

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Monoklonale Antikörper in der Therapie der Multiplen Sklerose

Aboul-Enein F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 24-29

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto



SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden laufend approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP-Punkten der Akademie der Ärzte publiziert.

Die aktuellen Artikel auf www.meindfp.at:

NEUROLOGIE

Berger T, Bsteh G. Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

PSYCHIATRIE

Praschak-Rieder N. Rationaler Einsatz von Antidepressiva

Fachartikel und Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie auf

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Monoklonale Antikörper in der Therapie der Multiplen Sklerose

F. Aboul-Enein

Kurzfassung: Die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern lässt erstmals eine hoch selektive und hoch wirksame Therapie der Multiplen Sklerose zu. Monoklonale Antikörper sind gegen bestimmte Zielantigene auf Immunzellen gerichtet, interagieren mit bestimmten biologischen Funktionen der Immunzellen oder führen zur einer selektiven Immunsuppression bzw. Depletion bestimmter Immunzellen. Segen oder Fluch? Neben den vielversprechenden therapeutischen Erfolgen der monoklonalen Antikörper müssen seltene, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen in die Nutzen-Risiko-Abwägung der klinischen Entscheidung einfließen. Bislang ist nur Natalizumab für die Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen. Weitere vielversprechende mo-

noklonale Antikörper (Alemtuzumab, Daclizumab, Rituximab, Ocrelizumab und Atacept) werden derzeit evaluiert.

Schlüsselwörter: Monoklonaler Antikörper, Natalizumab, Alemtuzumab, Daclizumab, Rituximab, Ocrelizumab, Atacept, Multiple Sklerose

Abstract: Monoclonal Antibodies in the Therapy of Multiple Sclerosis. The development of monoclonal antibodies allows for the first time a highly specific and highly effective therapy of multiple sclerosis. Monoclonal antibodies are directed against specific antigens on certain immune cells, interact with specific bio-

logical functions and make a very selective immune suppression or deletion of certain immune cells possible. Blessing or curse? Treatment with these substances is most promising but rare and even life-threatening side effects must be taken into consideration. To date, only one monoclonal antibody, natalizumab, has been approved for the therapy of multiple sclerosis. Other monoclonal antibodies, alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab, and atacept, are currently under evaluation. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 24–9.**

Key words: monoclonal antibodies, natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab, atacept, multiple sclerosis

■ Allgemeines

Im Jahr 1984 erhielten Niels K. Jerne (1911–1994; Dänemark), Georges J. F. Köhler (1946–1995; Deutschland) und César Milstein (1927–2002; Argentinien) für ihre bahnbrechenden Arbeiten, die den Grundstein für die Herstellung monoklonaler Antikörper legten, den Nobelpreis für Medizin (<http://nobelprize.org>). Bereits 1975 publizierten Köhler und Jerne in *Nature* erstmals die so genannte Hybridomtechnik [1, 2]. Mit der Hybridomtechnik konnten „nahezu unsterbliche und nahezu grenzenlos Antikörper produzierende“ Hybridomzellen erzeugt werden. Hybridomzellen (lat. *Hybrida* = „Gekreuztes, Gemischtes“) entstehen durch die Fusion von menschlichen Plasmazytomzellen und B-Zelllinien, die meist aus der Maus, aber auch aus anderen Spezies, isoliert werden. Dadurch können sehr spezifische, hochaffine Antikörper gegen eine große Zahl von verschiedenen Antigenen in großen Mengen gewonnen und für die Therapie zur Verfügung gestellt werden.

Um die monoklonalen Antikörper für den Menschen verträglicher zu machen – vor allem die allergogene Potenz zu minimieren – wurden monoklonale Antikörper mit geringerem speziesfremden Anteil entwickelt. Das Spektrum reicht heutzutage von rein speziesfremden, über chimäre (mit ca. 60–70 % speziesfremdem Anteil) und humanisierte (mit ca. 30–40 % speziesfremdem Anteil) zu rein humanen monoklonalen Antikörpern (Abb. 1). Die Terminologie der Freihandelsnamen aller monoklonalen Antikörper ist nach internationaler Konvention klar definiert. Vor der Endung -mab (für „monoclonal antibody“) gibt die vorletzte Silbe des Freihandels-

namens über die Speziesherkunft der verwendeten B-Zelllinie und die Silbe davor über die Wirkung des Antikörpers Auskunft (Abb. 1).

