

## Anwendung von Rituximab in der Behandlung von Neuromyelitis optica

Dies ist eine von Hanni Siegel angefertigte Zusammenfassung des Originalartikels „Behandlung von Neuromyelitis optica mit Rituximab: Retrospektivanalyse von 25 Patienten“ von Anu Jacob, MD, MRCP, DM; Brian G. Weinshenker, MD; Ivo Violich, BS; Nancy McLinskey, MD; Lauren Krupp, MD; Robert J. Fox, MD; Dean M. Wingerchuk, MD; Mike Boggild, MD, MRCP; Cris S. Constantinescu, PhD; Aaron Miller, MD; Tracy De Angelis, MD; Marcelo Matiello, MD; Bruce A. C. Cree, MD, PhD, MCR; Archives of Neurology, 2008; Band 65 (Nr. 11), Seiten 1143-1481.\*

Hanni arbeitet am Lerner Research Institute der Cleveland Clinic, wo sie Forschung im Bereich der Transplantationsimmunologie betreibt.

Neuromyelitis optica (NMO) ist eine seltene, meist wiederkehrende entzündliche demyelinisierende Erkrankung mit einer hohen frühen Sterblichkeitsrate<sup>2</sup>. Zielscheiben des Immunsystems sind bei NMO der Optikusnerv und das Rückenmark. 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 funktionell blind<sup>2</sup>. Die gegenwärtigen Behandlungsoptionen für NMO stützen sich auf Untersuchungen an kleinen Patientengruppen und betreffen eine Reihe von immunmodulierenden Medikamenten (wie sie auch zur Behandlung der MS verwendet werden) oder Immunsuppressiva. Diese Medikamente können auf verschiedene Weise wirken. Sie können sich an Immunzellen binden und deren Funktionsfähigkeit blockieren, sie können deren Vermehrung unterbinden, ihre Anzahl verringern oder sie dazu stimulieren, ihre Funktionsweise zu ändern. Ziel ist das Unterbinden der übersteigerten Immunreaktion, die für die Schädigungen im Körper verantwortlich ist. Verschiedene immunsuppressive Medikamente bewirken dies auf unterschiedliche Weise. Es hat zwar Berichte über Erfolge durch die Verwendung von Glatirameracetat gegeben (bei zwei Patienten trat eine Remission nach Anwendung dieses MS-Medikaments auf)<sup>3,4</sup>, doch hat man auch feststellen müssen, dass diese und ähnliche immunmodulierende Medikamente für eine Mehrheit von NMO-Patienten keine wirksame Therapie darstellen<sup>5,6</sup>. Außerdem blieb bei den Patienten, die mit den getesteten Immunsuppressiva behandelt wurden, die Rückfallhäufigkeit hoch<sup>2</sup>. Von diesen wird Azathioprin am häufigsten verwendet, aber auch Cyclophosphamid, Mitoxantron, Cyclosporin, Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil sind bisher eingesetzt worden<sup>7-10</sup>.

Die hier zusammengefasste Untersuchung befasste sich mit den Erfahrungen von 25 Patienten, denen zur Behandlung von NMO Rituximab verabreicht wurde, in erster Linie, weil andere Behandlungen die Anfälle nicht wirksam eindämmen konnten. Rituximab ist ein Antikörper, der sich mit Molekülen an der Oberfläche von B-Zellen verbindet; den

\* Englische Originalfassung

*Anwendung von Rituximab in der Behandlung von Neuromyelitis Optica*, The Transverse Myelitis Association Newsletter, Vol. 9, Ausg. 1/2009, S. 16 - 17

[Herunterladen, Anhören](#)

Zusammenfassung von Hanni Siegel des engl. Originalbeitrags:

Jacob A. et al.: *Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: Retrospective Analysis of 25 Patients*, Archives of Neurology, 2008; Vol. 65 (Nr. 11), S. 1143-1448.

