

Current congress

CityCube Berlin

02.–05. November 2021

Digitalisierung ist der Schlüssel für eine personalisierte Gesundheitsversorgung

INTERVIEW MIT PROF. DR. BJÖRN TACKENBERG



Prof. Dr. Björn Tackenberg,
Roche Global Neuroscience

Welches Potenzial bietet die Digitalisierung für die Neurologie?

Wir stehen gerade am Beginn einer digitalen Revolution in der Medizin, die unser Verständnis und unseren Umgang mit Erkrankungen nachhaltig verändern wird. Unsere Hoffnung ist, dass die digitale Transformation in der Medizin dazu beitragen wird, dass Menschen mit einer Erkrankung in Zukunft nicht mehr nur reaktiv behandelt werden, sondern ihre Gesundheit aktiv verbessert werden kann. Dies gilt natürlich auch für neurologische Erkrankungen, die weltweit über 700 Mio. Menschen betreffen. Fast jeder weiß, wie diese Erkrankungen die Fähigkeit der Betroffenen beeinträchtigen, mit anderen Menschen in Kontakt zu treten, sich zu bewegen und sich zu erinnern. Ob es sich um die Alzheimer-Erkrankung, Multiple Sklerose oder eine von vielen seltenen Krankheiten wie z. B. die Huntington-Erkrankung, Spinale Muskelatrophie (SMA) oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) handelt.

Inwiefern engagiert sich Roche im Bereich Digitalisierung in der Neurologie?

Wir arbeiten gemeinsam mit Partnern auf der ganzen Welt an einer Zukunft,

in der Erkrankungen des zentralen Nervensystems das menschliche Potenzial nicht länger einschränken – um dazu beizutragen, das zu bewahren, was den Menschen ausmacht. Unser Engagement geht dabei weit über unsere Medikamente hinaus. Um erfolgreich zu sein, glauben wir, dass wir Krankheiten früher erkennen, sie genauer und objektiver überwachen und Medikamente entwickeln müssen, mit denen wir Patienten wirksamer und individueller behandeln können. Dazu entwickeln wir für neurologische Indikationen beispielsweise smartphonebasierte Technologien zur Überwachung der Kognition und Motorik in Echtzeit, damit wir das Fortschreiten der Behinderung besser verstehen können. Ein ganz wesentlicher Punkt ist dabei, dass wir uns über Digitalisierungsprojekte auch vernetzen können, d. h. wir können ärztliche Kompetenzen und Spezialwissen bündeln und über verschiedene Sektoren hinweg nutzbar machen. So können wir Universitätskliniken mit Allgemeinärzten verbinden, um Wissen zu transferieren, die Behandlung für Patienten zu optimieren und die Diagnosequalität zu steigern.

Seit Kurzem ist die smartphonebasierte Software Floodlight® MS in Apps von Kooperationspartnern integriert. Inwiefern kann diese die Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose verbessern?

Smartphones mit ihren Sensoren und entsprechende Gesundheits-Apps bieten ganz neue Möglichkeiten für das Monitoring und das aktive Management von Erkrankungen – und werden

zunehmend auch in der Regelversorgung eingesetzt. Wir wollen mit der integrierten Software dazu beitragen, dass individualisierte Auswirkungen chronischer Erkrankungen wie MS letztendlich objektivierbar werden und wir das Fortschreiten der Erkrankung besser verstehen können.

Die wissenschaftliche Software ermöglicht es, ganz nah am Patienten in seinem oder ihrem Alltag diese Auswirkungen der Erkrankung zu messen und möglicherweise zukünftig auch Krankheitsverläufe zu prognostizieren. Die Behandlung kann dann idealerweise so frühzeitig angepasst werden, dass sich ein schwerer Krankheitsverlauf verhindern lässt. Gleichzeitig wächst natürlich das Wissen über Erkrankungen wie MS: Wir haben quasi eine forschende Versorgung, die mit jedem Datensatz heute neues Wissen für zukünftige Behandlungsstrategien generiert. Damit können wir gleichzeitig auch Therapieentscheidungen mit mehr Informationen unterstützen.

Gibt es neben dieser Software noch weitere Beispiele für digitale Projekte – und wie können diese Ärzten und Patienten helfen?

Wir arbeiten derzeit an einer Vielzahl digitaler Projekte. Zum Beispiel überlegen wir uns, wie wir Veränderungen der Stimme digitalisiert messen können, um neurologische Symptome früh zu erkennen und z. B. bei Parkinson rechtzeitig gegensteuern zu können. Im Bereich der Demenzerkrankungen arbeiten wir ebenfalls an Tools zur Früherkennung. Und auch bei neuromuskulären Erkrankungen entwickeln wir objektive Messmethoden zur Veränderung der Muskelkraft oder Bewegungsfähigkeit.

Wenn Sie uns noch einen Ausblick in die Zukunft geben könnten: Inwiefern wird die Digitalisierung zu einer personalisierten Gesundheitsversorgung in der Neurologie beitragen?

Wir haben die große Chance, patientenzentrierter zu arbeiten und sehr viel besser erkennen zu können, wo chronische Erkrankungen im täglichen Umfeld von Patienten relevant sind. Und wo wir ggf. unsere Therapiekonzepte auch noch einmal anpassen können. Dabei sind wir uns bewusst, dass wir es nicht allein schaffen. Um in den Neurowissenschaften einen entscheidenden Einfluss zu erzielen, müssen wir uns auf eine Entdeckungsreise begeben, welche auch die Zusammenarbeit mit ebenso leidenschaftlichen Fürsprechern, Koalitionen und Partnern aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie einschließt.

