

Akutbehandlungen bei seltenen neuroimmunologischen Erkrankungen

Das Video dieses Podcasts finden Sie auf: youtu.be/ypaGk-wjIFs

[00:00:01] **Krissy Dilger:** [00:00:00] Willkommen an alle zur Podcast-Serie "Fragen an die Experten" der SRNA. Dieser Podcast trägt den Titel: "Akutbehandlungen bei seltenen neuroimmunologischen Erkrankungen". Ich bin Krissy Dilger und werde den Podcast moderieren. Die SRNA ist eine gemeinnützige Einrichtung zur Unterstützung, Weiterbildung und Forschung im Bereich seltener neuroimmunologischer Erkrankungen. Mehr über uns erfahren Sie auf der Webseite wearesrna.org. Unsere Podcastserie "Fragen an die Experten" wird im Jahr 2023 zum Teil von Amgen, Alexion, AstraZeneca Rare Disease und UCB gesponsort.

[00:00:39] Als meine Gäste begrüße ich heute Dres. John Chen und Elias Sotirchos. Dr. Chen ist Neuro-Ophthalmologe an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota. Dr. Sotirchos ist Neurologe und Assistenzprofessor für Neurologie am Johns Hopkins Medicine in Baltimore, Maryland. Sie finden einen ausführlicheren Lebenslauf der beiden am Ende dieses Transkripts. Herzlich willkommen und vielen Dank, dass Sie heute kommen konnten. Können wir damit beginnen, was mit „Akutbehandlung“ gemeint ist? Dr. Chen, wollen Sie anfangen?

[00:01:17] **Dr. John J. Chen:** Gern. Ich gehe davon aus, dass mit "Akutbehandlung" die Behandlung eines akuten demyelinisierenden Anfalls gemeint ist, etwa bei einer Optikusneuritis oder transversen Myelitis. Typischerweise würden wir mit hochdosierten Kortikosteroiden beginnen. Am häufigsten verwendet wird Methylprednisolon 1000 mg für drei bis fünf Tage; eine andere Option wäre eine super-hochdosierte Dosis Prednison oral, 1250 mg Prednison. Das sind, bei 50 mg-Tabletten, 25 Pillen auf einmal! Das ist die Akutbehandlung eines Patienten mit transverser Myelitis oder Optikusneuritis.

[00:01:55] Man versucht, die Entzündung zu reduzieren. Wenn der Patient darauf nicht anspricht, wird normalerweise ein Plasmaaustausch (PLEX) durchgeführt oder, weniger häufig, es werden Immunglobuline (IG) intravenös (i.v.) verabreicht. Das sind also

alternative Behandlungen. Es gibt ausführliche Literatur darüber, hauptsächlich retrospektive Studien, die nahelegen, dass frühe Steroide oder ein früher Plasmaaustausch zu einem besseren Verlauf bei akuten Anfällen führen. Allerdings gibt es weiteren Untersuchungsbedarf. Dr. Sotirchos, was sagen Sie dazu?

[00:02:31] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Da habe ich nichts hinzuzufügen, alle Optionen wurden abgedeckt. Ich vermute, es wird weitere Fragen zur Anwendung, Umsetzung und Eskalation von einer Alternative zur nächsten geben.

[00:02:43] **Krissy Dilger:** Genau. Das sind also die wesentlichen Behandlungsoptionen nach einem entzündlichen Anfall. Aber Sie haben angesprochen, dass Steroide in der Regel den ersten Schritt darstellen. Dr. Sotirchos, können Sie uns erklären, wie Steroide bei diesen Erkrankungen wirken?

[00:03:02] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Aber sicher. Wir verwenden Kortikosteroide in sehr hoher Dosierung. Die Dosierung ist sehr viel höher als die typische orale Einnahme von Prednison oder niedrig-dosierten Kortikosteroiden, die bei Ekzemen und anderen Erkrankungen verabreicht werden. Es handelt sich also um äußerst hohe Dosierungen, die intravenös verabreicht werden. Und sie können auf äußerst verschiedene Weise wirken. In den hier betreffenden Anwendungsbereichen verabreichen wir sie speziell wegen ihrer Wirkungen auf das Immunsystem.

[00:03:30] Unser Körper produziert normalerweise ebenfalls Kortikosteroide. Sie werden von den Nebennierenrinden produziert und ihr Pegel kann durch Stress oder andere Einflüsse ansteigen. Im Verlauf des Tages verändert sich der Pegel auch mit dem Biorhythmus. Aber die Dosierungen, die wir verabreichen, sind 100 und mehr Mal so hoch wie das, was die Nebennierenrinden normalerweise produzieren. Unser Ziel dabei ist es, durch die Kortikosteroide Leitungswege innerhalb der Entzündungszellen an- und auszuschalten, die für die Entzündung und die Anfälle verantwortlich sind.

[00:04:06] Und sie sind in der Lage, viele dieser entzündlichen Leitungswege abzuschalten. Sie verhindern also, dass die Zellen verschiedene andere Arten von Molekülen freisetzen, die weitere Entzündungszellen zum Ort der Entzündung rekrutieren. Einige Entzündungszellen werden sogar durch einen Apoptose genannten Vorgang abgetötet, verschiedene Arten von Leukozyten, die im betroffenen Bereich aktiv sind. Ein weiterer Aspekt, der bei Kortikosteroiden wichtig ist: bei diesen super-hohen

Dosierungen und durch die Art, in der sich Kortikosteroide im Körper ausbreiten, dringen sie auch sehr gut in Gehirn, Rückenmark und Sehnerv vor.

