass Eculizumab möglicherweise zur Behandlung der AIDP wirksam ist. Die

Studie war allerdings zu klein, um einen signifikanten Therapieeffekt zu zeigen. Prinzipiell stellt sich auch die Frage, ob es überhaupt sinnvoll ist, eine neue Therapie zusätzlich zu einer etablierten wirksamen Therapie zu geben oder ob die neue Behandlung nicht Patienten vorbehalten bleiben sollte, die auf Immunglobuline und/oder Plasmapherese nicht ansprechen. Die Zahl der randomisierten

Patienten ist zudem zu gering für valide Aussagen zu Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung.

Quelle

Misawa S, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:519–29.

Schubförmige multiple Sklerose



Subkutanes Ofatumumab verringert Zahl neuer Entmarkungsherde im MRT

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

Die subkutane Gabe von Ofatumumab alle zwölf Wochen verringert bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) die Zahl neu aufgetretener Entmarkungsherde in der Kernspintomographie (MRT). Die Therapieeffekte sind am ausgeprägtesten bei einer Dosierung von ≥ 30 mg Ofatumumab alle 12 Wochen. Dies ergab die Phase-IIb-Studie MIRROR (Ofatumumab subcutaneous administration in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis) mit 232 MS-Patienten.

Für die Verhinderung neuer Schübe bei der schubförmigen MS gibt es eine Vielzahl von oralen und parenteralen immunsuppressiven Therapien, die mit großem Erfolg eingesetzt werden. Einer der therapeutischen Ansätze sind gegen CD20 gerichtete monoklonale Antikörper, die die Funktion von B-Zellen hemmen, wie Rituximab (z. B. MabThera®) und Ocrelizumab (Ocrevus®). Beide Substanzen reduzieren nicht nur die Schubrate, sondern verringern auch die Zahl neu aufgetretener Entmarkungsherde in der Kernspintomographie (MRT). Ofatumumab ist ein neuer gegen CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper, der zunächst zur intravenösen Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) entwickelt wurde. Für die Anwendung bei der MS befindet sich eine subkutane Applikationsform in der Entwicklung.

tomographie (MRT). Ofatumumab ist ein neuer gegen CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper, der zunächst zur intravenösen Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) entwickelt wurde. Für die Anwendung bei der MS befindet sich eine subkutane Applikationsform in der Entwicklung.

Studiendesign

In der Phase-IIb-Studie MIRROR sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ofatumumab in steigenden Dosen bei Patienten mit schubförmiger MS im Vergleich zu Placebo untersucht werden (Tab. 1). In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie wurde 231 Patienten mit schubförmiger MS im mittleren Alter von 37 Jahren aufgenommen. Sie waren im Durchschnitt seit 4,4 Jahren erkrankt, der Behinderungsgrad auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag unter 5,5. In den ersten 24 Wochen der Behandlung erhielten die Patienten Placebo (n = 67) oder Ofatumumab 3 mg (n = 34), 30 mg (n = 32) oder 60 mg alle zwölf Wochen (n = 34) oder 60 mg alle vier Wochen (n = 64). In Woche 12 erhielten alle Patienten in der Placebo-Gruppe eine Einzeldosis von 3 mg Ofatumumab. Die Nachbeobachtungsphase erstreckte sich über 24 Wochen. Primärer Endpunkt war die kumulative Zahl neu aufgetretener Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie in Woche 12.

miger MS im Vergleich zu Placebo untersucht werden (Tab. 1). In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie wurde 231 Patienten mit schubförmiger MS im mittleren Alter von 37 Jahren aufgenommen. Sie waren im Durchschnitt seit 4,4 Jahren erkrankt, der Behinderungsgrad auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag unter 5,5. In den ersten 24 Wochen der Behandlung erhielten die Patienten Placebo (n = 67) oder Ofatumumab 3 mg (n = 34), 30 mg (n = 32) oder 60 mg alle zwölf Wochen (n = 34) oder 60 mg alle vier Wochen (n = 64). In Woche 12 erhielten alle Patienten in der Placebo-Gruppe eine Einzeldosis von 3 mg Ofatumumab. Die Nachbeobachtungsphase erstreckte sich über 24 Wochen. Primärer Endpunkt war die kumulative Zahl neu aufgetretener Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie in Woche 12.

Ergebnisse

Über alle Dosierungen hinweg ergab sich für Woche 0 bis 12 eine 65%ige Reduktion der mittleren Zahl neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herde in der Kernspintomographie durch Ofatumumab im Vergleich zu Placebo (Rate-Ratio 0,35; 95%-Konfidenzintervall 0,221–0,548; $p < 0,001$). Mit Dosierungen ≥ 30 mg Ofatumumab