Wir werden weiterhin unser wissenschaftliches Verständnis erweitern, um wissenschaftliche und medizinische Fortschritte zu erzielen und hoffentlich einige der schwierigsten Herausforderungen in den Neurowissenschaften von heute zu lösen. Informationen und Daten waren schon immer der Schlüssel für medizinischen Fortschritt. Noch nie ließen sich so viele Informationen mit Gesundheitsbezug erfassen wie heute. Damit einher geht eine regelrechte Explosion des Wissens in der Medizin.

Wir werden weiterhin unser wissenschaftliches Verständnis erweitern, um wissenschaftliche und medizinische Fortschritte zu erzielen und hoffentlich einige der schwierigsten Herausforderungen in den Neurowissenschaften von heute zu lösen. Informationen und Daten waren schon immer der Schlüssel für medizinischen Fortschritt. Noch nie ließen sich so viele Informationen mit Gesundheitsbezug erfassen wie heute. Damit einher geht eine regelrechte Explosion des Wissens in der Medizin.

Digitalisierung: Schlüssel für eine personalisierte Gesundheitsversorgung

Im Interview spricht Prof. Dr. Björn Tackenberg über die Chancen der digitalen Transformation für die Neurologie und nennt konkrete Beispiele für digitale Anwendungen, die die Versorgung verbessern können. Auf ▶ S. 1 werden digitale Gesundheitslösungen vorgestellt, von denen Menschen mit MS bereits heute profitieren.

Multiple Sklerose (MS)

In der Kongressnachlese auf ▶ S. 2 und ▶ S. 3 werden praxisrelevante neue Studiendaten von den Jahrestagungen 2021 der AAN und EAN zusammengefasst. Einen Schwerpunkt nimmt das Thema COVID-19 bei MS ein (▶ S. 3). Weitere Themen beziehen sich auf Progression bei MS (▶ S. 2), Daten zum frühen Einsatz einer hochwirksamen Therapieoption bei RRMS-Patienten (▶ S. 3) sowie Daten zur Adhärenz und Persistenz (▶ S. 2) von MS-Therapien.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Für Patienten mit NMOSD – einer Gruppe seltener chronisch-entzündlicher Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems – steht seit Juni 2021 ein IL-6-Rezeptorinhibitor als neue Therapieoption zur Verfügung, der bei AQP4-seropositiver Erkrankung eingesetzt werden kann. Auf ▶ S. 3, 4 werden das Anwendungsgebiet und die zulassungsrelevanten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs erläutert.

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) ist seit März 2021 ein orales Medikament zugelassen, das einfach zu Hause verabreicht werden kann. Der Wirkstoff wurde im bisher breitesten klinischen Studienprogramm zu SMA umfassend bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen mit einer SMA-Erkrankung untersucht. Die wichtigsten Daten und Fakten zu dieser oralen SMA-Therapie werden auf ▶ S. 4 kompakt vorgestellt.

Digitale Gesundheitslösungen für MS

Multiple Sklerose verläuft bei jedem Patienten individuell [1–3]. Daher sind eine patientenzentrierte Versorgung und eine gemeinsame Entscheidungsfindung (shared-decision-making) zwischen Arzt, Patient und MS-Nurse entscheidend für die Prognose. Digitale Medizinprodukte stellen eine Chance für die Gesundheitsversorgung von Menschen mit MS dar. Sie sollen:

- das Verständnis zur Erkrankung und zum Verlauf der MS voranbringen,
- Patienten beim aktiven Krankheitsmanagement unterstützen und
- die Lebensqualität von Menschen mit MS in allen Phasen der Erkrankung verbessern.

Digitale Angebote für Menschen mit MS

Die wissenschaftsbasierte Smartphone-Anwendung Floodlight® MS

wurde von Roche entwickelt, um Menschen mit MS zu ermöglichen, zwischen Arztbesuchen ihre motorischen und kognitiven Funktionen selbst zu messen. Hierfür wurden gemeinsam mit MS-Experten 5 Tests zur Erfassung objektiver Daten aus 3 funktionalen Domänen (Kognition, Handmotorik, Gehfähigkeit) entwickelt. Jeder der 5 Tests ist einzeln CE-zertifiziert und als Medizinprodukt zugelassen. In Deutschland ist die smartphonebasierte Software nicht als eigenständige App verfügbar, sondern wird in bestehende Anwendungen von Kollaborationspartnern, wie die therapieunabhängige App Emendia® mit dem MS-Modul von Neurosys und die ganzheitliche App Brisa® von Temedica, integriert.

Brisa wurde speziell für MS-Patienten für ein aktives Krankheitsmanagement entwickelt. Eingebettet ist der mobile Therapieassistent „OcreButler“. Die App kombiniert therapiebegleitende Services und verhaltensabhängige Unterstützung. Sie basiert auf einer individuellen Dateneingabe der Betroffenen

FAZIT

Die digitalen Gesundheitslösungen ermöglichen Arzt, Patient und MS-Nurse das Erkennen von subtilen Veränderungen im individuellen Krankheitsverlauf, ein aktives Krankheitsmanagement und sind eine Chance für eine verbesserte Versorgung von Menschen mit MS.

