

Therapie von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Positive Daten für Satralizumab bei NMOSD

Fragestellung: Kann der Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitor Satralizumab das Schubrisiko bei Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) reduzieren?

Hintergrund: Bei den seltenen autoimmun vermittelten NMOSD führen schubförmig auftretende Entzündungen, vor allem der Sehnerven, des Rückenmarks und des Hirnstamms, häufig zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Betroffenen. Zur Vermeidung weiterer Schübe ist daher im Anschluss an die Diagnose unverzüglich die Einleitung einer präventiven Immuntherapie notwendig. Serumantikörper gegen Aquaporin 4 (AQP4), einen astrozytären Wasserkanal im zentralen Nervensystem, spielen bei einem Großteil der Patienten eine wichtige Rolle. Im Rahmen der resultierenden Aktivierung des Immunsystems wurden unter anderem vor allem unter Schüben auffällig erhöhte Interleukin-6-Werte in Serum und Liquor von NMOSD-Patienten beobachtet. Bis vor Kurzem standen zur Langzeittherapie ausschließlich nicht zugelassene, „empirische“ immunsuppressiv wirkende und B-Zell-depletierende Therapieansätze (Azathioprin, Rituximab usw.) zur Verfügung. Die hier vorgestellte Studie prüft die Effektivität der Interleukin-6-Signalblockade durch den monoklonalen Antikörper Satralizumab. Bereits dessen Vorläufer Tocilizumab, ebenfalls ein Interleukin-6-Rezeptor-Blocker, hat bereits in kleineren Fallstudien gute Effekte in Bezug auf die Schubrate und die begleitenden Schmerzen bei NMOSD gezeigt.

Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114–24

Patienten und Methodik: In die Phase-III-Studie wurden 55 AQP4-Antikörper-positive und 28 -negative NMOSD-

Patienten eingeschlossen. Die subkutane Applikation von 120 mg Satralizumab in den Wochen 0, 2, 4 und darauffolgend monatlich erfolgte doppelblind und placebokontrolliert. Bestehende stabile Behandlungsregimes mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder oralen Glukokortikoiden wurden parallel fortgesetzt. Als primärer Endpunkt galt das Auftreten eines ersten protokolldefinierten Schubes bis zu einer kumulativen Anzahl von 26 Schüben im Studienverlauf. Nach Auftreten eines Schubs bestand die Möglichkeit, in eine unverblindete Satralizumab-Behandlungsgruppe zu wechseln.

Ergebnisse: Einen protokolldefinierten Schub in der verblindeten Studienphase erlitten 20 % der Patienten der Satralizumab- und 43 % der Placebogruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,38; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,16–0,88). Schubfreiheit nach 48 und 96 Wochen bestand mit Satralizumab bei 89 % und 78 %, mit Placebo bei 66 % und 59 % der Patienten. Noch deutlicher war der Effekt von Satralizumab in der Untergruppe der AQP4-Antikörper-positiven Patienten (11 % vs. 43 %; HR: 0,21; 95 %-KI: 0,06–0,75). In der kleinen Subgruppe der AQP4-Antikörper-negativen Patienten wurden Schübe bei 36 % der Patienten unter Satralizumab und bei 43 % unter Placebo registriert (HR: 0,66; 95 %-KI: 0,20–2,24). Veränderungen in der Wahrnehmung von Schmerz und Fatigue (sekundäre Endpunkte) waren nicht aussagekräftig. Beide Gruppen zeigten ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, mit vorrangig milden bis moderaten Ereignissen.

Schlussfolgerungen: Unter der Behandlung mit Satralizumab traten deutlich seltener Schübe auf als in der Placebogruppe. Der Effekt für AQP4-Antikörper-negative Patienten bleibt angesichts der niedrigen Fallzahl in der Subgruppenanalyse unklar.

– **Kommentar** von Ankelien Duchow, Friedemann Paul, Judith Bellmann-Strobl, Berlin

Ein weiterer Durchbruch in der Behandlung von AQP4⁺-NMOSD

Schwere Krankheitsverläufe rechtfertigen den dringenden Bedarf an wirksamen Optionen, sowohl zur Akuttherapie als auch zur Schubprävention bei NMOSD, dennoch ist die Evidenzlage der verwendeten Therapeutika noch immer dünn. Mit Eculizumab hat das erste Präparat Klasse-I-Evidenz geschaffen und die Marktzulassung in den USA, Europa und Japan bekommen – den vorliegenden Ergebnissen nach wird Satralizumab in naher Zukunft folgen. Mit dem Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitor Tocilizumab lagen bereits positive empirische Erfahrungen vor. Die subkutane Applikation bei Satralizumab bringt einen weiteren Praktikabilitätsvorteil mit sich. Nicht beantwortet ist mit dieser Studie nach wie vor die Frage, inwieweit AQP4-Antikörper-negative Patienten von der Therapie profitieren, und wie sich Satralizumab als Monotherapie verhält. Letzteres wird parallel in einer eigenen Studie untersucht. Mögliche symptomatische Effekte auf Schmerzen und Fatigue, wie zuvor unter Tocilizumab beobachtet, sollten

ebenfalls trotz bislang nicht gelungener Bestätigung unter Satralizumab weiter untersucht werden. Bis mehr Erfahrungswerte vorliegen, werden wohl auch angestammte empirische Therapien weiterhin einen festen Platz in der Therapie der NMOSD einnehmen, obgleich die aktuellen Entwicklungen optimistisch stimmen.



Ankelien Duchow, Berlin

Neurocure Clinical Research Center und Experimental and Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin
E-Mail: ankelien-solveig.duchow@charite.de