

Persönliche PDF-Datei für Engels E.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Medienarbeit

Nervenheilkunde

2024

461–462

10.1055/a-2261-0642

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Nervenheilkunde* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0722-1541

Neuromyelitis-Optica-Spectrum-Erkrankungen

Wie gut greift die zielgerichtete Therapie mit Inebilizumab?

Neuromyelitis-Optica-Spectrum-Erkrankungen (NMOSD) gehen häufig mit einer schweren Sehnerventzündung einher. Die seltene Autoimmunerkrankung ist mit wiederholten und folgenschweren ZNS-Schüben verbunden [1]. NMOSD tritt mit einer Prävalenz von etwa 0,5–4:100 000 Personen auf und kann zu Erblindung, Lähmungen und zum Tod führen [2, 3]. Vor 2 Jahren wurde mit Inebilizumab der erste zielgerichtete Antikörper gegen CD19-positive-B-Zellen zugelassen. Diese spielen eine zentrale Rolle bei der NMOSD-Pathogenese. Wie hat sich der Wirkstoff in der Praxis bewährt und welche Patienten profitieren am meisten?

Anlässlich eines Industriesymposiums der Firma Horizon Therapeutics, jetzt ein Teil von Amgen, gingen mehrere Experten auf diese Fragen ein. PD Dr. Marius Ringelstein, Düsseldorf, erläuterte die Pathogenese und den Wirkmechanismus des für die Langzeittherapie der AQP4-IgG + NMOSD zugelassenen Antikörpers Inebilizumab (Uplizna®). Dem Experten zufolge weisen NMOSD-Betroffene eine erhöhte Zahl reifer CD19+ B-Zellen auf [8], die vermehrt pathogene AQP4-Autoantikörper (AQP4-IgG) freisetzen [8]. AQP4-IgG passieren die Bluthirnschranke (BHS) und binden im ZNS an AQP4-Kanäle auf Astrozyten, was das Komplementsystem aktiviert [9]. Die Folge sei eine komplementabhängige Zytotoxizität und ein antikörperabhängiger Zelltod. Durch den Astrozytenverlust und zytokingetriggerte Entzündungsprozesse komme es schließlich zur Degeneration von Oligodendrozyten und Demyelinisierung, verbunden mit dem Verlust von Nervenzellen [9].

Als wirksame Strategie, um die Entzündungsreaktion, die Entstehung von Läsionen und den Verlust von Astrozyten aufzuhalten, habe sich die Depletion der CD19+ B-Zellen bewährt [9, 10]. „Hier steht uns als zugelassene Therapie Inebilizumab, ein zielgerichteter Antikörper gegen CD19+ B-Zellen, zur Verfügung“, so Ringelstein. Daneben gebe es mit Rituximab noch einen CD20-Antikörper, der allerdings nur off-label eingesetzt werden könne. „Der Unterschied der B-Zell-Depletion

bei den beiden Antikörpern liegt darin, dass Rituximab weniger B-Zellen depletiert als Inebilizumab. Durch die CD19-Depletion mit Inebilizumab kann man auch Plasmablasten und Plasmazellen erreichen, was therapierelevant ist.“

Prof. Friedemann Paul, Berlin, verwies in diesem Zusammenhang auf die Rolle der Genetik. So gebe es unterschiedliche Genotypen des Fc-Rezeptors der B-Zelle. „Bei homozygoten FF-Genotypen kommt es unter Rituximab zu einer höheren Rückfallquote als bei VF- oder VV-Genotypen, während auf Inebilizumab alle Genotypen gleich gut ansprechen.“ Es haben sich in der Zulassungsstudie von Inebilizumab, N-Momentum, bei den unterschiedlichen Genotypen keine Unterschiede der B-Zell-Depletion gezeigt.

