Monoklonaler Antikörper bei Erstmanifestation einer Optikusneuritis

Beschleunigte Regeneration des Sehnervs?

Fragestellung: Fördert eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Opicinumab bei der Erstmanifestation einer Optikusneuritis die Regeneration des betroffenen Sehnervs?

Hintergrund: Die nur unzureichende Remyelinisierung und Neuroregeneration im Bereich des Sehnervs gilt als Korrelat persistierender Defizite nach Abklingen einer akuten Optikusneuritis. Aufgrund der häufig relevanten Einschränkung der Patienten gilt es als notwendig, einerseits neuroprotektive Therapien zu etablieren und andererseits die Mechanismen, die eine Remyelinisierung verhindern, zu durchbrechen. Das Protein LINGO-1 hemmt die Differenzierung von Oligodendrozyten und Remyelinisierung. Eine Blockade führte im Tiermodell zu einer verstärkten Remyelinisierung, war aber auch direkt neuroprotektiv. Der monoklonale Antikörper Opicinumab, der LINGO-1 auf der Oberfläche von Oligodendrozyten und Neuronen bindet, wurde bereits in einer Phase-I-Studie bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit erfolgreich überprüft. Die Autoren publizierten nun die Ergebnisse der ersten Phase-II-Studie zum Einsatz von Opicinumab bei akuter Optikusneuritis.

Patienten und Methodik: In der vorliegenden Studie wurden an 33 Zentren Patienten mit akuter Optikusneuritis als erstes demyelinisierendes Ereignis randomisiert. Nach Steroidpuls-therapie über drei bis fünf Tage erhielt eine Hälfte der Patienten

Cadavid D, Balcer L, Galetta S et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2017; 16: 189–99

alle vier Wochen 100 mg/kg Opicinumab über 24 Wochen. Die andere Hälfte erhielt Placebo. Die Studienmedikation musste innerhalb von 28 Tagen nach Symptombeginn einsetzen. Primärer Endpunkt war die

Leitungsgeschwindigkeit des betroffenen Sehnervs (relativ zum Ausgangswert des gesunden Auges nach 24 Wochen. Sekundärer Endpunkt war die Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke des betroffenen Auges im Vergleich zum gesunden Auge. Patienten mit ophthalmologischen oder neurologischen Vorerkrankungen wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Es wurden 82 Patienten randomisiert. Hiervon schlossen 36 (Placebo) respektive 33 (Opicinumab) Patienten die Studie entsprechend des Protokolls ab. 18 % der Patienten wiesen eingangs einen Leitungsblock des betroffenen Sehnervs auf. Die mittlere Dauer von Symptombeginn bis zur Erstgabe der Studienmedikation betrug 24,1 Tage. Nach 24 Wochen zeigte die P100-Latenz einen Unterschied von 3,5 ms zugunsten des Opicinumab-Armes, dies nahm nach 32 Wochen auf 7,6 ms zu. Die Ergebnisse waren zu beiden Zeitpunkten nicht statistisch signifikant.

Die Autoren führten daraufhin eine Per-protocol-Analyse durch, in welcher die P100-Differenz in Woche 32 im Mittel 9,1 ms betrug. Diese Analyse ergab statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Verums. Die retinale Nervenfaserschichtdicke war zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. Allerdings war in der retrospektiven Betrachtung die Hälfte der durch Atrophie bedingten Veränderung schon bei der Eingangsuntersuchung nachweisbar, unabhängig von der Studienmedikation.

Unter Opicinumab traten zwei Fälle von Hypersensitivitätsreaktion auf, ein Patient erlitt eine asymptomatische, transiente Leberwerterhöhung. Über die Hälfte der mit Opicinumab behandelten Patienten nahm umgerechnet mehr als 5 kg an Gewicht zu.

Schlussfolgerung: Eine Überlegenheit von Opicinumab gegenüber Placebo konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, auch wenn das Therapiekonzept anhand der Per-protocol-Analyse prinzipiell wirksam zu sein scheint.

– **Kommentar** von Sven Meuth und Steffen Pfeuffer, Münster

Von einem Durchbruch kann noch nicht gesprochen werden

Neuroprotektive oder gar regenerative Therapieansätze stellen weiterhin ein „unmet need“ in der MS-Therapie dar. Unlängst lieferten Studien, die Phenytoin, Simvastatin und Erythropoietin in der akuten Optikusneuritis untersuchten, unbefriedigende Ergebnisse. Der fehlende Nachweis einer Wirksamkeit von Opicinumab könnte verschiedene Gründe haben. Neben einer wahrscheinlich nicht ausreichenden Power der Studie zur Ableitung einer endgültigen Aussage könnte auch die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung eine wichtige Rolle spielen. In der Studie konnte bereits bei der Eingangsuntersuchung eine relevante Atrophie beteiligter Nervenfasern nachgewiesen werden. Da eine erfolgreiche Remyelinisierung nur an intakten Axonen erfolgen kann, erscheint es sinnvoll, eine Therapie mit Opicinumab deutlich früher einzuleiten. Da die Per-protocol-Analyse die prinzipielle Wirksamkeit des Me-

chanismus nahelegt, erscheinen weitere Studien, die die obigen Punkte berücksichtigen, sinnvoll. Aktuell kann insgesamt noch nicht von einem Durchbruch gesprochen werden, auch wenn der Mechanismus vielversprechend erscheint.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth, Münster

Direktor des Instituts für Translationale Neurologie und stellvertretender Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster
E-Mail: sven.meuth@ukmuenster.de