[00:04:44] Es gibt ja die Blut-Hirn-Schranke, die das Gehirn und andere Teile des zentralen Nervensystems (ZNS) abschottet. Die Steroide haben die Fähigkeit, sich durch diese Schranke zu verbreiten und an den Ort des Geschehens zu gelangen, um dort zu wirken.

[00:05:02] **Krissy Dilger:** Dr. Chen, wollen Sie etwas hinzufügen?

[00:05:04] **Dr. John J. Chen:** Nein, das war eine hervorragende Erklärung. Als die ONTT-Studie (Optic Neuritis Treatment Trial) 1980 veröffentlicht wurde, hat man dabei im wesentlichen hochdosiertes i.v. Methylprednisolon – in hundertfacher Dosierung, wie Elias gerade sagte – mit Placebos verglichen. Also Pillen mit nichts drin.

[00:05:32] Und man hat es auch mit niedrigdosiertem oralem Prednison verglichen, also 80 mg oder 1 mg/kg Körpergewicht. Und es ist tatsächlich die hohe Dosierung, die den Verlauf verbessert hat, im Gegensatz zu einer niedrigeren Dosis von 80 mg, die ja an sich auch schon ganz schön hoch ist. Also deutlich mehr, als man etwa gegen Ekzeme bekommt. Das ist nicht genug. Für die Akutbehandlung sind diese mega-hohen Dosierungen nötig.

[00:05:59] **Krissy Dilger:** Sie haben angesprochen, dass diese Steroide normalerweise intravenös verabreicht werden, korrekt? Was ist der Unterschied zwischen i.v. und oralen Steroiden? Haben i.v. Steroide Vorteile gegenüber oralen Steroiden? Können Sie uns das erläutern, Dr. Chen?

[00:06:20] **Dr. John J. Chen:** Absolut. Anfangs dachten wir, die i.v.-Verabreichung sei der Königsweg, immer noch wegen der ONTT-Studie von 1990. Aber dann stellte sich heraus, dass es die Dosis ist, die den Unterschied macht, und nicht die Art der Verabreichung. Es gibt neuere klinische Studien, die 1000 mg i.v. mit der oralen Entsprechung an Prednison, also 1250 mg oralem Prednison, verglichen und keinen Unterschied festgestellt haben. Es ist also die Dosis, die Mega-Dosis, die den Unterschied macht.

[00:06:51] Der Vorteil der i.v.-Weges ist die einfachere Verabreichung. Sie setzt aber ein Infusionszentrum oder eine entsprechende Ausstattung voraus. Prednison hingegen kann

daheim einnehmen. Der Nachteil des Prednisons ist allerdings, dass die größte Tablette, die wir davon haben, 50 mg enthält. Das heißt also 25 Tabletten, die man auf einmal nehmen muss. Für einen Patienten ist das beschwerlich, besonders für den Magen.

[00:07:18] **Krissy Dilger:** Ja, das ergibt einen Sinn. Sie sagten, es kann schwierig für den Magen sein. Welche anderen Nebenwirkungen sind von einer Akutbehandlung mit Steroiden bekannt? Dr. Sotirchos.

[00:07:33] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Steroide haben viele potentielle Nebenwirkungen. Die meisten betreffen eher eine langfristige Verabreichung oder wiederholte Anwendung von Steroiden. Die kurze Anwendung, zumindest die kurzen Behandlungen, die bei akuten Rückfällen angewendet werden, die sind relativ sicher. Im Allgemeinen hängen die Risiken der Steroide mit ihrer immunsuppressiven Eigenschaft zusammen, da sie natürlich die entzündlichen Zellen ausschalten. Dadurch können sie den Boden für ein höheres Infektionsrisiko bereiten, besonders bei langfristiger Anwendung.

[00:08:04] Steroide können auch den Knochenabbau fördern. Das kann zum Verlust von Knochengewebe führen, allerdings eher bei langfristiger Anwendung. Doch auch bei Patienten fortgeschrittenen Alters oder die eine entsprechende Prädisposition oder Osteopenie haben, können die sehr hohen Dosierungen Probleme verursachen. Magenreizung ist eine weitere mögliche Nebenwirkung der Steroide. Aus diesem Grund werden Steroide in der Regel zusammen mit einem säuresupprimierenden Medikament verabreicht, um Magengeschwüre und -reizungen zu vermeiden.

[00:08:40] Eine weitere Nebenwirkung, besonders mit der hohen Dosierung in der Akutphase, aber auch bei langfristiger niedriger Dosierung, ist eine Fehlregulation des Blutzuckers. Besonders bei Patienten mit Diabetes-Vorgeschichte oder Diabetes mit medikamentöser Einstellung kann es eine große Herausforderung sein, sofort mit sehr, sehr hohen Steroiddosierungen zu starten, da diese zu deutlichen Spitzen an Blutzucker führen können. Häufig ist es nötig, diese Patienten zu überwachen und ihnen mehr Insulin zu verabreichen als normalerweise nötig.

