

Vielversprechende Behandlung

Erster Fall von mit Eculizumab behandelter Neuromyelitis optica in der Schweiz

Dr. med. Matteo Della Rossa, PD Dr. med. Susanne Renaud

Service de neurologie, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois (RHNe) – Hôpital Pourtalès, Neuchâtel

Hintergrund

Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine seltene (Prävalenz 0,5–4/100 000) entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die häufiger bei Frauen (Verhältnis Frauen zu Männern 9:1) und in einem Durchschnittsalter von 40 Jahren auftritt [1]. Die NMO geht mit einem hohen Risiko von Erblindung und Tetraplegie sowie mit einem rasch ungünstigen Verlauf und einem hohen Sterberisiko bereits in den ersten Jahren der Erkrankung einher [2].

Eine Autoimmunreaktion mit IgG-Antikörpern gegen Aquaporin-4 (AQP4) ist bei etwa zwei Dritteln der Betroffenen nachweisbar. Daher wurde 2007 der Begriff «Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen» (NMOSD) eingeführt, um auch Personen mit anfänglichen Formen der Erkrankung und Anti-AQP4-IgG im Serum einzubeziehen.

Die aktuellen Diagnosekriterien («2015 International Panel for Neuromyelitis Optica [NMO] Diagnosis» [IPND 2015]) [3] stratifizieren das Spektrum in NMOSD mit Anti-AQP4-IgG oder ohne diese. Diese Kriterien erlauben die Diagnose einer NMOSD bei Vorliegen von mindestens einem von sechs klinischen Hauptmerkmalen und Nachweis von Anti-AQP4-IgG. Engere klinische Kriterien mit zusätzlichen Neuroimaging-Befunden (die im Text nicht ausführlich besprochen werden) sind für die Diagnose von NMOSD ohne Anti-AQP4-IgG erforderlich (Tab. 1).

Einige klinische Symptome sind besonders charakteristisch für NMOSD: eine Neuritis nervi optici, die das Chiasma opticum einbezieht und einen horizontalen Gesichtsfeldausfall oder einen schweren Sehverlust verursacht; ein komplettes Querschnittssyndrom, insbe-

Tabelle 1: NMOSD diagnostic criteria for adult patients [3]

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses

Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
 - a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
 - b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
 - c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses

Core clinical characteristics

1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions
6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions

Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm
2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis
3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions
4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

Aus [3], © 2015 American Academy of Neurology, open access, CC BY-NC-ND 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sondere mit paroxysmalen tonischen Spasmen; und ein Area-postrema-Syndrom, das refraktären Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen umfasst [3, 4].

Wir beschreiben den Fall einer Patientin mit NMOSD und Anti-AQP4-IgG, die mit Eculizumab (Soliris®) behandelt wird. Es

handelt sich um die erste Anwendung dieser Therapie in der Schweiz.

Die Zulassung von Eculizumab für diese Indikation wurde von der «Food and Drug Administration» (FDA) in den USA im Juni 2019 und von Swissmedic in der Schweiz im September 2020 erteilt [5].

Fallbericht

Anamnese und neurologischer Status

Unsere Patientin – eine 39-jährige, sonst gesunde Frau – sucht aufgrund von Allodynie, diffusen Parästhesien und Harn- sowie Stuhlverhalt die Notfallabteilung auf.

Bei der klinischen Untersuchung sind die visuellen Funktionen im Normbereich. Das Lhermitte-Zeichen ist positiv. Wir stellen eine Parese der linken Körperhälfte (M4), eine rechtsbetonte Hypästhesie auf Niveau Th8 und eine Hemiataxie links fest. Die Reflexe der unteren Extremitäten sind gesteigert. Ohne Hilfe kann die Patientin lediglich fünf Meter weit gehen. Auf der «Expanded Disability Status Scale» (EDSS) erreicht sie 5,5 Punkte.