Monoklonale Antikörper gehören zur Immunglobulin-Klasse G (IgG), müssen parenteral verabreicht werden und haben eine Halbwertszeit von ca. 2–4 Wochen. Die IgG-Moleküle ähneln räumlich Wüschelruten (Abb. 1). Der gabelförmige Fab- („Fragment antigen-binding“) Teil vermittelt die Affinität für das bestimmte Zielantigen und die Rezeptorwirkung (bindend, blockierend, signalauslösend) des jeweiligen monoklonalen Antikörpers. Die Fc- („Fragment-crystallizable“) Region determiniert die weiterführende immunologische Wirkung wie Zerstörung der Zielzellen durch (1) Komplementaktivierung (IgG3, IgG1), (2) zelluläre Zytotoxizität (IgG3, IgG1 >> IgG2, IgG4) oder (3) Phagozytose (IgG3 > IgG1 >> IgG4 > IgG2). Alemtuzumab, Daclizumab und Rituximab sind monoklonale Antikörper vom IgG1-, Natalizumab vom IgG4-Subtyp.

Anfang der 1980er-Jahre wurde Alemtuzumab (Campath®) als erster humanisierter monoklonaler Antikörper für die Therapie von Lymphomen zugelassen. Seitdem wurden zahlreiche weitere Antikörper für eine Vielzahl von Antigenen (vor allem Tumorantigene) entwickelt. Manche monoklonale Antikörper werden bereits in der Onkologie, Transplantationsmedizin, Dermatologie, Augenheilkunde, Kardiologie und auch in der Neurologie eingesetzt, viele andere werden in klinischen Studien getestet. Die Wirkung aller monoklonalen Antikörper ist hochspezifisch, teilweise direkt, teilweise indirekt.

■ Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®, Biogen Idec) ist der erste, für die Behandlung von Multipler Sklerose (MS) zugelassene, monoklonale Antikörper. Nata-li-zu-mab ist ein selektiv immunmodulatorischer (-li-), humanisierter (-zu-) monoklonaler

Eingelangt am 21. Mai 2010; angenommen nach Revision am 2. September 2010

Aus der Neurologischen Abteilung, SMZ-Ost Donauespital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Fahmy Aboul-Enein, Neurologische Abteilung, SMZ-Ost Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: fahmy.aboul-enein@telering.at

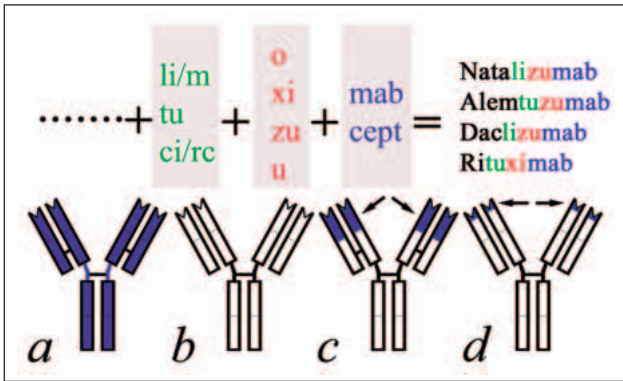


Abbildung 1: Schema und Terminologie monoklonaler Antikörper. **Obere Reihe:** Terminologie: Die Endung der Freihandelsnamen setzt sich aus mehreren Silben zusammen: **grün** (li/m: immunmodulatorisch, tu: anti-tumorös, ci/rc: kardiovaskulär), **rot** (o: murin, [i: vom Primaten], xi: chimerisch, zu: humanisiert, u: rein human) und **blau** (mab: monoklonal, cept: Fusionsprotein). **(a)** Speziesfremder Antikörper: Der gesamte Antikörper stammt von der Maus (muriner Antikörper, Endung -omab) oder Primaten (Endung -imab). **(b)** Humaner Antikörper: Der gesamte Antikörper stammt vom Menschen (Endung -umab). **(c)** Chimärer Antikörper: Nur der variable Teil (Pfeile) stammt von der fremden Spezies (Endung -ximab). **(d)** Humanisierter Antikörper: Nur die antigenbindende Stelle (Pfeile) stammt von der fremden Spezies (Endung -zumab).