[00:09:11] Oder Insulin überhaupt, wenn sie vorher noch keines nahmen, um den Blutzucker von dieser Perspektive aus zu senken. Lang andauernde Steroidverabreichung kann auch zu Linsentrübungen (Katarakte) in den Augen führen. Auch dabei handelt es sich meist um Folgen langfristiger Verabreichung. Das ist auch der Grund, warum man

Steroide, abgesehen vom Einsatz bei Rückfällen, im Allgemeinen eher wenig verwendet, besonders die sehr hohen Dosierungen. Man beschränkt den Einsatz auf wenige Tage wegen all dieser Nebenwirkungen. Danach versucht man bei Vorliegen einer Indikation für langfristige Steroidbehandlung eine Ersatzbehandlung mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu finden.

[00:09:52] **Krissy Dilger:** Vielen Dank. Das klingt vorsichtig und vorausschauend, besonders für den lang andauernden Einsatz, aber kurzfristig scheint es relativ sicher zu sein.

[00:10:04] **Dr. John J. Chen:** Meist sicher. Natürlich gibt es manchmal Nebenwirkungen, die man nicht vorhersehen kann, wie bei allen anderen Arzneimitteln auch. Mit Steroiden kann man sogar Schlaganfälle mit Auswirkungen auf die Hüftknochen bekommen. Das ist außerordentlich selten, aber unmöglich vorherzusehen. Insgesamt sind wir noch der Ansicht, dass die Vorteile überwiegen, aber wir berücksichtigen immer die Risiken, wenn wir über Behandlungen sprechen.

[00:10:30] **Krissy Dilger:** Sehr schön. Vielen Dank. Was wäre nach den Steroiden der nächste Schritt? Analysieren Sie deren Wirkung? Können Sie uns als klinischer Arzt erklären, wonach Sie während einer Steroid-Verabreichung Ausschau halten, um zu entscheiden, was als nächstes kommt? Dr. Chen?

[00:10:52] **Dr. John J. Chen:** Um zum Optic Neuritis Treatment Trial zurückzukehren, da war es zumindest für uns überraschend, dass die hochdosierte i.v. Steroide zu einer schnelleren Erholung führten, aber das letztendliche Ergebnis nicht änderten. Wenn daher ein "gewöhnlicher" Optikusneuritis-Anfall vorliegt, etwa bei Multipler Sklerose oder allgemein ein eher milder Anfall, dann verwenden wir i.v. Steroide, wenn es um eine schnellere Erholung geht, manchmal geht es sogar ganz ohne Behandlung.

[00:11:24] Der einzige Nachteil ist, dass man nicht weiß, ob ein Patient NMO oder MOG hat. In diesen Fällen braucht man wahrscheinlich Steroide. Daher neigen wir aktuell dazu, jeden schweren Optikusneuritis-Anfall damit zu behandeln. Ich glaube, auch schwere Anfälle von transverser Myelitis wurden immer schon so behandelt. Wir behandeln also im Wesentlichen mit Steroiden, wir wollen eine leidlich schnellere Erholung sehen, falls es sich um einen schweren Fall handelt, der nicht anspricht, wissen

wir nicht, ob der Patient nicht NMO hat, wofür man eventuell noch mehr Steroide oder Plasmaaustausch braucht.

[00:11:54] Ich habe aktuell einen Patienten mit einer sehr schweren Optikusneuritis. So schlimm, dass er nur noch Finger zählen kann. Er bekommt fünf Tage i.v. Steroide und es wird immer noch nicht besser. Das ist meist der Punkt, an dem wir einen Plasmaaustausch in Betracht ziehen, weil wir eine Reaktion sehen wollen. Bei einem Plasmaaustausch wird der Patient an eine entweder periphere oder zentrale Leitung angeschlossen, das Blut wird entnommen und ausgewaschen, das Plasma dann, hoffentlich ohne die pathologischen Antikörper, wieder zurückgepumpt. Im Wesentlichen versuchen wir es zuerst mit Steroiden und gehen dann zum Plasmaaustausch über, wenn diese keine Reaktion zeitigen.

[00:12:32] **Krissy Dilger:** Der Plasmaaustausch, wird der nur bei antikörperbasierten Erkrankungen wie MOG oder NMOSD angewendet oder auch bei transverser Myelitis, ADEM und ähnlichen? Dr. Sotirchos.

[00:12:48] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Das ist eine gute Frage. Ein wesentlicher Punkt dabei ist, dass wir es nicht wirklich wissen: Es liegen keine wirklichen allgemeinen Studien dazu vor. Es gibt eigentlich nur eine einzige, wir nennen sie eine "scheinkontrollierte" Studie, bei der eine Hälfte der Patienten mit einem schweren demyelinisierenden Anfall mit PLEX behandelt wurde und die andere Hälfte mit einer Scheinbehandlung, bevor auch diese Hälfte normal weiter behandelt wurde. Im Allgemeinen ist man der Meinung, dass es bei Erkrankungen, die mit einem pathogenen Auto-Antikörper wie MOG oder NMO mit Aquaporin-4-Antikörpern in Zusammenhang stehen, gute Gründe für die Behandlung durch PLEX gibt.

[00:13:27] Es gibt allerdings auch Literatur über die Verwendung von Plasmaaustausch bei Multipler Sklerose, wobei unseres Wissens kein eindeutiger pathogener Auto-Antikörper vorliegt. In diesem Zusammenhang würde ich sagen, dass diese Behandlung häufig unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung eingesetzt wird. Es ist ja auch so, dass wir oft wirklich nicht wissen, welche Erkrankung die Patienten haben, besonders jene, die zum ersten Mal hier sind, denn es dauert manchmal bis zu einer Woche oder zwei bis wir ein Untersuchungsergebnis vom Labor haben.