Daten aus der Zulassungsstudie N-Momentum

Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie der Phase II/III schloss 213 AQP4-IgG⁺-Patienten aus 99 Zentren in 25 Ländern ein und ermöglichte nach der randomisierten, kontrollierten Phase (RCP) von 197 Tagen den Übergang in die offene Verlängerungsphase (OLP) [10]. Die Patienten erhielten nach 3:1-Randomisierung entweder Inebilizumab 300 mg i.v. oder Placebo [10]. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines NMOSD-Schubs bis Tag 197. In den ersten 6 Monaten blieben 89 % der mit Inebilizumab behandelten Patienten schubfrei, was einer relativen Reduktion des Schubrisikos um 77 % im Vergleich zu Placebo entspricht [10]. Zudem führte die Behandlung mit Inebilizumab zu einem weniger schweren Schubprofil [11].

Auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte gab es positive Ergebnisse: Die mittlere kumulative Anzahl von Hospitalisierungen wurde um 29 % reduziert und es wurden 25 % weniger ZNS-Läsionen nachgewiesen. Im Vergleich zu Placebo kam es bei 57 % weniger Patienten zu einer Zunahme der Behinderung. In der Verlängerungsphase zeigte sich, dass die über 4 Jahre anhaltende B-Zell-De-

pletion durch Inebilizumab nach 2,5 Jahren zu einer Reduzierung der annualisierten Schubrate um 97 % im Vergleich zu Placebo führte [10, 14]. 83 % blieben über mehr als 4 Jahre frei von Schüben [12]. In Bezug auf die Verträglichkeit war Inebilizumab vergleichbar mit Placebo [10]. Am häufigsten traten Harnwegsinfektionen, Arthralgien, Kopf- und Rückenschmerzen auf. Ein erhöhtes Infektionsrisiko wurde nicht beobachtet [12].

Schmerz als Erstmanifestation – beim Experten nachgefragt

75 % aller NMOSD-Betroffenen leiden unter Schmerzen und 40 % unter schmerzassoziierten Depressionen [7]. PD Dr. Dr. Yavor Yalachkov, Frankfurt am Main, nimmt Stellung zur Belastung der Betroffenen durch den Schmerz.

Welche Art von Schmerzen können als Erstmanifestation auftreten?

Yalachkov: Manchmal ist das einzige und erste Symptom ein starker Kopfschmerz, z. B. in der Form von okzipitaler Neuralgie oder trigeminoautonomen Kopfschmerzen. Manchmal sind es aber auch neuropathische Schmerzen, wie Fallberichte zeigen. Diese Art von NMOSD-Erstmanifestationen sind zwar selten, stellen aber gleichzeitig eine große diagnostische Herausforderung dar. Umso wichtiger ist es, dass man die Relevanz der Schmerzsymptome im Kontext der NMOSD kennt. Es gibt natürlich auch die klassischen NMOSD-Symptome wie Visusreduktion, Lähmungen, Parästhesien oder Gangstörungen. Aber aus Patientensicht ist der Schmerz eines der Symptome, die die Lebensqualität am stärksten beeinträchtigen.

Was hat das für Auswirkungen für die Patienten?

Yalachkov: Die Arbeitsfähigkeit leidet, ebenso wie die Teilnahme am sozialen Leben. Bei etwa 40 % der Betroffenen kommt es auch zu psychischen Komorbiditäten wie Depressionen. Eine sehr spannende Studie hat gezeigt, dass Schmerzen unter den Symptomen sind, bei denen sich die NMOSD-Patienten mehr Aufmerksamkeit von ihrem Behandler wünschen [13].

Wie können Therapeuten unterstützen?

Yalachkov: Den Schmerz sollte man multimodal behandeln. Natürlich stehen im Vordergrund die symptomatischen Therapien – mittels etablierter medikamentöser und nicht medikamentöser Verfahren. Aus den Zulassungsstudien von Inebilizumab und ihren Verlängerungen weiß man, dass unter Inebilizumab die Schmerzen relevant zurückgehen, sodass hier auch die Rolle der effektiven Krankheitskontrolle sehr wichtig erscheint. Zusätzlich sollte der Behandler mit der Patientin oder dem Patienten die Schmerzmuster analysieren und ggf. ein Schmerztagebuch führen lassen.

