

## Eine langfristige Behandlungsoption wählen

*(In Klammern sind einige zusätzliche Erläuterungen eingefügt!)*

Dres. Benjamin Greenberg, Brian G. Weinshenker und Stacey Clardy sind unsere Gäste bei dieser zweiten Folge des "ABCs der NMOSD", die den Titel "Eine langfristige Behandlungsoption wählen" trägt. Der Podcast beginnt mit einer Übersicht der gängigsten Behandlungen von Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO (NMOSD) und deren jeweiligen Nebenwirkungen. Die Experten besprechen die drei neuen Behandlungen, die kürzlich entwickelt wurden sowie die Unterschiede zwischen ihnen. Sie stellen die Faktoren vor, die bei der Auswahl einer Behandlungsoption zu berücksichtigen sind, nennen Gründe, die für eine Änderung der Behandlung sprechen können sowie die Implikationen für die Versicherung. Schließlich gehen die Experten noch auf pädiatrische Aspekte der Behandlung ein, wie man Untersuchungen und Studien findet und sprechen über nicht-medikamentöse Behandlungen der NMOSD.

(...)

**Einführung:** [00:00:00] Das "ABC der NMOSD" ist ein zehnteiliger Podcast mit Informationen über Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO (NMOSD), seltene wiederkehrende Autoimmunerkrankungen, die vorwiegend Entzündungen der Sehnerven und des Rückenmarks verursachen. Die Podcastserie "ABC der NMOSD" wird von der SRNA – Siegel Rare Neuroimmune Association ausgestrahlt, in Zusammenarbeit mit der Sumaira Stiftung für NMO, der Connor B. Judge Stiftung und der Guthy-Jackson wohltätigen Stiftung. (...)

**GG deFiebre:** [00:00:59] Guten Tag allerseits und willkommen zur Podcastserie "ABC der NMOSD". Der heutige Podcast trägt den Titel "Eine langfristige Behandlungsoption wählen". Ich bin GG deFiebre von der Siegel Rare Neuroimmune Association. Für den heutigen Podcast freuen wir uns über die Mitwirkung von Dr. Benjamin Greenberg, Dr. Brian Weinshenker und Dr. Stacey Clardy.

[00:01:22] Dr. Benjamin Greenberg hat seinen Bachelor of Arts an der Johns Hopkins University und seinen Master in Molekular-Mikrobiologie und Immunologie an der Johns Hopkins School of Public Health in Baltimore, Maryland gemacht. Er hat seine Facharztausbildung in Neurologie am Johns Hopkins Hospital abgeschlossen und wurde anschließend in die neuroimmunologische Abteilung der Fakultät aufgenommen. Im Januar 2009 wechselte er zum University of Texas Southwestern Medical Center, wo er zum stellvertretenden Leiter des Programms für Multiple Sklerose und zum Leiter des neuen Programms für Transverse Myelitis und Neuromyelitis Optica wurde.

Dr. Greenberg ist weltweit als Experte auf dem Gebiet seltener Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems anerkannt. Sein Forschungsinteresse gilt der Diagnostik und Behandlung der transversen Myelitis, Neuromyelitis optica, Enzephalitis, Multiplen Sklerose und der Infektionen des zentralen Nervensystems. Er ist gegenwärtig Leiter des Neurosciences Clinical Research Centers und Stipendiat der Cain Denius-Stiftung.

[00:02:23] Dr. Brian Weinshenker ist Professor für Neurologie und Berater an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota. Dr. Weinshenkers Forschungsinteresse gilt vor allem dem Verständnis entzündlicher demyelinisierender Erkrankungen des zentralen Nervensystems, einschließlich der Multiplen Sklerose, einschließlich der Entwicklungsgeschichte der Multiplen Sklerose, der Definition von klinischen und radiologischen Differentialdiagnosen entzündlicher Myelopathien, der Klassifikation, Diagnose und Behandlung von schweren entzündlichen demyelinisierenden Syndromen des zentralen Nervensystems, einschließlich der Neuromyelitis optica und des McArde-Zeichens, einem kürzlich wiederentdeckten klinischen Anzeichen, das höchst spezifisch für Multiple Sklerose ist. Dr. Weinshenker wurde 2011 der John J. Dystel Award für Forschung über Multiple Sklerose von der American Academy of Neurology and National Multiple Sclerosis Society verliehen.

[00:03:13] Dr. Stacey Clardy ist klinische Ärztin und Forscherin im Bereich Neuroimmunologie der Abteilung für Neurologie an der University of Utah. Bevor sie an die University of Utah ging, war Dr. Clardy Stipendiatin in autoimmuner Neurologie an der Mayo Clinic, wo sie im Bereich der Bewertung und Behandlung von autoimmunen und paraneoplastischen Erkrankungen des Nervensystems ausgebildet wurde. Das Spektrum der autoimmunen und paraneoplastischen neurologischen Störungen überschneidet alle traditionellen neurologischen Fachgebiete, einschließlich Bewegungsstörungen, Epilepsie, Verhaltens- und kognitiven Störungen, neuromuskulären, vegetativen, demyelinisierenden und neuroonkologischen Störungen.

[00:03:52] Herzlich willkommen und vielen Dank, dass Sie alle kommen konnten.

**Dr. Clardy:** [00:03:57] Danke Ihnen.

**GG deFiebre:** [00:03:58] Könnten Sie uns am Anfang einen kurzen Überblick über die häufigsten Langzeittherapien für NMOSD geben und die Gründe nennen, warum diese therapeutischen Verfahren angewendet werden? Dr. Clardy?