[00:13:56] Wenn man vor der Entscheidung steht, PLEX anzuordnen oder nicht, berücksichtigt man die Schwere des Zustands und versucht einzuschätzen, ob es eine der betreffenden Erkrankungen ist, aber man weiß es nicht wirklich. Ich habe Plasmaaustausch schon bei MS angewendet, bei der die Anfälle oft weniger schwerwiegend als bei MOG und NMO sind. Obwohl man nicht weiß, ob eine langfristige MS schwere Beeinträchtigungen verursachen wird, können MS-Rückfälle häufig ernst und sehr unterschiedlich sein.

[00:14:25] Und wir haben oft PLEX mit der Vorstellung des Wohlbefindens des Patienten angewendet. Potentiell kann es unabhängig von der zugrundeliegenden Denkweise eingesetzt werden. Dabei bin ich davon überzeugt, dass weitere Studien erforderlich sind, um herauszufinden, welche Untergruppen mehr davon profitieren und wie die ideale Einsatzzeit aussieht, denn es gibt dazu viele unterschiedliche Auffassungen und Herangehensweisen. Manche Ärzte verordnen PLEX vier Wochen nach der Vorstellung des Patienten und verabreichen einen ganzen Monat lang Steroide, um zu sehen, ob sie ansprechen.

[00:14:58] Andere Ärzte sagen eher, okay, wir starten vom ersten Tag an mit PLEX zusammen mit Steroiden. Ich muss daher zugeben, es gibt zu dieser Frage keine kurze Antwort. Die Auffassungen und Herangehensweisen können sehr unterschiedlich sein. PLEX ist relativ sicher, erfordert aber oft das Einsetzen eines zentralen Venenkatheters in eine der großen Venen, meist am Hals. Diese Prozedur ist anfällig für Infektionen, Blutungen, wenn auch selten mit schweren Komplikationen belastet. In der Regel ist es sicher.

[00:15:36] Die Prozedur selbst kann zu Blutungen führen, gelegentlich treten sogar allergische Reaktionen auf, manchmal niedriger Blutdruck während der Anwendung. Während es daher auf einer Seite ein Verfahren ist, über das man sagen kann, okay, lass es uns einfach machen und sehen, was passiert, so sind doch signifikante Risiken und auch Kosten damit verbunden. Es bedeutet natürlich auch, dass man den Patienten längere Zeit im Krankenhaus behalten muss. Das sind dann auch logistische Fragen, die es zu berücksichtigen gilt.

[00:16:04] **Krissy Dilger:** Daher ergibt das einen Sinn. Wissen wir denn, warum PLEX gegen diese Erkrankungen wirkt? Was passiert eigentlich und warum funktioniert es bei manchen Patienten und bei anderen nicht, Dr. Chen?

[00:16:22] **Dr. John J. Chen:** Ja, es ist schwer zu sagen, wie es genau funktioniert. Die einfache Antwort ist, dass pathologische Antikörper ausgewaschen werden, aber wie Dr. Sotirchos angemerkt hat, funktioniert es bei MS ja auch, von dem wir meinen, es sei nicht primär antikörpervermittelt. Plasmaaustausch ist wahrscheinlich auf mehr als eine Weise wirksam, aber wirksam scheint es auf jeden Fall zu sein. Es gibt leider nur eine randomisierte Studie, die zeigt, dass PLEX funktioniert.

[00:16:54] Was wir haben, sind zahlreiche retrospektive Beobachtungsstudien, die nahelegen, dass ein früher Plasmaaustausch zu einem viel besseren Verlauf führt. Die genauen Mechanismen sind nicht ganz klar, aber der Zusammenhang mit einem besseren Verlauf scheint eindeutig. Ich denke, wir brauchen mehr randomisierte klinische Daten, um nachzuweisen, dass es wirklich funktioniert. Unter welchen Umständen, gegen welche Erkrankungen und mit welchem Timing: das sind alles kritische Aspekte, um zu verstehen, wie Plasmaaustausch funktioniert.

[00:17:28] **Krissy Dilger:** Vielen Dank. Nachdem Sie also entschieden haben, ob ein Plasmaaustausch in Frage kommt, was wäre dann der nächste Schritt? Gibt es intravenöse Immunglobuline oder etwas anderes? Und wie bewerten Sie, wie es dem Patienten geht? Dr. Chen.

[00:17:49] **Dr. John J. Chen:** Wenn wir uns für Plasmaaustausch entscheiden, dann sind es fünf oder sieben Behandlungen jeden zweiten Tag. Das ist die Standardbehandlung. Für mich ist das meist unsere stärkste Waffe. Nach dem Plasmaaustausch warte ich ab, wie es dem Patienten geht. Gelegentlich kommt eine Akutbehandlung mit intravenösen Immunglobulinen dazu. Aber man weiß nie so genau, ob es wirklich etwas nützt oder ob es einfach der Plasmaaustausch ist, der einfach ein bisschen länger braucht, um zu wirken. Wie schon gesagt, im Zusammenhang einer schweren Optikusneuritis wenden wir i.v. Steroide an, dann Plasmaaustausch, manchmal auch beides zusammen, wenn der Fall sehr schwer ist und ich eine NMO vermute; dann abwarten und auf eine Besserung hoffen, aber die Akutbehandlung mit intravenösen Immunglobulinen ist bei manchen Patienten zweifellos auch eine Option.