WEITERE INFORMATIONEN

Fachportal von Roche unter go.roche.de/digitale_loesungen



und der Beobachtung des individuellen Krankheitsverlaufs.

Literatur

- Comi G et al. EAN 2021; ePresentation EPR-056
- National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2015). Multiple Sclerosis: Hope Through Research; Im Internet: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research> (abgerufen am 02.09.2021)
- Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 02.09.2021)

PODCAST

Nervennahrung – der Podcast für aktive Neurologen

In der Podcastserie „Nervennahrung – der Podcast für aktive Neurologen“ tauschen sich die beiden Gastgeber Prof. Dr. Mathias Mäurer und Prof. Dr. Sven Meuth abwechselnd gemeinsam mit ihren Gästen über die gesamte Bandbreite der Neurowissenschaften aus – von Biomarkern über Schlaganfall, Impfen bei MS und optische Kohärenztomografie bis hin zu Leitlinien.



KARL Demeter Verlag

Progression bei MS: von Anfang an

Abhängig oder unabhängig von Schüben

Sowohl die schubförmige MS (RMS) als auch die primär progrediente MS (PPMS) werden von Experten heute beide als von Beginn an fortschreitende Erkrankung verstanden [1–5]. Die Behinderungsprogression kann dabei schubabhängig (Relapse-Associated Worsening, RAW) oder schubunabhängig (Progression Independent of Relapse Activity, PIRA) erfolgen [1, 6].

PIRA trägt wesentlich zum Fortschreiten der Erkrankung bei [1, 2, 6] – auch bei RMS, wie Auswertungen gepoolter Daten der OPERA-Studienpopulation zu Ocrelizumab verdeutlichen: Eine Behinderungsprogression erfolgte zu 82,4 % aufgrund einer schubunabhängigen Verschlechterung [6].

Langzeitdaten bestätigen anhaltende Wirksamkeit

Die 6,5-Jahres-Daten untermauern, dass RMS- und PPMS-Patienten, die von Beginn an mit Ocrelizumab behandelt wurden, stärker von einer Verlangsamung der Behinderungsprogression profitieren als Patienten, die in den ersten 2–3 Jahren in der Kontrollgruppe waren und zunächst entweder Interferon-beta 1a oder Placebo erhielten, bevor sie auf Ocrelizumab umgestellt wurden [8, 9]. Zu diesem Effekt trägt wahrscheinlich sowohl die Senkung des Risikos von RAW als auch von PIRA durch Ocrelizumab bei [1, 6].

FAZIT

Es gilt, die verborgene Progression – PIRA – früh zu erkennen und zu unterdrücken. Die vor der Therapie entstandene Behinderungsprogression kann nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Pflichttext

▼ 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. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234.

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Ocrelizumab. Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml. Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: RMS: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. PPMS: Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; aktuell vorliegende, aktive Infektion; schwer immunsupprimierter Zustand; bekannte aktive Malignome. Nebenwirkungen: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Influenza, Immunglobulin M im Blut erniedrigt, Infusionsbedingte Reaktionen (u. a. Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Flush, Hypotonie, Pyrexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Rachenreizung, oropharyngeale Schmerzen, Dyspnoe, Pharynx- oder Larynxödeme, Übelkeit, Tachykardie), Sinusitis, Bronchitis, oraler Herpes, Gastroenteritis, Infektion der Atemwege, virale Infektion, Herpes zoster, Konjunktivitis, Zellulitis, Husten, Katarrh, Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Neutropenie, die auch verspätet auftreten kann. Verschreibungspflichtig. Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer: Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Mai 2021.

- RRMS (schubförmig remittierende Multiple Sklerose) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
- SPMS (sekundär progrediente MS) = Verlaufsform, die aus einer schubförmig remittierenden MS (RRMS) hervorgeht, bei der die akut-entzündliche Aktivität in Form abgrenzbarer Schübe immer seltener wird oder ganz fehlt. Die neurodegenerativen ZNS-Veränderungen dominieren immer stärker und die Behinderung nimmt stetig zu. Wird die SPMS weiterhin von Schüben begleitet, spricht man von einer rSPMS (sekundär progrediente MS mit aufgesetzten Schüben).
- Frühe primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.

Kongressnachlese Ocrelizumab 2021

Virtuelle Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN)

Im Rahmen der AAN-Jahrestagung 2021 wurden eine Reihe neuer, praxisrelevanter Daten zu Ocrelizumab vorgestellt: So ergab eine Interimsanalyse der Phase-III-Studie ENSEMBLE, dass die frühzeitige Therapie mit dem antiCD20-Antikörper auch bei neu diagnostizierten, therapienaiven RRMS-Patienten die Krankheitsaktivität deutlich verringert [1]. Real-World-Daten untermauerten, dass die Behandlung mit Ocrelizumab bei einem langen applikationsfreien Therapieintervall (alle 24 Wochen, nach Initialdosis [2]^d) mit einer sehr hohen Adhärenz und Persistenz verbunden ist [3–5]. Des Weiteren bestätigten Studiendaten zur Sicherheit von Ocrelizumab erneut dessen konsistent günstiges Nutzen-Risiko-Profil – auch im Langzeitverlauf nach 7 Jahren [6].