Befunde

Die Patientin wird stationär zur Abklärung in der neurologischen Abteilung aufgenommen. Eine bei Eintritt angefertigte spinale Magnetresonanztomogramm (MRT) zeigt eine transverse Myelitis, die sich vom Bulbus bis zum C6-Wirbel und auf Niveau Th10-Th11 erstreckt und eine homogene und bilaterale Signalanhebung verursacht (Abb. 1A). Ein MRT des Gehirns lässt eine einzelne, zentimetergrosse entzündliche Läsion links paraventriculär posterior erkennen (Abb. 1B).

Bei der Lumbalpunktion ist der Liquor cerebrospinalis leicht trüb, mit einem erhöhten Proteingehalt (835 mg/l) und einer erhöhten Leukozytenzahl (242 Zellen/ μ l) mit lymphomonozytärer Prävalenz.

Angesichts der akuten Rückenmarkbeteiligung und des Verdachts auf NMOSD führen wir eine umfassende serologische Untersuchung durch, bei der wir Anti-AQP4-IgG finden.

Die Auswertung der visuell evozierten Potentiale spricht gegen eine Optikusneuropathie.

Um andere mögliche Diagnosen auszuschliessen, ergänzen wir die Abklärung um die folgenden Parameter: Rheumafaktor, Antikörper gegen das zyklische citrullinierte Peptid (CCP), Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper, β 2-Glykoprotein-I-Antikörper, dsDNA-Antikörper, antinukleäre Antikörper (ANA), antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Antikörper gegen extrahierbares nukleäres Antigen (ENA). Diese Tests verlaufen negativ. Die Diagnosen rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Vaskulitis, Sjögren-Syndrom und systemischer Lupus erythematoses sind somit unwahrscheinlich.

Im Liquor sind oligoklonale Banden, onkoneuronale Antikörper und Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (Anti-MOG) ebenso negativ wie die

serologischen Tests auf die wichtigsten neurotrophen Viren und Bakterien. Dadurch können paraneoplastische neurologische Syndrome, eine MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung und infektiöse Pathologien ausgeschlossen werden.

Zum Ausschluss einer Sarkoidose führen wir eine Computertomographie (CT) des Thorax durch, um eine allfällige Lymphadenopathie zu erkennen, und messen den Wert des Angiotensin-Converting-Enzyms, der im Normbereich liegt.

Diagnose

Angesichts der ausgedehnten transversen Myelitis im MRT und des Nachweises der Anti-AQP4-IgG sowie nach Ausschluss alternativer Diagnosen (insbesondere von Hirnläsionen, die auf Multiple Sklerose hindeuten) diagnostizieren wir eine NMOSD mit Anti-AQP4-IgG [3, 4].

Behandlung und Verlauf

Die Behandlung bei NMOSD unterteilt sich in die Behandlung der akuten Episoden, die Behandlung zur Rezidivprophylaxe und die symptomatische Behandlung.

Zu den Zielen der Akutbehandlung gehören die Unterdrückung von Entzündungsschüben und die Begrenzung von Folgeschäden am ZNS. Die am häufigsten verwendeten Behandlungsoptionen sind dabei Kortikosteroide und Plasmapherese. Im Allgemeinen wird Methylprednisolon intravenös in hoher Dosierung (1 g/Tag) für 3–7 Tage verabreicht, gefolgt von einem ausschleichenden Schema mit oraler Gabe. Unsere Patientin erhält zu Beginn des stationären Aufenthalts eine fünf-tägige Behandlung.