[00:18:47] **Krissy Dilger:** Dr. Sotirchos, wollen Sie etwas hinzufügen?

[00:18:50] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Nein, ich bin vollkommen einverstanden. Ich finde, es ist für uns Klinikärzte immer sehr beunruhigend zu sehen, dass sich der Patient nach Steroiden und PLEX nicht erholt. Das mit der längeren Dauer kennen wir ja von der Optikusneuritis. Und bei der Optikusneuritis wissen wir ja auch, dass eine langsame Erholung auch von selbst eintreten kann. Das Optic Neuritis Treatment Trial hat gezeigt, dass sogar der Erholungszustand der Patienten, denen es nach einem Jahr nicht besser ging, dem derer ähnelten, die Steroide bekamen.

[00:19:20] Es gibt die Versuchung, den Patienten mit so viel wie möglich zu therapieren, aber wir sollten uns auch der Risiken bewusst sein, die eine derartige Eskalation mit sich bringt, wenn wir wieder die Lösung in einem weiteren Zyklus Steroiden sehen. Steroide sind, wie gesagt, heutzutage ziemlich sicher, aber Komplikationen sind immer möglich, einschließlich der seltenen Komplikationen, die Dr. Chen angesprochen hat. Daher, denke ich, besteht eine potentielle Gefahr, dass mehr auch Schaden anrichten kann. Was ich interessant finde, ist die Frage der intravenösen Immunglobuline.

[00:19:52] Es gibt nicht ausreichend klare Nachweise für die Behandlungsfolge PLEX und dann i.v. IG. Die einzige Situation, in der ich das in Betracht ziehe, ist wenn ich einen Verdacht auf die MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung habe. In diesem Fall ist es möglich, dass ich i.v. IG beginne und dann als Rückfallprävention weiterführe. Also eine Behandlung nach dem Plasmaaustausch und dann weiter nach Plan als Erhaltungstherapie.

[00:20:30] **Krissy Dilger:** Was die Zeitschiene bei einer akuten Behandlung angeht, gibt es einen spezifischen Zeitpunkt, an dem man sagen würde, ab jetzt verabreichen wir keine Behandlung mehr, weil zu viel Zeit nach dem Anfall vergangen ist? Muss man weiterhin nach Entzündungsmarkern Ausschau halten? Wie läuft das ab? Dr. Sotirchos?

[00:20:54] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Ja, das ist eine gute Frage. Das ist manchmal schwierig. Manchmal helfen mir Informationen darüber, ob eine Entzündung weiterhin vorliegt, dabei zu entscheiden, ob in seltenen Fällen ein zweiter Zyklus Steroide angesagt ist. Situationen, in denen sich der Patient etwa anfangs erholt hat, aber der Zustand dann wieder schlimmer geworden ist. Da könnte man argumentieren, das sei eine Art zweiter

Rückfall und nicht die natürliche Abfolge der Verschlimmerung und anschließenden Erholung nach der Behandlung.

[00:21:33] In einer Situation also, in der ich davon überzeugt bin, dass es eine Art Rückschlag gegeben hat, kann ich Dinge wie eine Neubehandlung oder Eskalation oder was Sie angesprochen haben, in Betracht ziehen. Aus einer klinischen Perspektive gesprochen. Aus einer para-klinischen Perspektive der Nutzung von Tests, Markern und ähnlichen Dingen. Im Allgemeinen, kann zum Beispiel ein erneutes MRT helfen. Aber die Anreicherung verbleibt oft auch bei einem ganz normalen Anfall, der sich gut entwickelt.

[00:22:03] Daher ist es schwer, dem viel Gewicht zuzuschreiben. Aber wenn beispielsweise die Läsion schlimmer aussieht oder sich ausgebreitet hat, besonders in der Rückenmark, oder es einen neuen Bereich gibt, in dem zuvor keine Anreicherung vorlag, dann kann man zum Schluss kommen, dass man vielleicht separat behandeln sollte. Und dann gibt es seltene Ausnahmefälle. Das ist nicht typisch für transverse Myelitis, bei der die Patienten diesen stotternden Verlauf haben können, mit mehreren Entzündungsherden im Rückenmark. Dann noch eine letzte Option, über die wir bisher nicht gesprochen haben, die aber in sehr seltenen Fällen ebenfalls in Frage kommen kann.

[00:22:40] Das sind i.v. Cyclophosphamide. Auch dafür haben wir keine gesicherten Nachweise und es ist eine noch risikoreichere Behandlung als die bisher angesprochenen. Sie käme im Wesentlichen bei schweren und progressiven Fällen von transverser Myelitis in Frage, aber es liegen Nachweise vor, dass sie eine ganze Reihe von Nebenwirkungen haben kann. Sie kann die Knochenmarkproduktion der Leukozyten monatelang unterdrücken und das Immunsystem lahmlegen.