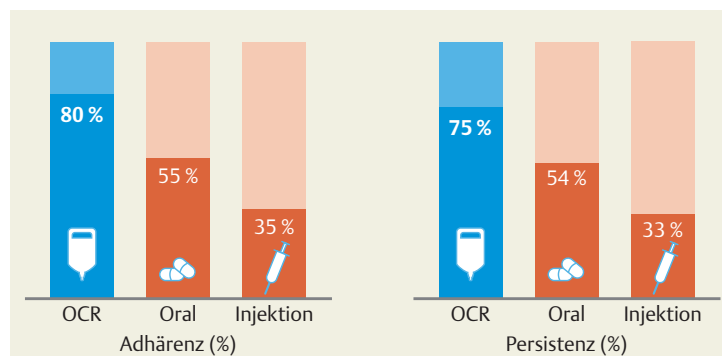
Früher Einsatz – kaum Krankheitsaktivität

Eine frühzeitig eingesetzte hochwirksame MS-Therapie kann sich als vorteilhaft erweisen im Hinblick auf das Verlangsamen der Behinderungsprogression im Langzeitverlauf. Daher untersucht die Phase-III-Studie ENSEMBLE den frühen Einsatz von Ocrelizumab bei 678 RRMS-Patienten, deren aktive Erkrankung neu diagnostiziert und noch unbehandelt ist. Die Einjahres-Interimsanalyse zeigte den Vorteil dieses Ansatzes auf: 84,8 % der Patienten waren nach einem Jahr frei von Krankheitsaktivität (gemessen über den kombinierten Endpunkt NEDA; no evidence of disease activity). Dabei zeigten 92,8 % der Patienten keine Anzeichen von klinischer Krankheitsaktivität und 91,3 % der Patienten keine Anzeichen von radiologischer Krankheitsaktivität. Die Autoren schlussfolgern daher, dass Ocrelizumab bei therapienaiven RRMS-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und aktiver Erkrankung eine weitgehende Kontrolle der Krankheitsaktivität erzielt [1].

Hohe Adhärenz und Persistenz

Pineda und Mitarbeiter präsentierten auf der diesjährigen AAN-Jahrestagung neue Real-World-Daten zu Ocrelizumab [2]. Hierzu analysierten sie die US-Claims-Datenbank mit 4396 MS-Patienten zwischen 18 und 80 Jahren, die zwischen April 2016 und Dezember 2019 zum ersten Mal eine verlaufsmodifizierende Therapie (DMT) erhielten. Patienten mit RRMS und SPMS mit aufgesetzten Schüben sowie PPMS

^d Die Initialdosis von 600 mg wird in Form von 2 getrennten intravenösen Infusionen gegeben; eine erste Infusion, gefolgt von einer zweiten Infusion, die 14 Tage später gegeben wird [2].



► Abb. 1 Deutlich höhere Adhärenz und Persistenz unter Ocrelizumab nach 24 Monaten [3].

zeigten auch nach 2 Jahren Therapie mit Ocrelizumab im Vergleich zu anderen MS-Therapieanwendungen höchste Raten für Adhärenz (Therapie-treue) und Persistenz (Therapie-verweildauer) [2]:

- Adhärenzrate nach 12 Monaten: 90 % unter Ocrelizumab vs. 68 % unter oraler Therapie vs. 53 % unter injizierbarer Therapie; nach 24 Monaten bei 80 % unter Ocrelizumab vs. 55 % unter oraler vs. 35 % unter injizierbarer Therapie (► Abb. 1).
- Persistenzrate nach 12 Monaten: 89 % in der Ocrelizumab-Gruppe vs. 71 % unter oraler Therapie vs. 57 % unter injizierbarer Therapie. Nach 24 Monaten lag die Persistenzrate unter Ocrelizumab noch bei 75 % und damit deutlich höher als unter anderen (► Abb. 1).
- Therapieabbrüche waren innerhalb von 24 Monaten unter der Infusionstherapie mit Ocrelizumab mit 25 % deutlich seltener als unter anderen DMTs (orale Therapie: 46 %; Injektionstherapie: 67 %).

Die hohe Adhärenz und Persistenz unter Ocrelizumab wird zudem in weiteren internationalen Auswertungen [7, 8] sowie der deutschen CONFIDENCE-Studie bestätigt [9].

Vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil in der Langzeittherapie

Die bei der AAN-Jahrestagung präsentierten Studiendaten zur Sicherheit von Ocrelizumab bei 5680 Patienten bestätigten auch nach 7 Jahren Nachbeobachtungszeit erneut das konsistent günstige Nutzen-Risiko-Profil des antiCD20-Antikörpers. In die aktualisierte Sicherheitsanalyse wurden die Daten aller Patienten mit RMS und PPMS aus den Phase-II- und Phase-III-Studien sowie deren offenen Extensionsstudien (OLE) wie auch den laufenden Phase-IIIb-Studien einbezogen, die bis Januar 2020 mindestens eine Ocrelizumab-Infusion erhalten haben. Es konnten keine neuen Sicherheitssignale beobachtet werden [6].

FAZIT

Sowohl Adhärenz als auch Persistenz sind bei einer Behandlung von MS-Patienten wichtig, um die therapeutischen Ziele und eine Verlangsamung der Progression zu erreichen [4, 5]. Damit kann ein langanhaltender Therapieerfolg sichergestellt werden.