Die Plasmapherese ist indiziert, wenn das Ansprechen auf die Kortikosteroidtherapie schwach ist, oder als erste Wahl in schweren Fällen. Angesichts der Schwere des klinischen

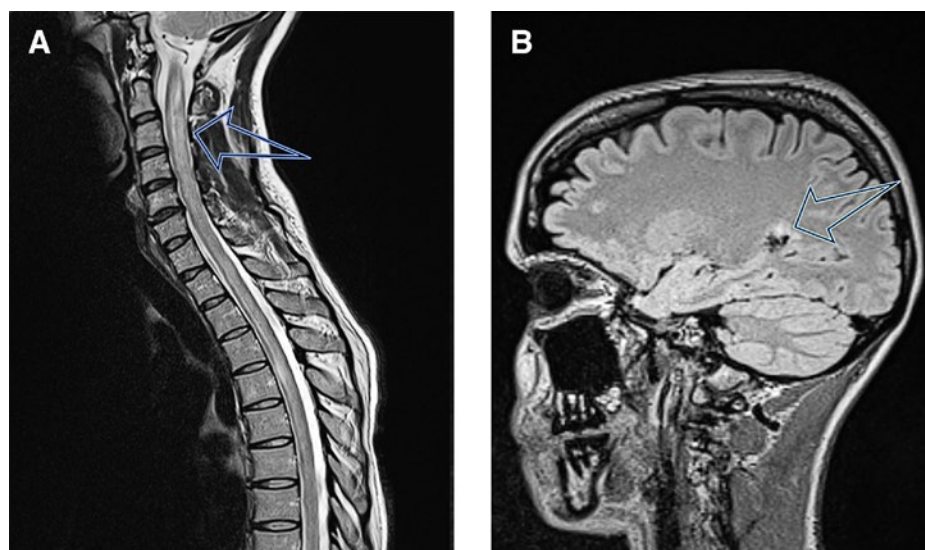


Abbildung 1: Sagittalschnitte des spinalen (A) und des zerebralen (B) Magnetresonanztomogramms in T2-Wichtung mit Gadolinium: A) Hyperintensität (Pfeil) entspricht der transversen Myelitis von Bulbus bis C6 mit Kontrastmittelaufnahme, die eine aktive Entzündung widerspiegelt; B) Hyperintensität (Pfeil) entspricht der paraventriculären entzündlichen Läsion mit Kontrastmittelaufnahme.

Tabelle 2: Behandlungen

Akutbehandlung

Methylprednisolon i.v. 1 g/Tag für 5 Tage

Plasmapherese-Zyklus mit 7 Sitzungen

Behandlung zur Rezidivprophylaxe

- Eculizumab i.v. 900 mg 1×/Woche im 1. Monat
- Eculizumab i.v. 1200 mg langfristig alle 2 Wochen

Symptomatische Behandlung bei der letzten Kontrolle nach 15 Monaten

Parästhesien	Oxcarbazepin 600 mg 2×/Tag
Tonische Spasmen	Baclofen 10 mg 3×/Tag
Harnverhalt	Tamsulosin 0,4 mg 1×/Tag

i.v.: intravenös

Der besondere Fall

Bildes erhält unsere Patientin zwei Wochen lang alle zwei Tage eine Plasmapherese [6, 7].

Nach dieser Therapie zeigt ein MRT des Rückenmarks eine deutliche Verringerung der Entzündungszeichen mit einer Abnahme des Knochenmarködems und der Signalintensität der Läsionen.

Bei der Entlassung aus unserer Abteilung stellen wir eine allgemeine klinische Verbesserung fest, insbesondere der Gehfähigkeit (mehr als 500 m ohne Hilfe), sowie einen EDSS von 3.

Bei den meisten NMOSD-Patientinnen und -Patienten treten Rezidive auf, die zu schweren Behinderungen führen. Daher wird für alle eine Basistherapie empfohlen. Früher beruhte diese auf dem Off-Label-Einsatz bestimmter Immunsuppressiva, insbesondere Rituximab. In den Jahren 2019 und 2020 zeigten indes Studien bei Personen mit NMOSD und Anti-AQP4-IgG, die mit Satralizumab, Inbilizumab und Eculizumab behandelt wurden, eine signifikante Abnahme der Rezidivrate im Vergleich zu Placebo [6, 7]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Eculizumab zugelassen.