[00:23:08] Es gibt sogar Vermutungen, dass sie die natürlichen Vorläuferzellen im zentralen Nervensystem und den gesamten Heilungsprozess beeinträchtigen kann. Daher ist das etwas, was ich in der Regel versuche, nicht zu verwenden. Aber es ist auch eine Behandlung, die manche Ärzte anwenden. Historisch gesehen, wurde sie bei widerspenstigen Fällen von transverser Myelitis angewendet.

[00:23:28] **Krissy Dilger:** Verstehe. Vielen Dank.

[00:23:30] **Dr. John J. Chen:** Anders herum: Wann ist spät zu spät? Das ist immer eine gute Frage. Wir haben kürzlich eine multizentrische, internationale Studie zur Untersuchung dieser Frage durchgeführt, retrospektiv an 400 Optikusneuritis-Anfällen, die mit Plasmaaustausch behandelt worden waren. Alle beobachtenden Studien legen nahe, dass früher besser ist, aber wir hatten einige Patienten, die einen Monat oder sechs Wochen nach dem Anfall behandelt wurden, bei denen trotzdem eine Verbesserung, ein Ansprechen auf die Behandlung vorlag.

[00:24:10] Wenn man daher einen Patienten mit einem schlimmen Fall von Optikusneuritis oder transverser Myelitis hat, bei dem der Anfall vier oder sechs Wochen zurückliegt, ist es dann noch sinnvoll, einen Plasmaaustausch zu versuchen, um vielleicht eine kleine zusätzliche Verbesserung zu erreichen? Ich würde sagen, wahrscheinlich wird es nicht mehr normal, aber vielleicht besser. Wenn wir allerdings über drei Monate nach dem Anfall sprechen, da werden die Chancen einer Besserung durch Plasmaaustausch schon sehr gering. In meiner Erfahrung, ziemlich unwahrscheinlich – und nach sechs Monaten gleich Null.

[00:24:32] Sechs Wochen nach dem Anfall würde ich einen Plasmaaustausch zweifellos in Betracht ziehen, wenn nach den i.v. Steroiden keine Besserung eingetreten ist. Wie gesagt, etliche Studien legen nahe, dass früher besser ist, aber es ist schwer zu wissen, was an der natürlichen Entwicklung der Erkrankung liegt und wann der Plasmaaustausch wirklich etwas nützt.

[00:24:49] **Krissy Dilger:** Verstehe. Vielen Dank. Gibt es denn, wenn wir über diese Behandlungen sprechen, auch Überlegungen zum Alter des Patienten, auf beiden Seiten, sowohl zu jung als auch zu alt für eine Behandlung? Dr. Chen.

[00:25:05] **Dr. John J. Chen:** Beim Plasmaaustausch hat viel davon mit dem Venenzugang zu tun. Bei einem sehr gesunden Erwachsenen können wir das tatsächlich über eine periphere Vene durchführen, ohne den zentralen Venenzugang legen zu müssen, der das Risiko deutlich erhöht. Das ist ein gewichtiger Punkt. Dazu gibt es einige sehr junge orale Patienten, die Plasmaaustausch bekommen. Es ist der Zugang zum Venensystem. Das macht alles ein bisschen schwieriger.

[00:25:34] Bei den Immunglobulinen, die i.v. verabreicht werden, genügt in der Regel ein peripherer Zugang. Daher neigen wir bei Kindern eher zu i.v. IG, auch schon um den

zentralen Venenzugang zu vermeiden, der für einen PLEX nötig ist. Aber es gibt sicher jede Menge Krankenhäuser, die PLEX auch bei Kindern anwenden.

[00:24:49] **Krissy Dilger:** Vielen Dank. Sind Steroide auch in jedem Alter sicher?

[00:26:00] **Dr. John J. Chen:** Auch das ist eine gute Frage. Kinder und Jugendliche befinden sich ja im Wachstum, da gibt es starke Veränderungen in den Knochen. Daher wollen wir das bei Kindern einschränken. Die Dosierung muss auf Grundlage des Körpergewichts erfolgen, denn 1000 mg wären zu viel für einen 25-Jährigen. In der Jugend also gewichtsbasiert. Im fortgeschrittenen Alter ist das Risiko auch geringfügig höher.

[00:26:30] Daher ist das sicherlich eine Überlegung wert, vielleicht etwas, worüber wir noch reden sollten, aber wir machen es in allen Altersgruppen, das Risiko am unteren und oberen Ende ist lediglich ein bisschen höher. Am unteren Ende wegen des Wachstums. Am oberen Ende eher wegen kardiovaskulärer Gründe.

[00:26:53] **Krissy Dilger:** Vielen Dank. Wir sind die wichtigsten Behandlungen nun durchgegangen. Sie haben kurz auch Forschungen angesprochen, die uns eine bessere Vorstellung davon geben könnten, wie diese Behandlungen funktionieren, für welche Patienten, welche Zeitschienen, welche Erkrankungsformen sie geeignet sind. Dr. Sotirchos, können Sie uns darüber etwas sagen? Steht da etwas kurz vor Abschluss oder erwarten Sie etwas Spezifisches aus diesem Bereich?

[00:27:27] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Ich bin sicher, dass es immer ein Interesse daran gibt, viele unterschiedliche Arten von neuroprotektiven oder remyelinisierenden Therapien zu untersuchen. Dazu gehört eine Reihe von Wirkstoffen, die vorgeschlagen und untersucht wurden, ebenso Studien, einschließlich mancher, die leider keinen Erfolg hatten, aber auch solche, die ermutigende Ergebnisse gezeitigt haben. Ein Beispiel einer nicht erfolgreichen Studie betraf ein Medikament namens Opicinumab, das sich gegen den Faktor LINGO-1 richtet. Es wurde in einer klinischen Studie über Optikusneuritis untersucht, um zu sehen, ob der Zielfaktor tatsächlich die Demyelinisierung hemmt.

