

Zusammenfassung:

Mycophenolatmofetil als Behandlungsoption bei Neuromyelitis Optica

Dies ist eine von Hanni Siegel angefertigte Zusammenfassung des Originalartikels "Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients" von Anu Jacob, MD, MRCP, DM; Marcelo Matiello, MD; Brian G. Weinshenker, MD; Dean M. Wingerchuk, MD; Claudia Lucchinetti, MD; Elizabeth Shuster, MD; Jonathan Carter, MD; B. Mark Keegan, MD; Orhun H. Kantarci, MD; Sean J. Pittock, MD. Archives of Neurology, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133¹.

Die Neuromyelitis optica (NMO, auch Devic-Syndrom genannt) ist eine seltene, meist von Rückfällen gekennzeichnete entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit Abbau der isolierenden Nervenummantelungen (Demyelinisierung), bei der sowohl eine Entzündung mindestens eines Sehnerven als auch des Rückenmarks auftritt.² Mit jedem Rückfall steigt das Maß der Beeinträchtigungen. Fünf Jahre nach dem ersten Anfall ist die Hälfte aller Patienten, für die eine NMO-Diagnose gestellt wurde, an einen Rollstuhl gebunden und knapp mehr als die Hälfte ist funktional blind.² Neuromyelitis Optica-IgG (NMO-IgG) ist ein spezifischer Antikörper gegen den Wasserkanal Aquaporin 4^{3,4}. Sein Vorhandensein im Blutserum eines Patienten dient als zuverlässiger Biomarker für die Erkennung von NMO und anderer zum Spektrum der NMO gehörenden Erkrankungen (Optikusneuritis mit positiver NMO-IgG-Bestimmung, LETM mit positiver NMO-IgG-Bestimmung)⁵ und ist ein starker Indikator für Rückfälle^{6,7}. Da das Maß der Beeinträchtigung direkt von den Rückfällen abhängt, besteht eines der Ziele der Behandlung in der Verhinderung von erneuten Schüben. Die gegenwärtigen Behandlungsstrategien verwenden das Immunsystem unterdrückende Medikamente⁸ wie Azathioprin⁹, Kortikosteroide¹⁰, Mitoxantron¹¹ und Rituximab^{12,13}. Fallstudien geringen Umfangs haben die Wirksamkeit dieser immunsuppressiven Therapien bestätigt, doch auf Grund der Seltenheit der NMO konnte noch keine randomisierte und kontrollierte Untersuchung durchgeführt werden.

Die hier zusammengefasste Studie umfasste 24 Patienten mit NMO oder einem dem Spektrum der NMO zurechenbaren Erkrankung (davon 15 mit NMO, 1 mit Optikusneuritis bei positivem NMO-IgG-Status, 8 mit LETM bei positivem NMO-IgG-Status), die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden. Die

Englische Originalfassung:

Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients? Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ in *Archives of Neurology*, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133

durchschnittliche Dosis betrug 2000 mg/Tag (Bereich: 750-3000 mg/Tag). Mycophenolatmofetil (CellCept®) hemmt die Produktion von T- und B-Zellen sowie die Produktion von Antikörpern¹⁴. Gegenwärtig wird es häufig bei Herz- und Nierentransplantationen eingesetzt und seine Verwendung zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten steigt. Mycophenolatmofetil ist eine vielversprechende Behandlungsoption, vor allem weil es weniger Nebenwirkungen zu geben scheint und weil es oral verabreicht werden kann. Die 24 Patienten befanden sich zur Behandlung an einer der folgenden Einrichtungen der Mayo Clinic: Rochester (Minnesota), Scottsdale (Arizona) und Jacksonville (Florida).

Die Mehrheit der Patienten war weiblich (79%), das durchschnittliche Alter lag bei 56 Jahren, in einem Bereich zwischen 34 bis 77 Jahren. Die durchschnittliche Dauer von der anfänglichen Diagnose bis zum Beginn der Behandlung mit Rituximab lag bei 4,2 Jahren (Bereich: 0,1 - 39 Jahre). Bei 7 Patienten war Mycophenolatmofetil die erste Therapie. Bei den übrigen 17 Patienten waren es die negativen Wirkungen der Medikamente (in 7 Fällen), andauernde Rückfälle (in 8 Fällen) und die Kontraindikation von Azathioprin (in 2 Fällen), die die Ärzte dazu bewogen, zu Mycophenolatmofetil überzugehen. Die vor der Behandlung mit Mycophenolatmofetil angewendeten Medikamente waren Azathioprin¹², Interferon⁹, Prednison⁷, Mitoxantron², i.v. Immunglobuline², Glatirameracetat⁴, Cyclophosphamid³, Methotrexat² und i.v. Methylprednison¹. Zusätzlich zur Behandlung mit Mycophenolat mofetil bekamen 9 Patienten noch weitere Therapien. Dazu gehörten Prednison⁵, Methylprednison (pulsed i.v. 2, i.v. 1, oral 1) und i.v. Immunglobuline¹. Die durchschnittliche Dauer der Behandlung mit Mycophenolatmofetil betrug 27,4 Monate (im Bereich zwischen 1 und 89 Monaten). Die Dauer der Nachbeobachtung durch Telefonkontakt nach der Behandlung variierte zwischen 18 und 89 Monaten (im Schnitt 27 Monate). Im Verlauf der Nachbeobachtung unterbrachen 5 der Patienten die Behandlung aus verschiedenen Gründen, darunter Tod (1), Rückfälle (2), Nebenwirkungen (1), während ein Patient sich für einen Wechsel zu Rituximab entschied. Die einzelnen klinischen Profile der Patienten sind in der Originalstudie enthalten, dort speziell in der Tabelle "Clinical Characteristics of Patients Treated with Mycophenolate Mofetil" auf S. 1130.

Englische Originalfassung:

Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients? Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ in *Archives of Neurology*, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133

Die Rückfallquote wurde deutlich gesenkt, von einer durchschnittlichen Anzahl von 1,28 Rückfällen pro Jahr (Bereich 0,23 - 11,78) hin zu einem Durchschnitt von 0,9 Rückfällen pro Jahr (Bereich 0 - 1,56) nach der Behandlung mit Mycophenolatmofetil. Bei 79% der Patienten trat eine Senkung der jährlichen Rückfallquote ein. Der Rückgang der Rückfallquote bleibt signifikant auch nach Ausschluss der Patienten, die für eine Dauer unter 6 Monaten mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, die gleichzeitig andere Immuntherapien bekamen und des verstorbenen Patienten. Der durchschnittliche Grad der Behinderung gemäß der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag ebenfalls niedriger (Hinweis auf eine Verbesserung des körperlichen Zustands) ab dem Zeitpunkt des Beginns der Mycophenolatmofetil-Behandlung (7, Bereich: 0 - 8) bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups (5,5, Bereich: 0 - 10). Im Einzelnen verbesserte sich der EDSS-Status bei 7 Patienten (durchschnittliche Verbesserung = 1 Punkt, im Bereich zwischen 0,5 - 2,5), blieb bei 15 Patienten stabil und verschlechterte sich bei 2 der Patienten.

Es gab während der Behandlung und der Nachbeobachtung einige ungünstige Ereignisse, auf die eingegangen werden muss. Ein Patient, der während der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil ungefähr alle 6 Monate Rückfälle erlitt, starb 54 Monate nach dem Beginn der Behandlung durch Komplikationen, die mit großer Wahrscheinlichkeit durch die wiederkehrenden Schübe und den daraus folgenden Beeinträchtigungen bedingt waren. Folgende Nebenwirkungen wurden bei je einem Patienten festgestellt: Kopfschmerzen, Verstopfung, Neigung zu Blutergüssen, Angstzustände, Haarausfall, Durchfall, Unterleibsschmerzen. Ein Patient unterbrach die Therapie wegen niedriger Leukozytenwerte.

Die vorliegende Fallstudie belegt einen Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Rückfallquote und der Verringerung oder Stabilisierung von Beeinträchtigungswerten und der Behandlung mit Mycophenolatmofetil. Etliche Faktoren schränken dieses Ergebnis ein. Zu den potenziell komplizierenden Faktoren gehört das Vorhandensein gleichzeitiger Therapien bei 38% der Patienten, ebenso wie mögliche Restwirkungen von Medikamenten, die vor der Behandlung mit Mycophenolatmofetil verabreicht worden waren. Es ist möglich, dass die geringere Rückfallquote als Regression zum Durchschnitt

Englische Originalfassung:

Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients? Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ in *Archives of Neurology*, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133

interpretiert werden kann (d.h., wenn bei einem Patienten die Rückfälle über die letzten Jahre häufig waren, so kann es nach dem Gesetz des Durchschnitts nur besser werden). Obwohl die Fallstudie vielversprechend für die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil bei der Behandlung von NMO und verwandten Erkrankungen ist, so bestehen doch einige Sicherheitsbedenken bei der Anwendung dieses Medikaments, die durch dessen Toxizität bedingt sind. Wenn auch keine Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie bei Patienten bekannt sind, die sich einer *Monotherapie* mit Mycophenolatmofetil unterzogen haben, so wurde doch über derartige Vorkommen bei Transplantatempfängern (Niere, Herz und Lunge) und bei systemischem Lupus erythematoses berichtet, bei denen Mycophenolatmofetil zusammen mit oder nach anderen immunsuppressiven Therapien angewendet wurde. Um eine Vorstellung von der Häufigkeit zu geben: In einer Untersuchung an 32.757 Empfängern von transplantierten Nieren wurden 9 derartige Fälle identifiziert. Das ist ein sehr geringer Prozentsatz, der aber doch zur Kenntnis genommen werden sollte.

Die häufigste Therapie von NMO ist entweder nur Prednison oder Prednison in Kombination mit Azathioprin. Dies gründet sich auf eine Fallstudie mit 7 Patienten, bei denen eine signifikante Verbesserung der EDSS-Werte und keine Rückfälle mehr auftraten⁹. Mitoxantron ist eine weitere Behandlungsoption. Verbesserungen wurden in einer Fallreihe von 5 Patienten festgestellt, wobei keine vollständige Abwesenheit von Rückfällen erreicht wurde und Kardiotoxizität die Dauer einschränkt, die ein Patient dieses Medikament einnehmen kann. Rituximab ist ein weiteres immunsuppressives Medikament, das zur Behandlung von NMO eingesetzt wird. In einer Fallstudie, an der 25 mit Rituximab behandelte Patienten teilnahmen, wurde eine Verringerung der Rückfallhäufigkeit sowie eine Verbesserung oder Stabilisierung der Beeinträchtigungswerte bei 80% der Patienten festgestellt. Die Anwendung von Rituximab geht jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher (20% der Patienten litten unter einer Infektion, die durch die immunsuppressive Wirkung des Medikaments ausgelöst worden sein kann) und 28% der Patienten berichteten über unerwünschte Nebenwirkungen durch die intravenöse Infusion.

Obwohl die Folgerungen, die man aus dieser kleinen retrospektiven Studie

Englische Originalfassung:

Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients? Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ in *Archives of Neurology*, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133

ziehen kann, beschränkt sind, so können sie doch für Ärzte bei der Wahl der Therapie aufschlussreich sein. Die Studie belegt, dass es durch die Anwendung von Mycophenolatmofetil möglich ist, die Häufigkeit von entzündlichen Schüben zu reduzieren und eine Stabilisierung der Beeinträchtigungen zu erzielen. Die anderen, oben genannten Behandlungsoptionen haben ebenfalls zu einem Rückgang der Rückfallhäufigkeit und der Beeinträchtigungswerte geführt. Da keine kontrollierten klinischen Untersuchungen durchgeführt wurden, können keine endgültigen Schlüsse darüber gezogen werden, welche Therapie die bessere ist. Ärzte müssen bei ihrer Therapieentscheidung für Patienten mit NMO oder verwandten Erkrankungen daher Nebeneffekte, Behandlungskosten und die Notwendigkeit sofortiger Immunsuppression abwägen.

Literaturangaben:

1. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG; et al. **Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients.** *Arch Neurol.* 2009; 66(9): 1128-1133.
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. **The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome).** *Neurology.* 1999;53(5):1107-1114.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. **IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel.** *J Exp Med.* 2005;202(4):473-477.
4. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. **Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica.** *Neurology.* 2007;69(24):2221-2231.
5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. **A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.** *Lancet.* 2004;364(9451):2106-2112.
6. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. **NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis.** *Neurology.* 2008;70(23):2197-2200.
7. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. **Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis.** *Ann Neurol.* 2006;59(3):566-569.
8. Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. **Neuromyelitis optica.** *Curr Opin Neurol.* 2007;20(3):255-260.

Englische Originalfassung:

Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients? Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ in *Archives of Neurology*, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133

-
9. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. **Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine.** *Neurology*. 1998;51(4):1219-1220.
 10. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. **Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective study.** *Mult Scler*. 2007;13(8):968-974.
 11. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N; et al. **Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease).** *Arch Neurol*. 2006;63(7):957-963.
 12. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. **An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica.** *Neurology*. 2005;64(7):1270-1272.
 13. Jacob A, Weinshenker B, Violich I, et al. **Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients.** *Arch Neurol*. 2008;65(11): 1443-1448.
 14. Allison AC, Eugui E. **The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil.** *Springer Semin Immunopathol*. 1993;14(4):353-380.

Englische Originalfassung:

Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: Retrospective Analysis of 24 Patients? Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ in *Archives of Neurology*, 2009; Vol. 66 (Nr. 9), S. 1128-1133