NMOSD

Das Krankheitsbild

In Deutschland wird die Anzahl der Betroffenen auf 1500 bis 2000 geschätzt. NMOSD-Schübe können zu erheblichen, bleibenden Schäden führen. Ursache dafür ist eine eskalierende Autoimmunreaktion auf die Freisetzung von Immunglobulin-G gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4-IgG) durch

CD19-exprimierende B-Zellen [4]. Innerhalb von 5 Jahren nach dem Auftreten der Erkrankung erblinden 41% der Betroffenen auf mindestens einem Auge [5], 8% der Betroffenen sind auf einen Rollstuhl angewiesen [5] und 90% der Betroffenen erleben weitere Krankheitsschübe [6], 75% aller NMOSD-Patienten leiden unter Schmerzen, 40% unter schmerzassoziierten Depressionen [7]. Da die bei NMOSD-Schüben entstandenen Schäden meist irreversibel sind, ist die frühzeitige Schubprophylaxe von entscheidender Bedeutung für den Behandlungserfolg [3, 6].

Elke Engels, Bad Vilbel

Literatur

- [1] Borisov N, et al. Front Neurol 2018; 9(888): 1–15
- [2] Etemadifar M, et al. Mult Scler Int 2015; 2015: 174720
- [3] Ajmera MR, et al. J Neurol Sci 2018; 384: 96–103

- [4] Contetti EC, et al. Journal of Neuroinflammation 2021; 18: 208
- [5] Jiao Y, et al. Neurology 2013; 81: 1197–204
- [6] Wingerchuk DM, et al. Neurology 1999; 53(5): 1107–14
- [7] Azyzenberg I, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8(3): e985
- [8] Chihara N, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(9): 3701–6
- [9] Prasad S, Chen J. Semin Neurol 2019; 39(6): 718–31
- [10] Cree BAC, et al. Lancet 2019; 394: 1352–63
- [11] Weinshenker BG, et al. Poster 358,ECTRIMS 2019, Stockholm
- [12] Rensel M, et al. Mult Scler 2022; 28(6): 925–32
- [13] Kazuo F, et al. J Neurol Sci 2021; 428: 117546
- [14] Bennett et al. EBioMedicine 2022; 86: 104321

Publikationshinweis

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Horizon Therapeutics GmbH, jetzt ein Teil von Amgen GmbH, München.

Quelle: Industriesymposium „Individuelle Therapieentscheidungen bei NMOSD“ im Rahmen des DGKN-Kongresses am 7. März 2024, Frankfurt am Main; Veranstalter: Horizon Therapeutics, jetzt ein Teil von Amgen GmbH, München

Kurzinformation:

UPLIZNA® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Inebilizumab.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab in 10 ml, mit einer Konzentration von 10 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Natriumchlorid, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80 [E433], Wasser für Injektionszwecke. Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. **Anwendungsgebiet:** UPLIZNA® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere aktive Infektion, einschließlich aktiver chronischer Infektionen wie Hepatitis B, aktive oder unbehandelte latente Tuberkulose, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) in der Anamnese, stark immunsupprimierter Zustand, aktive Malignome. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfektion, Atemwegsinfektion, Nasopharyngitis, Grippe, Arthralgie, Rückenschmerzen, erniedrigte Immunglobuline, infusionsbedingte Reaktion. *Häufig:* Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster, Sinusitis, Lymphopenie, Neutropenie, Neutropenie mit später Manifestation. *Gelegentlich:* Sepsis, subkutaner Abszess, Bronchiolitis. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Februar 2024. Horizon Therapeutics Ireland DAC, 70 St. Stephen's Green, Dublin 2, D02 E2X4, Irland.**