Zellen, die im Körper für die Produktion von Antikörpern verantwortlich sind. Diese 25 Patienten befanden sich zur Behandlung an einer der folgenden Einrichtungen: University of California – San Francisco, San Francisco, CA; Stony Brook Hospital, Stony Brook, NY; Mayo Clinic, Rochester, MN; Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; The Walton Center, Liverpool, England; Mellen Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; und Mt. Sinai Hospital, New York, NY. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie unter wiederkehrender NMO (n=23) oder unter längs ausgedehnter transverser Myelitis mit seropositivem NMO-IgG (n=2) litten. Sie bekamen mindestens eine Dosis Rituximab und wurden mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Rituximab weiter beobachtet.

Die große Mehrheit der Patienten war weiblich (88%), das durchschnittliche Alter lag bei 38 Jahren aus einem Bereich zwischen 7 bis 65 Jahren. Zwei der Patienten waren Kinder. Die durchschnittliche Dauer von der anfänglichen Diagnose bis zum Beginn der Behandlung mit Rituximab lag bei viereinhalb Jahren. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen dem letzten Rückfall vor der Behandlung mit Rituximab und dem Beginn der Rituximab-Behandlung betrug 1 Monat (Bereich: 0-7 Monate). Von den 20 getesteten Patienten wiesen 70% ein positives NMO-IgG auf. Bei 23 der Patienten wurde Rituximab eingesetzt, weil die zuvor versuchten Behandlungsoptionen sich als unwirksam erwiesen hatten. Vor der Behandlung mit Rituximab waren folgende Medikamente eingesetzt worden: Azathioprin (n= 14), Interferon-Beta (n= 12), Prednison (n= 10), Mitoxantron (n= 7), IV-Immunglobulin (n= 7), Glatirameracetat (n= 4), Cyclophosphamid (n= 3), Hydroxychloroquin (n= 1), Methotrexat (n= 1) und Mycophenolat-Mofetil (n= 1). Vor der Behandlung mit Rituximab waren durchschnittlich zwei andere Immuntherapien unternommen worden (Bereich: 0-6). Bei zwei der Patienten stellte Rituximab die Ersttherapie dar. Außerdem nahmen fünf der Patienten zusätzliche Medikamente ein, während sie mit Rituximab behandelt wurden. Dabei handelte es sich um Prednison (n=2), Azathioprin (n= 1), Azathioprin und Prednison (n= 1) und Interferon-Beta (n= 1). Siebzehn Patienten wurden einer Wiederbehandlung mit Rituximab unterzogen, entweder in geplanten Abständen nach einem Rückfall oder wegen der festgestellten Anwesenheit von B-Zellen. Das durchschnittliche Behandlungsintervall betrug 8 Monate (Bereich 4-26 Monate). Der Zeitraum nach der Behandlung, für den Informationen vorhanden sind, lag im Bereich zwischen 6 und 40 Monaten nach der anfänglichen Behandlung mit Rituximab. Im Verlauf der Nachverfolgung unterbrachen sieben der Patienten die Behandlung aus verschiedenen Gründen, darunter Tod (n=2), Rückfälle (n=2) und Schwangerschaft (n=1). Die einzelnen klinischen Profile der Patienten sind in der Originalstudie, dort speziell in der „Clinical Profile Table“ auf S. 1145, dargestellt.

Bei allen 25 Patienten lag die Rückfallquote deutlich niedriger, ausgehend von einer durchschnittlichen Anzahl von 1,7 Rückfällen pro Jahr (Bereich 0,5 – 5) hin zu einem Durchschnitt von 0 Rückfällen pro Jahr (Bereich 0 – 3,2) nach der Behandlung mit

Englische Originalfassung

*Anwendung von Rituximab in der Behandlung von Neuromyelitis Optica*, The Transverse Myelitis Association Newsletter, Vol. 9, Ausg. 1/2009, S. 16 - 17

[Herunterladen, Anhören](#)

Zusammenfassung von Hanni Siegel des engl. Originalbeitrags:

Jacob A. et al.: *Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: Retrospective Analysis of 25 Patients*, Archives of Neurology, 2008; Vol. 65 (Nr. 11), S. 1143-1448.

Rituximab. Der Rückgang der jährlichen Rückfallquote bleibt signifikant, auch wenn man die Patienten ausschließt, die weniger als 1 Jahr lang mit Rituximab behandelt wurden, die Patienten, die gleichzeitig auch anderen Immuntherapien unterzogen wurden, sowie die zwei Patienten, die starben. Der durchschnittliche Grad der Behinderung gemäß der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag ebenfalls signifikant niedriger (Hinweis auf eine Verbesserung des körperlichen Zustands) ab dem Zeitpunkt des Beginns der Rituximab-Behandlung (7, Bereich: 3 – 9,5) bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups (5, Bereich: 3 – 10). Im Einzelnen verbesserte sich die Punktzahl gemäß EDSS bei 11 Patienten, bei 9 Patienten blieb sie unverändert, bei 5 Patienten trat eine Verschlechterung ein.

Während der Behandlung und der Nachverfolgungszeiträume traten mehrere nachteilige Ereignisse ein, die berücksichtigt werden müssen. Ein Patient starb während eines schweren Rückfalls. Bei diesem Patienten war vor dem Rückfall auch eine wiederkehrende Colitis durch *Clostridium difficile* und eine Harnwegsinfektion aufgetreten. Bei einem Patienten entwickelte sich eine fatale Blutvergiftung in Folge einer Harnwegsinfektion. Kurzfristige, durch die Rituximab-Infusion bedingte negative Auswirkungen wurden bei 28% der Patienten beobachtet. Außerdem entwickelten 3 Patienten neue oder reaktivierte Infektionen. Bei einem Patienten trat Herpes simplex auf und er reagierte positiv auf einen Tuberkulin-Hauttest, bei einem weiteren Patienten trat Herpes zoster auf, bei einem dritten Patienten eine Pilzinfektion der Haut. Schließlich verschlimmerte sich der Zustand bei einem unter bestehender seborrhoischer Dermatitis leidenden Patienten.

Rituximab ist ein Medikament, das das Immunsystem unterdrückt. Wenn auch eine entzündliche Immunreaktion letztlich für die Schäden verantwortlich ist, die im Körper durch eine NMO angerichtet werden, so ist das Immunsystem doch eigentlich ein Mechanismus, der zum Schutz und zur Verteidigung des Körpers besteht. Werden bestimmte Teile des Immunsystems unterdrückt, so kann der Körper für andere Gefahren anfälliger werden. Die bei diesen Patienten beobachteten Infektionen standen nicht eindeutig mit den immunsuppressiven Wirkungen von Rituximab in Verbindung, doch die Sicherheitsbedenken bleiben aktuell. Es wurde nicht festgestellt, wie hoch das Infektionsrisiko durch Rituximab-Behandlung im Vergleich zum Infektionsrisiko durch Behandlung mit anderen Immunsuppressiva einzustufen ist.

Etliche Faktoren schränken die Folgerungen ein, die aus den Daten gezogen werden können. Das Behandlungsregime war nicht bei allen untersuchten Patienten gleich: achtzehn Patienten erhielten 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal die Woche vier Wochen lang, vier Patienten erhielten zwei Mal 1000 mg in einem Intervall von zwei Wochen zwischen den Infusionen und das Behandlungsregime für die restlichen drei Patienten ist nicht bekannt. Das Vorhandensein von B-Zellen wurde nicht bei allen Patienten

Englische Originalfassung

*Anwendung von Rituximab in der Behandlung von Neuromyelitis Optica*, The Transverse Myelitis Association Newsletter, Vol. 9, Ausg. 1/2009, S. 16 - 17

[Herunterladen, Anhören](#)

Zusammenfassung von Hanni Siegel des engl. Originalbeitrags:

Jacob A. et al.: *Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: Retrospective Analysis of 25 Patients*, Archives of Neurology, 2008; Vol. 65 (Nr. 11), S. 1143-1448.

überwacht. Es ist daher nicht bekannt, wie wirksam die Behandlung in Bezug auf die Verringerung der B-Zellen war und ob der Zeitpunkt der Wiederbehandlung optimal war. Zu den potenziell komplizierenden Faktoren gehört das Vorhandensein gleichzeitiger Therapien bei 20% der Patienten, ebenso wie mögliche Restwirkungen von Medikamenten, die vor der Rituximab-Behandlung verabreicht worden waren. Schließlich ist es möglich, dass durch die Wahl der Zeitpunkte vor und nach der Behandlung, an denen der Grad der Behinderung nach EDSS gemessen wurde, die festgestellten Verbesserungen der Erholung nach einem Rückfall zuzuschreiben sind und nicht auf die Behandlung mit Rituximab.

Randomisierte und kontrollierte klinische Untersuchungen sind der Goldstandard, um den Erfolg einer Therapieform festzustellen. Durch die Seltenheit dieser Erkrankung umfassen die Untersuchungen der betreffenden Therapieoptionen lediglich kleine Zahlen von Patienten und möglicherweise komplizierende Variablen können nicht ausgeschlossen werden. Wenn auch die Schlussfolgerungen, die man aus einer retrospektiven Studie wie der vorliegenden ziehen kann, von beschränkter Aussagekraft sind, so sind sie trotzdem wertvoll und können Ärzten dabei helfen, bessere Behandlungsentscheidungen zu treffen. Da bei NMO insbesondere die Möglichkeit schwerer Behinderungen durch wiederkehrende Anfälle und ein hohes Mortalitätsrisiko bestehen, kommt jeder für die Behandlungsentscheidung relevanten Information eine große Bedeutung zu. Es ist immer noch nicht klar, ob Rituximab als Mittel der ersten Wahl für NMO in Frage kommt. Es gibt andere Immunsuppressiva, die verfügbarer und kostengünstiger sind. Die Untersuchung liefert Nachweise dafür, dass die Anwendung von Rituximab die Häufigkeit entzündlicher Anfälle reduziert und zu effektiven Verbesserungen des körperlichen Zustands führen kann, wie es aus den EDSS-Punktezahlen bei NMO-Patienten hervorgeht.

#### Literaturangaben:

1. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I; et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol.* 2008; 65(11): 1443-1448
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. Bergamaschi R, Uggetti C, Tonietti S, Egitto MG, Cosi V. A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol.* 2003;250(3):359-361.
4. Gartzon K, Limmroth V, Putzki N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol.* 2007;14(6):e12-e13.
5. Papeix C, Vidal JS, de Seze J; et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007;13(2):256-259.

Englische Originalfassung

*Anwendung von Rituximab in der Behandlung von Neuromyelitis Optica*, The Transverse Myelitis Association Newsletter, Vol. 9, Ausg. 1/2009, S. 16 - 17

[Herunterladen, Anhören](#)

Zusammenfassung von Hanni Siegel des engl. Originalbeitrags:

Jacob A. et al.: *Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: Retrospective Analysis of 25 Patients*, Archives of Neurology, 2008; Vol. 65 (Nr. 11), S. 1143-1448.

6. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci.* 2007;252(1):57-61.
7. 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.
8. 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.
9. Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, de Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):913-915.
10. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol.* 2005;7(3):173-182.

Englische Originalfassung

*Anwendung von Rituximab in der Behandlung von Neuromyelitis Optica*, The Transverse Myelitis Association Newsletter, Vol. 9, Aug. 1/2009, S. 16 - 17

[Herunterladen, Anhören](#)

Zusammenfassung von Hanni Siegel des engl. Originalbeitrags:

Jacob A. et al.: *Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: Retrospective Analysis of 25 Patients*, Archives of Neurology, 2008; Vol. 65 (Nr. 11), S. 1143-1448.