WEITERE INFORMATIONEN

Über den QR-Code gelangen Sie zu weiteren Informationen zu den Themen Adhärenz und Persistenz, Patientenpräferenz und Applikationsfreiheit bei der MS-Therapie.



Literatur

- Vollmer T et al. AAN 2021; Poster Presentation P15.099
- Fachinformation Ocrevus®, Stand April 2021
- Pineda E et al. AAN 2021; Poster Presentation P15.228
- Johnson KM et al. J Manag Care Spec Pharm 2017; 23: 844–852
- Burks J et al. Clinicoecon Outcomes Res 2017; 9: 251–260
- Hauser S et al. AAN 2021; Poster Presentation P15.203
- Butzkueven H et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2020; Poster Presentation P0909
- Engmann NJ et al. J Manag Care Spec Pharm 2021; 27: 639–649
- Meuth S et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2020; Poster Presentation P1063

Virtuelle Tagung der European Academy of Neurology (EAN)

Ocrelizumab führt zu höherer Arbeitsleistung und geringerer Arbeitseinschränkung bei RRMS-Patienten

Die offene Phase-IIIb-Studie CASTING untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab bei 680 Patienten mit RRMS, die auf eine oder 2 vorherige DMTs unzureichend angesprochen hatten und auf Ocrelizumab umgestellt wurden. Comi und Mitarbeiter analysierten die Studiendaten

zur Arbeitsleistung und Arbeitseinschränkungen und konnten belegen, dass sich die Produktivität am Arbeitsplatz erhöhte und die Aktivitätseinschränkungen, gemessen am WPAI (work productivity and activity impairment)-Score der Patienten, signifikant abnahmen [1].

Dies hielt über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren kontinuierlich an. Gleichzeitig verringerten sich die Symptomlast (gemessen anhand des SymptoMScreen-Tools) sowie physische und psychische Auswirkungen der MS (gemessen anhand des MSIS-29, der 29-item Multiple Sclerosis Impact-Scale) [1].

Sicherheit von Ocrelizumab bestätigt

Subgruppenanalysen der CASTING-Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zeigten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Ocrelizumab bei RRMS unabhängig von Alter und Art bzw. Anzahl vorheriger DMT mit dem der Zulassungsstudien vergleichbar ist [2–4]. Es wurden auch hier keine neuen Sicherheitsprofile beobachtet.

Weltweit erhielten bis Dezember 2020 bereits über 200 000 Patienten mit RMS und PPMS Ocrelizumab (> 300 000 Patientenjahre Exposition) [5].

FAZIT

RRMS-Patienten unter Ocrelizumab sind aktiver und produktiver bei günstigem Sicherheitsprofil [1, 3].

[5] Roche data on file: 31 December 2020, post-marketing experience; 27 March 2020, clinical trials data cut-off. Im Internet: <https://www.ocrelizumabinformation.com/global/> (letzter Zugriff 18.08.2021)

Literatur

- [1] Comi G et al. EAN 2021; ePresentation EPR-056
- [2] Oreja-Guevara C et al. EAN 2021; Platform Presentation OPR-083
- [3] Hauser SL et al. N Engl J Med 2017; 376: 221–234
- [4] Montalban X et al. N Engl J Med 2017; 376: 209–220

COVID-19 und Impfen

Update zu Ocrelizumab

Kister und Mitarbeiter präsentierten auf der AAN-Jahrestagung eine Interimsanalyse einer laufenden, prospektiven Studie zu Antikörper- und T-Zell-Antworten bei Patienten mit MS, die sich mit COVID-19 infiziert haben und mit Ocrelizumab oder anderen krankheitsmodifizierenden Therapien behandelt wurden [1]. Von 212 Patienten erhielten 36% Ocrelizumab. Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 konnten noch mindestens 9 Monate (Mittelwert: 260 ± 115 Tage) Antikörper- und T-Zell-Antworten detektiert werden. In der Ocrelizumab-Gruppe war lediglich die Antikörperantwort gegen das Spikeprotein von SARS-CoV-2, nicht aber die T-Zell-Antwort vermindert. Der verringerte Anteil antikörperpositiver Patienten lässt sich hierbei durch die periphere B-Zell-Depletion durch Ocrelizumab erklären.

Weitere aktuelle Studien zur humoralen und zellulären Immunantwort unter einer B-Zell-depletierenden Therapie hatten ebenfalls keine verminderte T-Zell-Antwort auf das SARS-CoV-2-Vakzin ergeben [2–4].

Das Robert Koch-Institut (RKI) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfehlen MS-Patienten eine Weiterführung der MS-Therapie auch während der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie [5, 6].

Die Sicherheit von Ocrelizumab wird daher zusätzlich im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungen untersucht.

COVID-19-Krankheitsverlauf unter Ocrelizumab

Hauser und Mitarbeiter stellten auf dem EAN eine Auswertung von Daten aus 10 klinischen Studien^e zu Ocrelizumab vor. Von 3974 Patienten hatten 193 eine symptomatische SARS-CoV-2-Infektion [7].