[00:28:13] Die Vorstellung dabei war, die Remyelinisierung zu verbessern, um den Verlauf bei einer Optikusneuritis zu verbessern. Es handelt sich um relativ kleine Studien. Diese war eine Phase-2-Studie. Manche sagen, der Zeitraum ab Ausbruch war vielleicht

ein bisschen zu lang. Außerdem gab es andere Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflusst haben. Unter den anderen Dingen, von denen ich gehört habe, gibt es eine Studie über die Behandlung mit Gold-Nanopartikeln, nicht notwendigerweise gegen akute Optikusneuritis, aber es läuft eine Studie über akute Neuritis und chronische optische Neuropathie.

[00:28:50] Es gibt eine ganze Reihe von Dingen, an denen gearbeitet wird und die vorgeschlagen wurden. Aber nichts, von dem ich wüsste, dass es sich in einem sehr fortgeschrittenem Entwicklungsstadium in Phase 3 befinden würde. Was mich mehr beschäftigt ist, dass wir alle diese Behandlungen haben, über die wir vorhin gesprochen haben und immer noch nicht genau wissen, wie wir sie einsetzen sollen... Und aus diesem Grund kommen wir immer wieder auf die gleichen Daten zurück und zitieren eine einzige randomisiert kontrollierte Studie aus den frühen 1990er Jahren, um alles zu stützen und begründen, was wir über Steroide und Optikusneuritis wissen.

[00:29:24] Gegen transverse Myelitis haben wir eigentlich keine Behandlung... es ist wie eine Grundlagenstudie von guter Qualität und breit angelegt, das stützt, was wir tun. In Großbritannien hat es einmal den Versuch einer Studie über i.v. IG gegeben, der leider schließlich an der Rekrutierung gescheitert ist. Es konnten nur eine Handvoll Teilnehmer gewonnen werden. Mein Augenmerk liegt daher – und das ist eine Untersuchung, die Dr. Chen und ich vorhaben – eher darauf, die verfügbaren Behandlungen besser zu verstehen und zu optimieren.

[00:30:04] Ein weiterer Aspekt, den wir bei der Besprechung des Plasmaaustauschs nicht angesprochen haben, ist, dass er nicht für alle leicht verfügbar ist. Im Allgemeinen wird ein Plasmaaustausch in großen tertiären Einrichtungen durchgeführt. Es ist keine Behandlung die für alle leicht zugänglich ist, selbst in den USA nicht, und noch viel weniger in weniger entwickelten Ländern. Daher bin ich der Meinung, dass es vonnöten ist, besser zu verstehen, wann und wie diese Ansätze zu implementieren sind, um besser behandeln zu können.

[00:30:39] **Krissy Dilger:** Vielen Dank. Dr. Chen, wollen Sie etwas hinzufügen?

[00:30:43] **Dr. John J. Chen:** Ich bin vollkommen einverstanden. Schon allein, um Plasmaaustausch besser in den Griff zu bekommen, glaube ich, ist es sehr wichtig mehr über den Zeitfaktor zu wissen und welche Patienten am meisten davon haben. Es gibt

viele in der Neurologie und Ophthalmologie, die sagen, Zeit ist Hirn, Zeit ist Sicht. Und auch hier gründet sich alles auf retrospektive Studien, die nahelegen, dass es besser ist, einen Plasmaaustausch früh durchzuführen. Aber das ist alles nicht randomisiert. Das Problem dabei ist: Selbst wenn ein Patient sehr schlecht sieht, gerade noch Finger zählen kann, eine Erholung ist auch ohne Behandlung möglich. Wenn der Plasmaaustausch daher früh durchgeführt wird, erfolgt die Erholung dann, weil sie sowieso stattgefunden hätte oder war es die Wirkung des Plasmaaustauschs?

[00:31:21] Wir alle kennen Fälle von Plasmaaustausch, die zu einer wirklich unglaublichen Heilung geführt haben. Wir sind daher davon überzeugt, dass er wirkt, aber solange wir keine randomisierte Studie haben, wissen wir es nicht genau. Geht man zurück zu den 80er und frühen 90er Jahren, als das Optic Neuritis Treatment Trial gemacht wurde, da dachte die große Mehrheit noch, dass i.v. Steroide zu einem deutlich besseren Verlauf führen. Überraschenderweise taten die Steroide das nicht, sondern beschleunigten lediglich die Erholung. Daher, wenn wir also eine Behandlung wie den Plasmaaustausch haben, vom dem wir meinen, er funktioniert, der aber potentiell ein bisschen mehr, ein bisschen aggressiver als i.v. Steroide ist, dann wollen wir sicher sein, dass diese Behandlung nachgewiesenerweise funktioniert, bevor wir mehr und mehr Patienten damit therapieren.

[00:31:57] Und trotzdem wird es mehr angewendet. Wir haben kürzlich in einer großen USA-weiten Datenbank nachgesehen und – zumindest für Optikusneuritis – wird PLEX heute fünf Mal so häufig angewendet wie noch vor 10 Jahren. Das bedeutet, es wird angewendet, ohne dass eindeutige Nachweise vorlägen. Wir brauchen Nachweise dafür, dass PLEX funktioniert, – oder, wenn es nicht funktioniert – dass es nur für Patienten angewendet wird, die es brauchen, etwa NMO-Patienten.

[00:32:33] **Krissy Dilger:** Vielen Dank. Das waren schon all meine Fragen an Sie. Ich bin Ihnen sehr dankbar dafür, dass Sie dabei sein konnten, um Ihr Wissen und Ihre Erfahrung mit uns zu teilen. Ich hoffe, dass ein Teil der Forschungen, über die wir gesprochen haben, in Zukunft erfolgreich fortgeführt werden kann und wir uns bald wieder treffen können um diese neuen Ansätze zu besprechen.

[00:32:59] **Dr. John J. Chen:** Sehr schön. Danke dafür. Es war mir eine Freude.

[00:33:03] **Krissy Dilger:** Danke.

[00:33:04] **Dr. Elias S. Sotirchos:** Vielen Dank. Danke für Ihre Einladung.

[00:33:08] **Krissy Dilger:** Dank gebührt auch den Sponsoren der Podcast-Serie "Ask the Expert" 2023: Amgen, Alexion, AstraZeneca Rare Disease und UCB. [00:01:34] Amgen konzentriert sich auf die Erforschung, Entwicklung und den Vertrieb von Arzneimitteln für Menschen mit seltenen Autoimmunerkrankungen und schweren entzündlichen Erkrankungen. Es wendet wissenschaftliches Expertenwissen und Mut auf, um klinisch sinnvolle Therapien für Patienten verfügbar zu machen. Amgen ist davon überzeugt, dass Wissenschaft und Mitgefühl Hand in Hand gehen müssen, um Leben zu verändern.

[00:00:38] Alexion, AstraZeneca Rare Disease, ist ein weltweit tätiges biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf Innovation, Entwicklung und Vertrieb von lebensverändernden therapeutischen Produkten gegen schwere und seltene Erkrankungen konzentriert. Sein Ziel ist die Verfügbarmachung von bahnbrechenden medizinischen Innovationen in Bereichen, wo aktuell keine vorhanden sind. Es verpflichtet sich, die Perspektive der Patienten und das gemeinnützige Engagement an vorderster Stelle zu berücksichtigen.

[00:34:11] UCB erneuert und bietet Lösungen, die wirkliche Verbesserungen für Menschen mit schweren Erkrankungen darstellen. Es arbeitet zusammen mit Patienten, Pflegekräften und anderen Beteiligten im Gesundheitssystem, um vielversprechende Innovationen zu identifizieren, die wertvolle Lösungen für die Gesundheit darstellen können.

Über unsere Gastredner



John Chen, MD, PhD

Mayo Clinic

John Chen, MD, PhD hat an der University of Virginia sein Vordiplom und die MD- und PhD-Abschlüsse gemacht. Seine Assistenzarztausbildung in Ophthalmologie und Neuro-Ophthalmologie hat er an der University of Iowa abgeschlossen. In 2014 übernahm er eine Stellung an der Mayo Clinic, wo er sich auf Neuro-Ophthalmologie spezialisierte. Gegenwärtig arbeitet er als Berater und Professor für Ophthalmologie und Neurologie und Leiter der neuro-ophthalmologischen Weiterbildung an der Mayo Clinic. Zu Dr. Chens Auszeichnungen gehören der AAO Achievement Award, Ausbildung von Assistenzärzten und Stipendiaten an der University of Iowa, drei Mal Lehrer des Jahres für Ophthalmologie an der Mayo Clinic, Auszeichnung als anerkannter Pädagoge der Mayo Clinic 2023, Top Doctors in Minnesota und die Heed Fellowship. Er ist Mitglied im Rat der North American Neuro-Ophthalmology Society und gehört mehreren Komitees der AAO an, ist stellvertretender Vorsitzender der Upper Midwest Neuro-Ophthalmology Group, Mitglieder der American Ophthalmological Society und des American Eye Study Club, ist ehemaliger Vorsitzender der Minnesota Academy of Ophthalmology und hat an der AAO und AUPO Leadership Development Programmen mitgewirkt. Er hat über 200 in Peer Reviews überprüfte Beiträge veröffentlicht, hat mehrere Forschungspreise gewonnen und wird aktuell über das NIH (nationale Gesundheitsinstitut der USA) RO1-finanziert. Er hat über 200 Vorträge, einschließlich Gastprofessuren zu seinen Fachthemen ophthalmologische Bildgebung, idiopathische intrakranielle Hypertension und Optikusneuritis gehalten, besonders über NMOSD und MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung.



Elias Sotirchos, MD

Johns Hopkins Hospital

Elias Sotirchos, MD ist Neurologe am Johns Hopkins Hospital in Baltimore, Maryland. Er ist spezialisiert auf Diagnose, Management und Behandlung von neuroimmunologischen Erkrankungen, die das zentrale Nervensystem betreffen, einschließlich Multipler Sklerose (MS), Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO (NMOSD) und MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen (MOGAD). Seine Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung und Validierung von neuen Bildgebungsverfahren und blutbasierten Biomarkern für diese Erkrankungen sowie auf klinische Studien von experimentellen therapeutischen Wirkstoffen.