Einen Monat nach ihrer Konsultation in der Notfallabteilung beginnt unsere Patientin mit der Eculizumab-Therapie gemäss NMOSD-Protokoll (Tab. 2). Bemerkenswert sind die hohen Kosten der Behandlung (4626 CHF für eine Ampulle zu 300 mg) [8].

Bei der letzten klinischen Kontrolle nach 15 Monaten hat die Patientin die motorischen und somatosensorischen Funktionen vollständig wiedererlangt, leidet jedoch noch an Parästhesien der unteren Extremitäten, Spasmen in der linken Körperhälfte und einer leichten Ataxie der linken unteren Extremität (EDSS 1,5).

Bei der radiologischen Nachuntersuchung zeigt sich eine Abnahme der Entzündung sowie des Ausmasses der Rückenmarksbeteiligung und der linksparaventriculären Läsion. Bei den letzten Kontrollen nach elf Monaten (MRT des Gehirns) und 16 Monaten (MRT des Rückenmarks) ist keine residuelle Kontrastmittelaufnahme mehr zu erkennen (Abb. 2).

Diskussion

Bei NMOSD binden IgG-Antikörper gegen AQP4 an die extrazellulären Epitope von AQP4, die auf der Plasmamembran der Astrozyten vorhanden sind. Anschliessend bindet C1q an den Antikörper-Antigen-Komplex und löst damit die Aktivierung des klassischen Wegs des Komplementsystems aus. In der Folge führt die Bildung von C5b und des Membranangriffskomplexes zu Astrozytenläsionen (komplementabhängige Zytotoxizität).

Durch die Komplementaktivierung entstehen auch die Faktoren C3a und C5a, die die

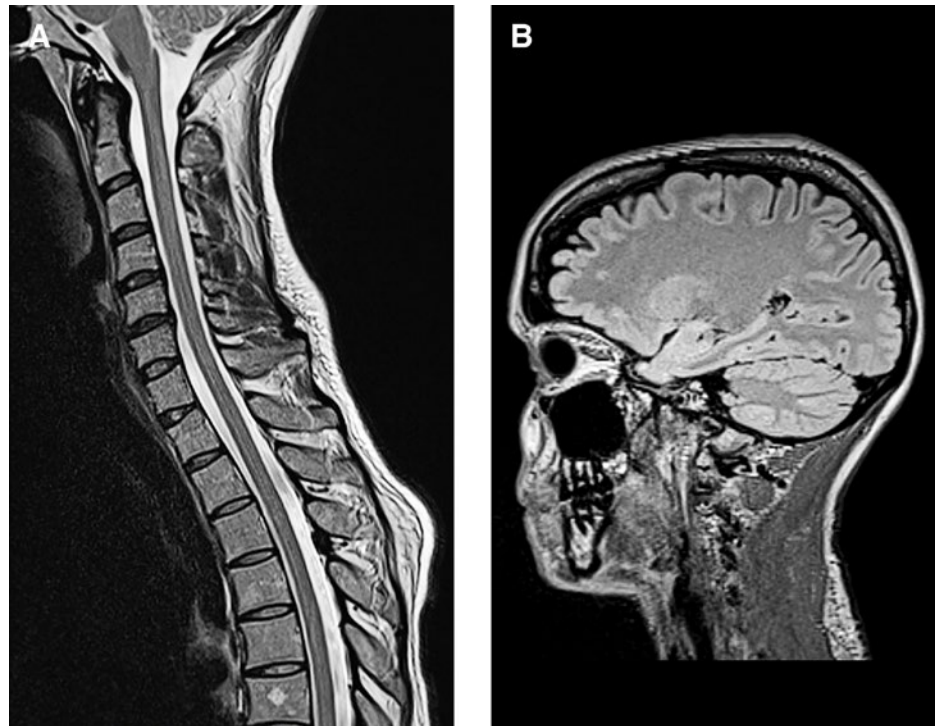


Abbildung 2: Sagittalschnitte des spinalen (A) und des zerebralen (B) Magnetresonanztomogramms in T2-Wichtung mit Gadolinium: Die vormalig bei Eintritt festgestellten Läsionen sind beinahe nicht mehr zu erkennen und zeigen kein Anzeichen von Aktivität.