Die Mehrheit (65,8%) der unter Ocrelizumab-Therapie an COVID-19 erkrankten RMS- bzw. PPMS-Patienten hatten einen milden bis moderaten Krankheitsverlauf [7]. Von den Patienten, die schwer an COVID-19 erkrankten, waren 49,1% männlich, 43,9% älter als 50 Jahre und 40,4% hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Diese Risikofaktoren stimmten mit denen für allgemeine und in MS-Registern untersuchte Patientenpopulationen überein [7–9].

Ausreichende Immunreaktion nach Impfung

Die VELOCE-Studie untersuchte die humorale Immunantwort von Patienten mit RMS unter einer Therapie mit Ocrelizumab auf verschiedene Vakzine und lieferte erste Daten und damit Hinweise für ein mögliches Impfmanagement bei MS-Patienten.

WEITERE INFORMATIONEN

Über den QR-Code erhalten Sie ausführliche Informationen zum Thema COVID-19, Impfen und Ocrelizumab.



Zwölf Wochen nach einer Behandlung mit Ocrelizumab wurden Impfstoffe gegen Tetanus, Pneumokokken und Influenza injiziert und die Immunreaktion dann mit der von Patienten verglichen, die mit Interferon-beta-1a-s.c.-Präparaten vorbehandelt waren. In der Ocrelizumab-Gruppe beobachteten die Untersucher eine – wenn auch abgeschwächte – humorale Immunantwort.

Die Autoren schlossen, dass eine Impfung auch nach Beginn einer Therapie mit Ocrelizumab wahrscheinlich bei den meisten Patienten zu einer ausreichenden Immunreaktion führt. Dementsprechend sollte geimpft werden, wenn eine sinnvolle Indikation besteht [10].

Zur Antikörper-Entwicklung nach SARS-CoV-2-Impfung bzw. COVID-19-Erkrankung liegen unterschiedliche Daten vor [11, 12]. Zudem ist laut RKI noch unklar, welcher Antikörpertiter als positiv gewertet werden kann [13].

FAZIT

- Die T-Zell-Antwort bleibt unter Ocrelizumab nach SARS-CoV-2-Infektion vollständig erhalten. Unter einer Ocrelizumab-Behandlung kann eine adaptive Immunantwort auf eine SARS-CoV-2-Infektion erzeugt werden.
- COVID-19-Verlauf war unter Ocrelizumab meist mild bis moderat.
- Für die B-Zell-gerichtete MS-Therapie mit Ocrelizumab ist ein studiengeprüftes Impfster belegt – 12 Wochen nach der letzten bis 6 Wochen vor der nächsten Infusion [10].

Literatur

- [1] Kister I et al. AAN 2021; Presentation P15.014
- [2] Apostolidis SA et al. medRxiv 2021.06.23.21259389; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.23.21259389>
- [3] Madelon N et al. medRxiv 2021.07.21.21260928; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260928>
- [4] Gadani SP et al. medRxiv 2021.08.23.21262472; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.21262472>
- [5] Robert Koch-Institut. Impfungen bei Vorerkrankungen: Häufig gestellte Fragen und Antworten. Im Internet: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ-Liste_Impfen_und_Grunderkrankungen.html (letzter Zugriff 18.08.2021)
- [6] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Immuntherapien bei neuroimmunologischen Erkrankungen vor dem Hintergrund der SARS-CoV-2-Pandemie. 21.04.2020. Im Internet: <https://dgn.org/neuronews/neuronews/immuntherapien-bei-neuroimmunologischen-erkrankungen-vor-dem-hintergrund-der-sars-cov-2-pandemie/> (letzter Zugriff 18.08.2021)
- [7] Hauser SL et al. EAN 2021; Platform Presentation OPR-206
- [8] Sormani MP et al. Ann Neurol 2021; 89: 780–789
- [9] Louapre C et al. JAMA Neurol 2020; 77: 1079–1088
- [10] Bar-Or A et al. Neurology 2020; 95: e1999–e2008
- [11] Sormani MP et al. EBioMedicine 2021. Epub Sept, 22 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103581>
- [12] Habek M et al. J Neuroimmunol 2021 Oct 15; 359: 577696
- [13] Robert Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Im Internet: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html (letzter Zugriff 24.09.2021)

^e OPERA I, OPERA II, ORATORIO, Phase-II, LIBERTO, CONSONANCE, ENSEMBLE, VELOCE, OCARINA, OBOE; Klinischer Datenschnitt 27. November 2020 [3]

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Zulassung von Satralizumab

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD von engl. neuromyelitis optica spectrum disorders) sind eine Gruppe seltener autoimmunbedingter chronisch-entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) [1].

Zu den Kardinalsymptomen, die alleine oder in Kombination auftreten können, zählen [1]:

- akute Myelitis mit sensiblen, motorischen und/oder autonomen Reiz- oder Ausfallerscheinungen bis hin zum vollständigen sensomotorischen Querschnitt
- akute Opticusneuritis mit schmerzhaften ein- oder beid-

seitigen Sehstörungen bis hin zur Erblindung

- Area-postrema-Syndrom mit Übelkeit, unstillbarem Schluckauf und/oder anhaltendem Erbrechen

NMOSD-Symptome treten in der Regel schubförmig auf und können zu irreversiblen, neurologischen und körperlichen Behinderungen führen

[1, 2]. Wegweisend für die Diagnose ist insbesondere der Nachweis von Autoantikörpern gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4) im Serum – rund 3 von 4 Betroffenen sind AQP4-IgG-seropositiv [1, 2].