Antikörper (-mab) vom IgG4-Subtyp mit einer Plasmahalbwertszeit von 12–16 Tagen. Die intravenöse Verabreichung von 300 mg Natalizumab führt zu einer maximalen Blutkonzentration von 100–110 µg/ml, fällt im Verlauf von 4 Wochen auf ca. 10 µg/ml und nach ca. 6 Wochen auf ca. 5 µg/ml ab. Bei Blutkonzentrationen von ≥ 3 µg/ml ist trotzdem noch von einer Antikörper/Rezeptorsättigung von $> 80\%$ auszugehen [3]. Die Fab-Region von Natalizumab ist gegen ein Adhäsionsmolekül, das $\alpha 4/\beta 1$ -Integrin (CD49d, „very late antigen 4“ [VLA-4]) gerichtet, welches auf aktivierten Immunzellen (u. a. T- und B-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Monozyten sowie auch eosinophilen und basophilen Granulozyten) vorkommt. Die Bindung des VLA-4-Adhäsionsmoleküls mit endothelialen Adhäsionsmolekülen („vascular cell adhesion molecule 1“ [VCAM-1] und Fibronectin) ermöglicht den Immunzellen das „Andocken“ an der Gefäßwand und dadurch erst den Übertritt durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS-Parenchym. Natalizumab blockiert diese Funktion vor allem bei T-Zellen. Die Immunzellen scheinen „selektiv“ aus dem Gehirngewebe ausgesperrt. Dieser hypothetische Wirkmechanismus scheint durch die Daten einiger großer klinischer und experimenteller Studien sowie auch durch alltägliche klinische Erfahrung bestätigt [4–8]: Die klinische Schubrate sowie die Entstehung neuer hyperintenser T2- und kontrastmittelanreichernder Läsionen werden deutlich reduziert und klinische hochaktive Verläufe können größtenteils stabilisiert werden. Beispielsweise fand sich in einer großen, randomisierten, placebokontrollierten, über 2 Jahre angelegten Phase-III-Studie an 942 MS-Patienten eine deutliche Reduktion der Schubrate (68 %; $p < 0,001$), von neuen bzw. sich vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen (83 %; $p < 0,001$) und von gadoliniumaufnehmenden Läsionen (92 %; $p < 0,001$). Alle 4 Wochen erhielten 627 Patienten 300 mg Natalizumab intravenös, 315 Patienten Placebo [7]. In ca. 9 % der Behandelten traten neutralisierende Anti-Natalizumab-Antikörper auf, die sowohl zu vermehrten Unverträglichkeitsreaktionen als auch zum Wirkungsverlust der Natalizumab-Therapie führten [9].

Tabelle 1: Rohdaten der 28 PML-Fälle bei Natalizumab-Monotherapie aus [15]. Tabellarische Aufstellung der von Clifford et al. im April 2010 publizierten PML-Fälle, die von Juli 2006 bis November 2009 bei 65.000 mit Natalizumab behandelten MS-Patienten (85.000 Patientenjahre) auftraten.

	Europa		USA	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Anzahl	7	11	3	7
Alter (Jahre)	42,0 ± 4,2 (27–47)	40,8 ± 1,4 (35–49)	51,3 ± 4,7 (42–56)	47,3 ± 4,7 (35–69)
MS-Krankheitsdauer vor PML (Jahre)	12,2 ± 5,4 (1,5–19,0) ¹	13,3 ± 0,9 (12,0–15,0) ²	12,0 ± 3,5 (6,0–18,0)	11,8 ± 3,1 (3,0–18,0) ³
Anzahl verabreichter Natalizumab-Infusionen	23,0 ± 3,2 (11–33)	28,8 ± 5,8 (6–80)	29,7 ± 4,9 (24–33)	22,1 ± 2,3 (14–32)
Dauer von Symptom bis PML-Bestätigung (Monate)	1,9 ± 0,3 (1,0–3,0)	2,0 ± 0,5 (0,1–6,0)	0,8 ± 0,1 (0,75–1,0)	3,0 ± 1,3 (0,1–10,0)

PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie
Keine Angaben für ¹2 Patienten, ²eine Patientin, ³3 Patientinnen

Natalizumab wurde erstmals im November 2004 von der „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA; <http://www.fda.gov>) zugelassen, jedoch bereits 3 Monate später, im Februar 2005, nach dem Auftreten von 3 Fällen mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) wieder vom Markt genommen. Trotz der hohen Durchseuchung mit dem JC-Virus (Polyomavirus), dem Erreger der PML, tritt diese lebensbedrohliche demyelinisierende ZNS-Erkrankung nur sehr selten auf. Seit 1930 wurden nur wenige hundert Fälle in der Literatur beschrieben [10, 11]. Die PML gilt als Erkrankung des immunkompromittierten Patienten (chronisch lymphatische Leukämie, Hodgkin-Lymphom, HIV, Chemotherapie [v. a. Fludarabin >> Methotrexat, Cyclophosphamid], Transplantationspatienten). Ob das selektive „Aussperren“ von T-Lymphozyten aus dem ZNS zur Verminderung der Immunsurveillance und hiermit zur Reaktivierung des JC-Virus führt, oder ob Natalizumab zur Ausschwemmung JC-Virus-haltiger hämatopoetischer Knochenmarkstammzellen führt, ist derzeit unklar [12]. Nichtsdestoweniger wurde im Juni 2006 Natalizumab mit Sicherheitsauflagen, die die klinische Vigilanz erhöhen sollen, wieder von der FDA (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab>) für die USA und erstmals auch von der „European Medicines Agency“ (EMA; <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>) für die EU als Monotherapie für die primär schubhafte hochaktive MS zugelassen [13]. In Österreich werden die mit Natalizumab behandelten MS-Patienten und die 3-monatigen Verlaufsuntersuchungen im Tysabri®-Register der „Österreichischen Gesellschaft für Neurologie“ (<http://www.oegn.at>) anonymisiert registriert. Bei klinischem Verdacht auf eine PML-Erkrankung muss die Therapie mit Natalizumab sofort abgesetzt werden. Die klinische Verdachtsdiagnose sollte mittels Schädel-MRT und einer PCR-Analyse des Liquor cerebrospinalis auf JC-Virus-DNA gesichert und eine Plasmapherese oder Immunadsorption durchgeführt werden, um Natalizumab rasch zu entfernen und die Immunsurveillance rasch wiederherzustellen [13, 14].