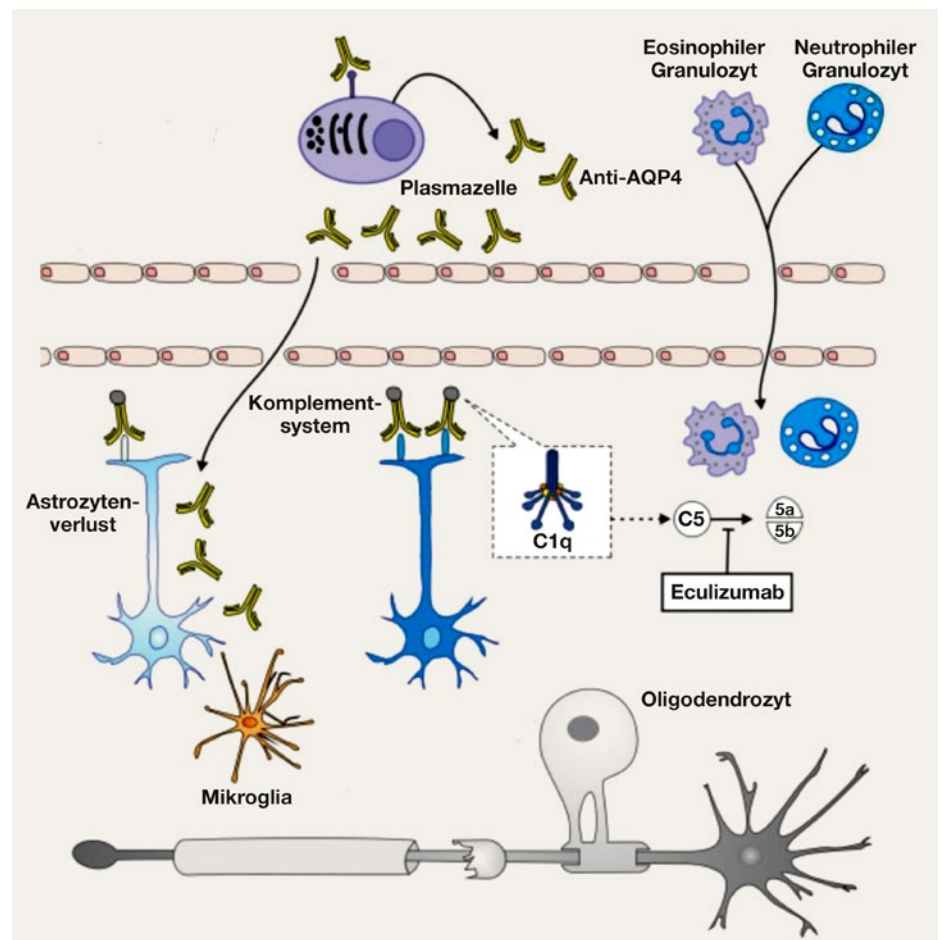


Abbildung 3: Eculizumab verhindert die Spaltung von C5 in die aktiven Komponenten C5a (proinflammatorisches Peptid, das an der Chemotaxis, Zytokinfreisetzung und Vasodilatation beteiligt ist) und C5b (erste Komponente des Komplementsystems, die die Bildung des Membranangriffskomplexes initiiert) (modifiziert nach [6]).

Gefässpermeabilität erhöhen und zur Rekrutierung von Immuneffektorzellen über die Blut-Hirn-Schranke führen. Die Bindung von Neutrophilen, Eosinophilen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) an IgG-Antikörper gegen AQP4 gehen mit der Degranulation ihrer Sekretionsvesikel einher. Die in diesen Vesikeln enthaltenen zytotoxischen Moleküle verursachen dann Astrozytenläsionen (antikörperabhängige Zytotoxizität).