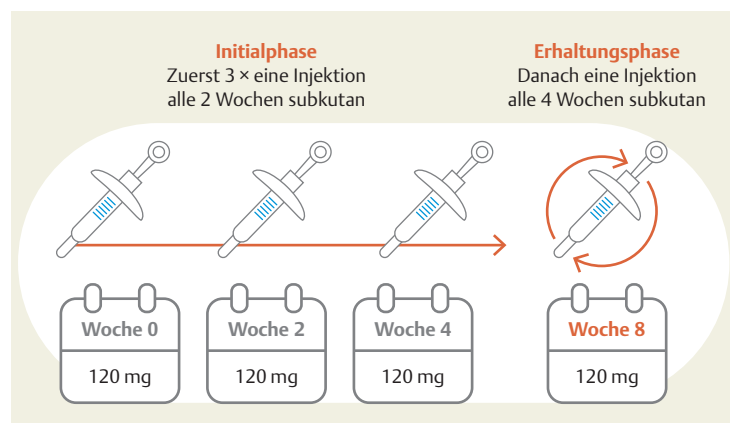
Für NMOSD-Patienten, bei denen sich diese AQP4-Antikörper nachweisen lassen, steht seit Juni 2021 mit Satralizumab (Enspryng[®]) eine neue Behandlungsoption zur Schubprophylaxe in der EU zur Verfügung [3]. Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gezielt sowohl an die mem-

branständigen als auch löslichen Formen des Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptors bindet und dadurch die IL-6 nachgeschaltete Signalgebung durch diese Rezeptoren inhibiert [3].

Anwendungsgebiet und Zulassung von Satralizumab

Der IL-6-Rezeptorinhibitor Satralizumab ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit anti-AQP4-IgG-seropositiver NMOSD entweder als Mo-

notherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder orale Kortikosteroide) zugelassen [3]. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse der beiden randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien SAKuraStar und SAKuraSky [4, 5]. Sowohl als subkutane Monotherapie (SAKuraStar) als auch in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie (SAKuraSky) reduzierte Satralizumab bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten das



► **Abb. 2** Therapieintervalle mit Satralizumab: Initial- und Erhaltungphase [3].

Risiko für einen erneuten Schub um 74 % (Hazard Ratio [HR] 0,26; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,11–0,63) bzw. 79 % (HR 0,21; 95 %-KI: 0,06–0,75) im Vergleich zu Placebo bzw. zu einer Behandlung mit Immunsuppressiva plus Placebo [4, 5]. Von den ausschließlich mit Satralizumab behandelten AQP4-IgG-seropositiven Patienten (n = 64) der SAKuraStar-Studie waren nach 48 Wochen 83 % und nach 96 bzw. 144 Wochen 77 % schubfrei [4]. In der Subgruppe der AQP4-IgG-seropositiven Patienten (n = 55) der SAKuraSky-Studie waren sowohl

nach 48 als auch 96 Wochen 92 % und nach 144 Wochen 85 % der Patienten mit Satralizumab-Add-On-Therapie schubfrei [5]. Dabei zeigte Satralizumab in beiden Studien ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit [4, 5].

Zur langfristigen Immuntherapie der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD wird Satralizumab nach einer Initialphase (3 × alle 2 Wochen) alle 4 Wochen subkutan verabreicht (► **Abb. 2**) [3].

Wirkmechanismus Satralizumab

Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper mit innovativer Recyclingtechnologie: Nach der Aufnahme des Antigen-Antikörper-Komplexes in eine IL-6-Rezeptorzelle dissoziiert Satralizumab pH-abhängig vom Antigen wieder ab und wird anschließend wieder ins Plasma zurückgeführt („recycelt“), wo es erneut an einen weiteren IL-6-Rezeptor binden und diesen neutralisieren kann [6]. Dieser Mechanismus ermöglicht durch entsprechende Halbwertszeit und Plasmapersistenz die subkutane Applikation von Satralizumab in einem 4-wöchigen Intervall.

Pflichttext

▼ 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. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234.

Enspryng® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Satralizumab. **Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze enthält 120 mg Satralizumab in 1 ml. Sonstige Bestandteile: Histidin, Asparaginsäure, Arginin, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Hyperlipidämie, Kopfschmerzen, Arthralgie, injektionsbedingte Reaktionen, erniedrigte Leukozytenzahl, Hypofibrinogenämie, Schlaflosigkeit, Migräne, Bradykardie, Hypertonie, allergische Rhinitis, Gastritis, Ausschlag, Pruritus, muskuloskeletale Steifigkeit, peripheres Ödem, erniedrigte Neutrophilenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, erhöhte Transaminasen, erhöhtes Bilirubin im Blut, Gewichtszunahme. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juni 2021.

Spinale Muskelatrophie Zulassung von Risdiplam

Spinale Muskelatrophie umfasst eine Gruppe seltener genetisch bedingter Krankheiten, bei denen es zu einer fortschreitenden Degeneration der Motoneurone im Rückenmark kommt. Am häufigsten ist die autosomal-rezessiv vererbte 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA). Die resultierenden Muskelatrophien, Paresen und Muskelhypotonien betreffen nicht nur motorische Funktionen, auch Herz- und Atemfunktion können beeinträchtigt werden, je nach Schweregrad der Erkrankung (Typ 0 für schwerste Verlaufsform bis Typ 4 mit sehr langsam verlaufender Muskelschwäche und normaler Lebenserwartung) [1]. Ursache ist eine Mutation oder Deletion des Survival-Motor-Neuron-1-Gens (SMN1), die zu einem Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein führt. SMA gilt als die häufigste Ursache der genetisch bedingten Säuglingssterblichkeit [1].