Eine rezente Analyse von 28 zwischen Juli 2006 und November 2009 an PML erkrankten MS-Patienten ergab, dass das PML-Erkrankungsrisiko vermutlich mit der Behandlungsdauer steigt und bei ≥ 24 verabreichten Infusionen ca. 1:1000 beträgt [15]. Alle 28 PML-Fälle traten unter einer Monotherapie mit Natalizumab auf. Für eine Behandlungsdauer > 3 Jahre kann derzeit keine zuverlässige Aussage gemacht werden. Interessanterweise waren in Europa fast doppelt so viele Patienten an einer PML erkrankt (18 Fälle) als in den USA (10 Fälle). Offen bleibt, ob dies durch die in Europa häufiger verwendeten Immunsuppressiva und Chemotherapeutika bedingt ist. In den USA waren die PML-Erkrankten im Durchschnitt älter. Über eine Assoziation mit einer bestimmten immunmodulatorischen Vorbehandlung (Interferon- β , Glatirameracetat) kann derzeit keine Aussage gemacht werden. Jedenfalls hatten 3 der 28 an PML erkrankten MS-Patienten keinerlei Intervalltherapie mit Interferon- β oder Glatirameracetat erhalten (Tab. 1) [15]. Bis August 2010 sind insgesamt 68 PML-Fälle bei ca. 71.400 mit Natalizumab behandelten MS-Patienten (davon > 26.000 Patienten mit einer Behandlungsdauer von ≤ 24 Monaten) aufgetreten [16]. Vor Kurzem wurde der erste PML-Fall bei einem mit Tysabri® behandelten MS-Patienten in Österreich bekannt.

■ Alemtuzumab

Alemtuzumab (Campath®, Genzyme, Bayer Schering) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen das Glykoprotein CD52 gerichtet ist. Seine Zielstruktur, das CD52-Glykoprotein, kommt auf der Zelloberfläche von nahezu allen Immunzellen (T- und B-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Monozyten, dendritischen Zellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten) und auf den Epithelzellen des Nebenhodens und Samenstrangs vor. Die Funktion von CD52 ist unbekannt.

In den 1980er-Jahren wurde Alemtuzumab an der Universität von Cambridge für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen entwickelt (das CD52-Glykoprotein kommt reichlich auf der Oberfläche von Immunzellen vor) und 2001 für die Therapie des B-Zell-Lymphoms und der chronisch lymphatischen Leukämie zugelassen (<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mabcampath/mabcampath.htm>) [17]. Der Name Campath® leitet sich vom Akronym „Cambridge Pathology“ ab. Die Bindung von Alemtuzumab an das CD52-Oberflächenmolekül führt zu einer raschen, nahezu vollständigen Immundepletion durch komplementvermittelte, antikörperabhängige, zelluläre Lyse oder Apoptose. Bereits früh wurde Alemtuzumab auch für die Therapie der primär schubhaften hochaktiven MS verwendet [18, 19]. Vermutlich ist die direkte Wirkung von Alemtuzumab durch die Immundepletion bedingt und führt indirekt (durch fehlenden Übertritt von Immunzellen) zu einer Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke mit deutlicher Reduktion von kontrastmittelaufnehmenden Läsionen. Ferner wurde nach der Immunzelldepletion durch Alemtuzumab ein Shift des Immunzellrepertoires zu naiven B-Zellen und CD25-positiven regulatorischen T-Lymphozyten beschrieben, die möglicherweise auf autoreaktive T-Zellen eine verstärkte Autotoleranz ausüben und dadurch die autoreaktive, gegen das ZNS gerichtete Immunreaktion dämpfen können [20].

Auch bei sekundär progredienten MS-Patienten mit superponierten Schüben fand sich eine signifikante Reduktion von Schubrate und kontrastmittelaufnehmenden Läsionen. Trotz des Sistierens von klinischen Krankheitsschüben und MR-Aktivität blieb der klinische Krankheitsverlauf progredient und die Atrophie des Gehirns und Rückenmarks sowie die Behinderung nahmen zu [21]. Erklärung hierfür könnte sein, dass neben inflammatorischen auch neurodegenerative Prozesse für den Krankheitsverlauf wesentlich sind und die inflammatorischen Prozesse möglichst früh, vor dem Auftreten progredienter neurodegenerativer Prozesse, unterdrückt werden sollten [22]. Ob die bei primär schubhaften MS-Patienten protektiven immunologischen Mechanismen bei sekundär progredienten MS-Patienten überhaupt existieren und wenn ja, die weitere Krankheitsprogression durch Neurodegeneration nicht zu verhindern vermögen, ist unklar [23].

In der großen, einfachblinden (Arzt) Phase-II-CAMMS-223-Studie wurden 334 bislang unbehandelte, primär schubhafte MS-Patienten mit einem Krankheitsverlauf von < 3 Jahren und einem „Expanded Disability Status Scale“- (EDSS-) Score < 3 eingeschlossen und für die 3 Therapiegruppen (12 mg und 24 mg Alemtuzumab und Interferon- β -1a 44 μ g 3x/Woche s.c.) 1:1:1 randomisiert [24]. Ein erster Zyklus Alemtuzumab von 12 mg/die oder 24 mg/die wurde im Monat 1 an 5 aufeinander folgenden Tagen intravenös verabreicht, weitere Zyklen von 3 Infusionen an 3 aufeinander folgenden Tagen im Monat 12 und 24 [24]. Ferner erhielten die mit Alemtuzumab behandelten Patienten vor den jeweiligen Zyklen jeweils einmalig intravenös 1 g Methylprednisolon, um Unverträglichkeitsreaktionen vorzubeugen. Bereits im September 2005 – der letzte Patient begann mit der Therapie im September 2004 – musste von weiteren Alemtuzumab-Gaben Abstand genommen werden. Von 3 mit Alemtuzumab behandelten MS-Patienten, die an einer idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP) erkrankten, starb ein Patient an einer intrazerebralen Blutung. Die Interferon- β -1a-Therapiegruppe wurde fortgesetzt. Alemtuzumab war in beiden Dosen dem Interferon- β -1a deutlich überlegen: deutliche Reduktion der klinischen Schubrate (74 %; $p < 0,001$), der Behinderung (71 %; $p < 0,001$) und der Läsionslast (eine detaillierte statistische Auswertung der Läsionslast war den Autoren wegen fehlender Follow-up-MR-Untersuchungen nicht möglich) [24]. Zwischen 12 mg und 24 mg Alemtuzumab fand sich kein signifikanter Unterschied. Die beeindruckenden Daten dürfen die zum Teil schweren, teils lebensbedrohlichen, beträchtlichen Nebenwirkungen wie Neoplasien, ITP, Goodpasture-Glomerulonephritis oder Hypothyreose/Hypothyreose/Thyreoiditis, zahlreiche bakterielle Infektionen und Herpes-simplex- und Herpes-zoster-Virusinfektionen nicht vergessen lassen. Insgesamt erkrankten von 216 mit Alemtuzumab behandelten MS-Patienten 3 an einer ITP, wobei ein Patient an einer intrazerebralen Blutung verstarb. Drei MS-Patienten erkrankten 22–64 Monate nach dem ersten Alemtuzumab-Zyklus an Tumoren ([nicht EBV-assoziiertes] Burkitt-Lymphom, Mammakarzinom und Zervixkarzinom. Bislang wurde kein PML-Erkrankungsfall unter Alemtuzumab berichtet.

Die Ergebnisse der beiden großangelegten, klinischen Phase-III-Studien CARE-MS- („Comparison of Alemtuzumab and

Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis“-) I mit 525 unbehandelten MS-Patienten und CARE-MS-II mit 1200 bereits vorbehandelten MS-Patienten werden für 2011 erwartet (vorausichtliches Studienende: März 2011):

<http://care-ms.com/carems-program.aspx#2>

http://www.genzymeoncology.com/onc/clinical/Campath/cr_p_CAMMS323.asp

http://www.genzymeoncology.com/onc/clinical/Campath/cr_p_CAMMS32400507.asp

■ Daclizumab

Daclizumab (Zenapax®, Hoffmann-La Roche) wurde erstmals im Dezember 1997 von der FDA und im Februar 1999 von der EMA für die Behandlung/Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen zugelassen. Daclizumab ist ein selektiv immunmodulatorischer (-li-), humanisierter (-zu-) monoklonaler Antikörper (-mab) vom IgG1-Typ [25]. Daclizumab ist gegen CD25, das Interleukin-2 (IL-2) bindende Tac-Epitop der α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors (IL-2R), gerichtet. Der IL-2R wird auf der Oberfläche von ruhenden T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen (mit Ausnahme von manchen regulatorischen T-Zellen (Fox3P⁺ Treg) nur in geringsten Mengen exprimiert. IL2 führt zur CD25⁺-Th1-Lymphozyten-Aktivierung (Th1, T-Zellen vom Helfer-1-Typ) und klonalen zellulären Expansion. Daclizumab wurde entwickelt, um diese IL2-induzierte zelluläre Th1-Antwort durch Depletion der CD25⁺-Th1-Zellen zu blockieren. Hervorzuheben ist, dass die Funktion von CD25⁺-Th1-Zellen vielfältig ist. CD25⁺-Th1-Zellen haben eine regulatorische Funktion und können immunologische Prozesse sowohl verstärken als auch hemmen. Entgegen den Erwartungen führt die Bindung von Daclizumab an seinen Zielzellen, den CD25⁺-Th1-Zellen, ohnehin nur zur inkompletten Depletion, jedoch zur Expansion von CD56^{bright}-natürlichen Killerzellen (NK). Diese CD56^{bright}-NK-Zellen dürften wahrscheinlich die Wirkung von Daclizumab begründen, indem sie unreife T-Zellen an ihrer Entwicklung in den lymphoretikulären Organen hemmen und unreife Antigen-präsentierende dendritische Zellen und autoreaktive T-Zellen töten [26]. NK-Zellen sind auch ein wesentlicher Bestandteil der Tumorabwehr.

Die theoretischen Wirkmechanismen von Daclizumab scheinen in der erst vor Kurzem in *Lancet Neurology* erschienenen großen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-CHOICE-Studie (Add-on mit Interferon- β) zum Teil bestätigt [27]. 230 MS-Patienten mit primär schubhaftem Verlauf wurden eingeschlossen: (1) 75 Patienten erhielten Daclizumab (hoch dosiert: 2 mg/kg Körpergewicht [KG] s.c. jede zweite Woche) und Interferon- β , (1) 78 Patienten erhielten Daclizumab (niedrig dosiert: 1 mg/kg KG s.c. jede vierte Woche) und Interferon- β , (3) 77 Patienten erhielten Placebo und Interferon- β . Die Studie lief über nur 24 Wochen. Ab der 8. Woche wurden monatlich MRTs vom Gehirn durchgeführt. Als primärer Endpunkt war die Gesamtzahl aller (neue und bereits bestehende, sich vergrößernde) gadoliniumaufnehmenden Läsionen im Gehirn definiert. Eine deutliche, signifikante Reduktion gadoliniumaufnehmender Läsionen fand sich nur in mit hochdosiertem Daclizumab behandelten MS-Patienten gegenüber jenen, die nur mit Interferon- β behandelt wurden

(72 % Reduktion; $p = 0,004$). Während die Anzahl der T- und B-Lymphozyten über die gesamte Studiendauer unverändert blieb, fanden sich ab der 20. Woche 7–8 \times so viele NK-Zellen in beiden Gruppen von mit Daclizumab behandelten MS-Patienten. In einer *Post-hoc*-Analyse fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der hohen Anzahl von CD56^{bright}-NK-Zellen und einer Reduktion gadoliniumaufnehmender Läsionen. Leichtere Nebenwirkungen wie Hautunverträglichkeiten waren in allen Gruppen ähnlich. Opportunistische Infektionen wurden nicht berichtet. Ein Jahr nach Studienabschluss erkrankte eine mit Daclizumab behandelte MS-Patientin an einem duktalem Mammakarzinom, ein weiterer Patient erlitt ein Rezidiv von einem Pseudomyxoma peritonei. Insgesamt war die Studienlänge wahrscheinlich zu kurz, um viele nach wie vor offene Fragen beantworten zu können [27].

■ Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler, chimärer (-xi-) Antikörper, der gegen das CD20-Oberflächenmolekül gerichtet ist, daran bindet und zur raschen Zerstörung der Zielzellen durch komplement- und durch antikörpervermittelte, zelluläre Zytotoxizität führt. CD20 kommt auf reifen, jedoch nicht antikörperproduzierenden CD20⁺-B-Zellen sowie auf bestimmten Tumorzellen, die von B-Zellen abstammen, vor. 1997 wurde Rituximab von der FDA als erster monoklonaler Antikörper für die Behandlung von niedrig malignen und follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-Lymphome) zugelassen (-tu- = gegen Tumorzellen gerichtet) (Abb. 1). Eine Wirkung kann Rituximab nur entfalten, wenn CD20 auf der Oberfläche der Tumorzellen exprimiert wird. 2006 wurde Rituximab (Mabthera®, Roche und Genentech) auch für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Für viele Autoimmunerkrankungen mit dominierenden B-Zell-vermittelten/humoralen Mechanismen (z. B. Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematoses) sowie die vermutlich T-Zell-dominierte MS dürfte eine Behandlung mit Rituximab vielversprechend sein. Ob die Depletion reifer B-Zellen der einzige Wirkmechanismus von Rituximab ist, muss offen bleiben. Jedenfalls fand sich in einer über 48 Wochen laufenden, randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie (HERMES) bei 69 mit Rituximab behandelten, primär schubhaften MS-Patienten eine Reduktion gadoliniumaufnehmender Läsionen und eine verminderte Schubrate gegenüber 35 Patienten, die Placebo erhielten [28]. Eine weitere große, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie mit 439 eingeschlossenen, primär progredienten MS-Patienten war negativ. Trotz nahezu kompletter B-Zell-Depletion fand sich weder ein Unterschied im Fortschreiten der Behinderung noch eine Zunahme der Läsionslast und der Hirnatrophie zwischen den 292 mit Rituximab behandelten und den 147 primär progredienten MS-Patienten, die Placebo erhielten [29].

Die rasche Depletion von reifen CD20⁺-B-Zellen wird mit Verabreichung von 1000 mg Rituximab i.v. im Abstand von 2 Wochen erreicht und hält für ca. 6 Monate an. Neben den CD20⁺-B-Zellen fallen auch die Immunglobuline unter den Normwert. Antikörper-produzierende CD20-negative Plasmazellen bleiben ausgespart, wodurch die durch Feigung und

Impfung erworbene Immunität gegen diverse bakterielle und virale Erreger erhalten bleibt. Das Risiko, an einer PML zu erkranken, wird mit ca. 1:4000 angegeben [30]. Ob es durch die Ausschwemmung von JC-Virus-beladenen Prä-B-Zellen aus dem Knochenmark (durch Verminderung der reifen B-Zellen aus dem Blut und anderen Geweben) zur PML kommt [12] oder durch verminderte, humorale (vielleicht auch zelluläre?) Abwehrmechanismen, ist unbekannt.

Zusätzlich befinden sich noch weitere, gegen B-Zellen/Tumorzellen gerichtete, monoklonale Antikörper in Entwicklung oder bereits in klinischer Erprobung:

- Ofatumumab: Azerra®; humanisierter anti-CD20-mAb, Genmab/GlaxoSmithKline, der gegen die „small loops“ des CD20-Moleküls gerichtet ist und hierdurch noch länger im Organismus verweilt, zu stärkerer komplement-vermittelter Zerstörung der Zielzellen führen soll und insgesamt eine verbesserte klinische Wirkung haben soll.
- Ocrelizumab: Genentech/Hoffman La Roche. Humanisierter anti-CD20-mAb.
- Atacicept: Rekombinantes Fusionsprotein: TACI-Rezeptor-IgG-Fc-Fragment; Serono. Besteht aus dem extrazellulären Teil des „Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor“- (TACI-) Rezeptors, welcher auf B-Zellen vorkommt. Bestimmte Zytokine wie BAFF („b-cell activating factor“) und APRIL („a proliferation-inducing ligand“) binden an den TACI-Rezeptor, wodurch die Zielzellen reifen und überleben. Atacicept bindet BAFF und APRIL und soll hierdurch (indirekt) eine B-Zell-Depletion auslösen. Der TACI-Rezeptor gehört zur Familie der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren (TNF-R).

Zusammenfassung

Die monoklonalen Antikörper ermöglichen erstmals eine sehr selektive Beeinflussung des Immunsystems. Gegen jedes denkbar mögliche Oberflächenmolekül auf jeder einzelnen Entzündungszelle könnte theoretisch ein monoklonaler Antikörper hergestellt werden, dessen direkte und indirekte Funktionen kaum abgeschätzt werden können. Die meisten Daten zur Funktion bestimmter Immunmoleküle oder -zellen stammen aus dem wissenschaftlichen Experiment, den Zellkulturen und Tiermodellen, und dürfen nicht 1:1 auf den Menschen übertragen werden. Die Resultate der großen klinischen Studien sind erste empirische Ergebnisse, die behutsam und sorgfältig interpretiert werden müssen. Jedenfalls eröffnen monoklonale Antikörper völlig neue therapeutische Möglichkeiten. Trotz der vielversprechenden und teilweise beeindruckenden Ergebnisse können vor allem Langzeitfolgen der neuen Therapien derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Danksagung

Der Autor möchte für Anregungen, Kritik und Korrekturen Univ.-Doz. Wolfgang Kristoferitsch und OA Dr. Helmut Rauschka herzlichst danken.

Relevanz für die Praxis

Obwohl die meisten monoklonalen Antikörper in der Regel sehr gut verträglich sind (bzw. sein werden), muss aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen die Indikation streng gestellt werden. Die Patienten müssen sorgfältig aufgeklärt und engmaschig betreut werden. Nationale Register helfen, die Betreuungsqualität zu verbessern, werden jedoch die Vigilanz des betreuenden Arztes nie ersetzen können. Eine schnelle Übersicht über laufende und beendete klinische Studien kann leicht über die Service-Homepage des „National Institute for Health“ (NIH) abgerufen werden: <http://www.clinicaltrials.gov>.

Literatur:

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–7.
2. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity (1975). *Immunol* 2005; 174: 2453–5.
3. Persönliche Mitteilung: R. Gold, Bochum, Deutschland.
4. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, Hughes RA, Palace J, Sharrack B, Swingle R, Young C, Moseley IF, MacManus DG, Donoghue S, Miller DH. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53: 466–72.
5. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkil KA, O'Connor PW; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.
6. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
8. Coisne C, Mao W, Engelhardt B. Cutting edge: Natalizumab blocks adhesion but not initial contact of human T cells to the blood-brain barrier in vivo in an animal model of multiple sclerosis. *J Immunol* 2009; 182: 5909–13.
9. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Lublin FD, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69: 1391–403.
10. Hallervorden J. Eigenartige und nicht rubizierbare Prozesse. In: Bumke O (Hrsg). *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Springer, Berlin, 1930; 1063–107.
11. Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984; 2: 299–313.
12. Major EO. Reemergence of PML in natalizumab-treated patients – new cases, same concerns. *N Engl J Med* 2009; 361: 1041–3.
13. Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W, Hartung HP. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 156–8.
14. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, Lynn F, Jurgensen S, Woodworth J, Goelz S, Duda PW, Panzara MA, Ransohoff RM, Fox RJ. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–9.
15. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438–46.
16. Information: Biogen Idec Austria.
17. Hale G, Dyer MJ, Clark MR, Phillips JM, Marcus R, Riechmann L, Winter G, Waldmann H. Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet* 1988; 2: 1394–9.
18. Moreau T, Thorpe J, Miller D, Moseley I, Hale G, Waldmann H, Clayton D, Wing M, Scolding N, Compston A. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301.
19. Moreau T, Coles A, Wing M, Thorpe J, Miller D, Moseley I, Issacs J, Hale G, Clayton D, Scolding N, Waldmann H, Compston A. CAMPATH-1H in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1: 357–65.
20. Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology* 2010; 74 (Suppl 1): S31–S40.
21. Paolillo A, Coles AJ, Molyneux PD, Gawne-Cain M, MacManus D, Barker GJ, Compston DA, Miller DH. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology* 1999; 53: 751–7.
22. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, Seaman S, Miller DH, Hale G, Waldmann H, Compston DA. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006; 253: 98–108.
23. Jones JL, Anderson JM, Phuah CL, Fox EJ, Selmaj K, Margolin D, Lake SL, Palmer J, Thompson SJ, Wilkins A, Webber DJ, Compston DA, Coles AJ. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis

is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain* 2010; 133: 2232–47.

24. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.

25. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 161–5.

26. Bielekova B, Calfamo M, Reichert-Scrivner S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, McFarland H, Henkart PA, Martin R. Regulatory CD56bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *PNAS* 2006; 103: 5941–6.

27. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, O'Neill G, Neyer L, Sheridan J, Wang C, Fong A, Rose JW; CHOICE investigators. Daclizumab in active

relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381–90.

28. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–88.

29. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–71.

30. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, Bennet CI. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009; 10: 816–24.

Dr. Fahmy About-Enein

Geboren 1973. Studium der Medizin an der Universität Wien, Promotion 1999. Von 2000–2002 wissenschaftliche Tätigkeit an der Abteilung für Neuroimmunologie am Hirnforschungszentrum der Medizinischen Universität Wien. 2003 Beginn mit dem Turnus für Allgemeinmedizin. 2005–2009 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Abteilung für Neurologie des SMZ-Ost Donauspitals Wien.



Foto-Credit: Ärztekammer für Wien – Gregor Zentler

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)