Beide Zytotoxizitätsmechanismen können zudem über den «Bystander-Mechanismus» Läsionen an benachbarten Oligodendrozyten und Neuronen verursachen.

Eculizumab bindet an den Faktor C5 und verhindert die Spaltung in die aktiven Komponenten C5a und C5b. Diese Hemmung begrenzt die schädlichen Auswirkungen auf das ZNS, die durch die beiden Proteine initiiert werden (Abb. 3) [6].

Diese immunsuppressive Wirkung ist für das Risiko von Infektionen mit verkapselten Bakterien wie Meningo- und Pneumokokken verantwortlich. Vor Beginn der Behandlung ist eine Impfung gegen diese Erreger zwingend erforderlich. Auch unsere Patientin hat sie erhalten, und zwar mit den Impfstoffen Menveo® (aktive Immunisierung gegen *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W-135 und Y), Bexsero® (aktive Immunisierung gegen *Neisseria meningitidis* der Serogruppe B) und Prevenar® (aktive Immunisierung gegen *Streptococcus pneumoniae*).

Weitere häufige Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Gelenkschmerzen [9].

Die klinischen und radiologischen Verbesserungen, das Ausbleiben von Rezidiven und die gute Verträglichkeit der Behandlung stehen im Einklang mit den neuesten wissenschaftlichen Daten [10]. Wir stellen im Vergleich zu den Daten aus der Fachliteratur einen deutlicheren Rückgang des EDSS-Scores fest (–1,5 Punkte in 14 Monaten gegenüber –0,18 in 24 Monaten) [11]. Die Differenz wurde anhand des Scores bei der Entlassung berechnet. Folglich könnte die klinische Verbesserung bei dieser Patientin auch mit der Kortikoidbehandlung und der Plasmapherese zusammenhängen. Eine längerfristige Nachbeobachtung wird es ermöglichen, den Nutzen der alleinigen Behandlung mit Eculizumab zu beurteilen.



Dr. med. Matteo Della Rossa
Service de neurologie,
Réseau hospitalier neuchâtelois (RHNe)
– Hôpital Pourtalès, Neuchâtel

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die häufiger bei Frauen und in einem Durchschnittsalter von 40 Jahren auftritt.
- Das gesamte Zentralnervensystem kann betroffen sein, typisch sind allerdings eine Neuritis nervi optici und eine transverse Myelitis.
- Bei unserer Patientin waren eine hervorragende klinische und radiologische Verbesserung ohne Rezidiv zu beobachten. Dies spricht dafür, Eculizumab auch in anderen Zentren anzuwenden.

Korrespondenz

Dr. med. Matteo Della Rossa
Service de neurologie
Réseau hospitalier neuchâtelois RHNe
Hôpital Pourtalès
Rue de la maladière 45
CH-2000 Neuchâtel
[matteo.della93\[at\]gmail.com](mailto:matteo.della93[at]gmail.com)

Verdankung

Wir danken dem Departement für Radiologie des RHNe am Hôpital de Pourtalès.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol.* 2020;11:501.
- 2 Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1834–49.
- 3 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- 4 Bennett JL. Finding NMO: The Evolving Diagnostic Criteria of Neuromyelitis Optica. *J Neuroophthalmol.* 2016;36(3):238–45.
- 5 Gighlhuber K, Berthele A. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Immunotherapy.* 2020;12(14):1053–66.
- 6 Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1.
- 7 Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders – from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(12):759–73.
- 8 Alexion Pharma. SOLIRIS® 300 (eculizumab): Guide destiné au médecin traitant lors de la prescription à des patients atteints de la maladie du spectre de la neuro-myélite optique (NMOSD). 12/2019.

- 9 Gighlhuber K, Berthele A. Adverse Events in NMOSD Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4154.
- 10 Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. *Systematic review of literature. Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102869.
- 11 Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614–25.