Im März 2021 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Risdiplam (Evrysdi®) für die Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten, mit einer bis 4 Kopien des SMN2-Gens oder einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA in der EU zugelassen [2].

Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit

Risdiplam ist eine niedermolekulare Verbindung („small molecule“), die den Spleißprozess am SMN2-Gen, dem zu SMN1 paralogem Gen,

modifiziert [3]. Risdiplam inhibiert durch die Bindung an 2 spezifischen Spleißstellen das Herausschneiden von Exon 7 [3]. Dies erhöht die Menge an funktionellem SMN-Protein, was zum Schutz von Motoneuronen beiträgt [4]. Als kleines Molekül überwindet Risdiplam die Blut-Hirn-Schranke [2], wodurch die Verteilung im gesamten ZNS und im peripheren Gewebe gewährleistet ist [5–7]:

- Im klinischen Studienprogramm zu Risdiplam führte der Einsatz des hochselektiven SMN2-Spleißmodifikators bei Patienten aller Altersgruppen zu einem raschen und anhaltenden Anstieg des SMN-Proteinspie-

gels [8–11]. Nach 4 Wochen Behandlung zeigte sich ein mehr als 2-facher Anstieg im Blut, der über 12 Behandlungsmonate aufrechterhalten wurde [2].

- Bei den symptomatischen Säuglingen mit Typ-1-SMA bewirkte die tägliche Gabe von Risdiplam eine Verlängerung des Lebens: 93 % der Säuglinge waren nach 12-monatiger Therapie noch am Leben [10].
- Im bisher breitesten klinischen Studienprogramm bei SMA-Betroffenen zwischen einem Monat und 60 Jahren zeigte Risdiplam eine hohe und konstante Wirksamkeit [2, 8–11].
- Zusätzlich bietet Risdiplam ein gutes Sicherheitsprofil [2, 8–10, 12, 13].
- Risdiplam kann als einzige SMA-Therapie unkompliziert mittels oraler Spritze oder über eine Sonde verabreicht zu Hause eingenommen werden [2].
- Mehr als 3000 Patienten wurden bereits weltweit mit Risdiplam behandelt.

Literatur

- [1] D'Amico A et al. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 71

FAZIT

Im bisher breitesten klinischen Studienprogramm zu SMA zeigte Risdiplam eine hohe und konstante Wirksamkeit bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen. Als einzige SMA-Therapie kann die Behandlung mit Risdiplam einfach oral und zu Hause erfolgen [2].

- [2] Fachinformation Evrysdi®, Stand März 2021
[3] Sivaramakrishnan M et al. Nat Commun 2017; 8: 1476

Pflichttext

▼ 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. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234.

Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Risdiplam. **Zusammensetzung:** 1 Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,75 mg Risdiplam. Sonstige Bestandteile: Mannitol (E 421), Isomalt (Ph.Eur.) (E 953), Erdbeer-Aroma, Weinsäure (Ph.Eur.) (E 334), Natriumbenzoat (E 211), Macrogol 6000, Sucralose, Ascorbinsäure (E 300), Natriumedetat (Ph.Eur.). Anwendungsgebiet: Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Diarrhö, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Erythem, Dermatitis, allergische Dermatitis, papulöser Ausschlag, Follikulitis, Kopfschmerzen, Pyrexie (einschließlich Hyperpyrexie), Übelkeit, Mundgeschwüre und aphthöse Geschwüre, Infektionen des Harntrakts (einschließlich Zystitis), Arthralgie. **Warnhinweise:** Pulver nicht einatmen. Hautkontakt mit dem Pulver und der rekonstituierten Lösung vermeiden. Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Isomalt (Ph.Eur.) (E 953). **Verschreibungspflichtig.** **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2021.

Literatur

- [1] Pache F et al. Fortschr Neurol Psychiatr 2017; 85: 100–114
[2] Lennon VA et al. Lancet 2004; 364: 2106–2112
[3] Fachinformation Enspryng®, Stand: Juli 2021
[4] Traboulsee A et al. Lancet Neurol 2020; 19: 402–412
[5] Yamamura T et al. N Engl J Med 2019; 381: 2114–2124
[6] Chugai. Chugai's Unique Innovative Antibody Technologies. Im Internet: <https://www.chugai-pharm.co.jp/english/profile/rd/technologies.html> (zuletzt aufgerufen am 18.08.2021)

Impressum

Redaktion
Beate Schweizer
Beate.Schweizer@thieme.de

Autorin
Dr. Katrin Wolf, Eitorf
(Die Autorin ist freie Journalistin)

Produktion
Werner Schulz
Werner.Schulz@thieme.de

Satz
Fotosatz Buck,
Kumhausen/Hachelstuhl

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG,

Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart,
Germany

Hinweis
Gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichung können Verlag

und Redaktion trotz sorgfältiger Überprüfung nicht übernehmen.

Sonderausgabe mit freierlicher Unterstützung von Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen