Natalizumab bei der Neuromyelitis optica

Keine Reduktion von Schüben

Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2012; 69: 239–45

Fragestellung: Reduziert Natalizumab Schübe und Erkrankungsprogression bei der Neuromyelitis optica (NMO)?

Hintergrund: Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle und zugelassen zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS). In Phase-III-Studien erreichte Natalizumab eine Reduktion der Schubrate von bis zu 70%. Die NMO (Devic Syndrom) wird seit der Überarbeitung der neuen Diagnostikkriterien (revidierte McDonald-Kriterien 2010) nicht mehr als Sonderform der MS, sondern als eigenständige Entität betrachtet. Diese modifizierte Einteilung wird vor allem durch die unterschiedlichen pathoimmunologischen Mechanismen gerechtfertigt. Bei

der NMO ist, anders als bei der MS, das Antigen inzwischen eindeutig charakterisiert (Aquaporin-4-Kanäle) und es gilt als gesichert, dass es sich bei den NMO, auch im Unterschied zur MS, um eine (rein) B-Zell-vermittelte Erkrankung handelt. Da Natalizumab Adhäsionsmoleküle aber überwiegend auf T-Lymphozyten blockiert, blieb die Frage offen, ob die Substanz auch bei einer B-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankung wirkt.

Patienten und Methodik: Fünf Patienten mit einer gesicherten NMO (Aquaporin-4-Antikörper-Test positiv) wurden zunächst als MS-Patienten diagnostiziert und mit Natalizumab behandelt. Sie erhielten bis zu elf Infusionen und wurden bis zu 230 Tage klinisch evaluiert.

Ergebnisse: Alle fünf Patienten zeigten während der Behandlungsphase auch weiterhin eine ausgeprägte Krankheitsaktivität. Während des Beobachtungszeitraums zeigten sich insgesamt neun Schübe (**Abbildung 1**). Vier Patienten zeigten ferner ein signifikantes Fortschreiten der Behinderungsprogression. Ein Patient verstarb zwei Monate nach Absetzen des Natalizumabs.

Schlussfolgerungen: Natalizumab ist bei Patienten mit NMO weniger oder gar nicht geeignet, die Erkrankungsaktivität zu reduzieren. Bei Patienten, die unter einer Natalizumab-Therapie weiterhin eine auffällige Erkrankungsaktivität zeigen, sollte differenzialdiagnostisch an eine NMO gedacht werden.

Nach Arch Neurol 2012

Abbildung 1 Erkrankungsaktivität vor und während der Therapie mit Natalizumab.

Kommentar: Die vorliegende Arbeit trägt fünf ausgewählte Fälle zusammen; es handelt sich also nicht um eine Studie, sondern nur um eine Fallserie. Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass Natalizumab bei der NMO keine klinische Wirkung entfaltet, ist auf der Grundlage von fünf Patienten relativ gewagt. Allerdings würde das Ergebnis gut in die derzeitigen pathophysiologischen Vorstellungen passen, dass die inflammatorischen Prozesse bei der NMO durch andere immunologische Mechanismen als bei der schubförmigen MS charakterisiert sind und insbesondere durch B-Lymphozyten vermittelt werden. Die Tatsache, dass mehrere kleine Fallserien in der jüngeren Vergangenheit eine ausgesprochen gute Wirksamkeit von Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen B-Zellen, in der Behandlung der NMO gezeigt haben, hatte dieses Konzept weiter gestärkt. Etwas überraschend bleibt allerdings, dass Natalizumab gar keinen Effekt haben soll. Denn auch wenn Natalizumab ganz überwiegend

Adhäsionsmoleküle auf T-Lymphozyten blockiert, hatten klinische Studien immer wieder zeigen können, dass sich unter einer kontinuierlichen Natalizumab-Therapie auch die B-Zell-Populationen ändern. Hierzu war der Beobachtungszeitraum in den vorliegenden Fällen aber möglicherweise zu kurz.

Wie dem auch sei, drei Aspekte werden durch die Fallserie sicher bestätigt oder weiter beobachtet werden müssen: a) die NMO wird – wie von den neuen Diagnosekriterien vorgesehen – zukünftig nicht nur hinsichtlich ihrer Einteilung, sondern auch hinsichtlich ihrer Therapie von der MS unterschieden werden müssen; b) Natalizumab sollte bis auf weiteres nicht bei der NMO eingesetzt werden und c) die wirksamste Therapie der NMO ist sehr wahrscheinlich die gezielte Unterdrückung der B-Zellen durch einen monoklonalen Antikörper gegen B-Zellen.

Volker Limmroth, Köln