**Dr. Clardy:** [00:04:16] Gern. Wir stehen heute mitten in der Entwicklung. Wie Sie wissen, wurden die drei Schlüsselstudien zu NMOSD im Verlauf der letzten 12 bis 18 Monate abgeschlossen. Die Antwort zu dieser Frage war daher vor zwei Jahren noch eine ganz andere, als welche sie heute ist. Ich denke, wir alle versuchen außerhalb des akuten Zeitfensters oder für Rückfälle so wenig Steroide wie möglich zu verwenden. Wenn wir also 10 Jahre zurückgehen, da waren Dinge wie Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin sehr gängig.

[00:04:47] Damals war es, wie wir wissen, schwierig eine Zulassung für B-Lymphozytenantigene-CD 20 wie Rituximab zu bekommen. Das ist glücklicherweise heute viel einfacher. Wenn wir noch weiter zurückgehen, wird es ein bisschen relevanter, damals gab es Behandlungen wie Methotrexat und ähnliche. Wenn wir uns die heutige Situation anschauen, dann setzen manche Patienten ihre Behandlung mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab weiterhin fort.

[00:05:10] Dazu gibt es die drei neu getesteten Medikamente, von denen eines, Eculizumab, bereits zugelassen ist. Die anderen beiden schließen ihre FDA-Überprüfung gerade ab. Das sind Inebilizumab und Satralizumab. Diese werden daher im Verlauf der nächsten sechs bis zwölf Monate mehr ins Gespräch kommen. Was uns

noch fehlt, sind die Behandlungen der akuten Rückfälle oder beim ersten Anfall. Dafür, würde ich sagen, verwenden die meisten von uns hochdosiertes Methylprednisolon und/oder Plasmaaustausch oder Plasmapherese, um die Antikörper schnell loszuwerden. Um anschließend zu den anderen Therapien überzugehen, die ich eingangs genannt habe, um zukünftig Rückfälle zu verhindern.

**GG deFiebre:** [00:05:54] Sehr gut. Vielen Dank. Dr. Weinshenker, wie funktionieren diese Behandlungen, die Dr. Clardy gerade vorgestellt hat? Die drei häufig verwendeten Medikamente und die drei neuen, darunter das bereits zugelassene und die zwei, die es in Bälde sein werden. Und wie werden diese Behandlungen verabreicht?

**Dr. Weinshenker:** [00:06:13] Zunächst vielen Dank. Es ist schön, hier zu sein. Grundlegend ist die Neuromyelitis optica eine Erkrankung des Immunsystems und wir denken, dass die Mehrheit der Patienten Antikörper hat, von denen 70 % Aquaporin-4 angreifen. Daher liegt das Ziel der Behandlung in der Unterdrückung dieser Antikörpertiter, von denen wir glauben, dass sie direkt für das Problem verantwortlich sind, und das entspricht einer Suppression des Immunsystems.

[00:06:43] Die gegenwärtig üblicherweise angewendeten Behandlungen, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil, zielen auf den DNA-Metabolismus und den Purin-Metabolismus ab. Durch die Art der Replizierung der Immunzellen sind diese relativ empfindlicher gegen diese Medikamente als andere Zellen im Körper. Daher bewirken diese Medikamente im Wesentlichen eine diffuse Immunsuppression. Rituximab, das ist ein Antikörper, der gespritzt wird und sich gegen B-Zellen richtet, wirkt ein bisschen spezifischer. Es zerstört die B-Zellen im Blut fast vollständig und teilweise auch im Gewebe. Dadurch erwartet man eine Verringerung der Antikörperproduktion.

[00:07:34] Die Antikörper verschwinden nicht notwendigerweise alle, aber anscheinend wird die Antikörperproduktion ausreichend eingeschränkt, um eine sehr erhebliche klinische Wirkung zu erzielen. Ja, es ist ein Antikörper. All die neuen Medikamente, die Dr. Clardy vorgestellt hat, sind ebenfalls Antikörper. Aber sie haben leicht verschiedene Ziele. Inebilizumab – das ist ein Medikament, das noch nicht zugelassen ist – greift wie Rituximab die B-Zellen an, aber ein einigermaßen größeres Spektrum davon. Wir alle hoffen, dass das Medikament durch dieses größere, geringfügig größere Spektrum an B-Zellen möglicherweise noch wirksamer als Rituximab sein wird. Allerdings haben wir, genau genommen, noch keine verlässlichen Vergleichsdaten für Rituximab und Inebilizumab haben.

[00:08:28] Eculizumab oder Soliris®, das ist das Medikament, das kürzlich letzten Juni in den USA zugelassen wurde und auch in Europa und Japan zugelassen ist, funktioniert, indem es ein Protein namens Komplement angreift. Wenn die Antikörper mit Aquaporin-4 interagieren, dann aktivieren sie Komplement. Komplement verursacht, für sich alleine genommen, eine Menge Schaden im Gewebe. Es kann auch andere Zellen wie Eosinophile und Neutrophile anziehen. Damit hat es eine Menge nachgelagerter Folgen.

[00:09:02] Eculizumab blockiert eines der Schlüsselproteine im Komplement namens C5 und verhindert dessen Aktivierung bei den eintretenden Gewebeschädigungen. Das ist der Wirkungsmechanismus dieses Medikaments. Satralizumab greift einen Zytokin-

Rezeptor an, das ist eine zirkulierende chemische Substanz namens IL-6 (*IL = Interleukin*), die von einer Reihe verschiedener entzündlicher Erkrankungen generiert wird. IL-6 hat eine Reihe von Wirkungen, eine davon auf die B-Zellen. Es bewirkt das Überleben der B-Zellen, wirkt sich aber auch auf T-Zellen aus. Es kann die Blut-Hirn-Schranke durchlässig machen und Antikörpern Zugang zum Hirn ermöglichen. Durch diese Effekte auf das IL-6 und dem Blockieren der Wirkungen von IL-6 ergeben sich eine Reihe von Mechanismen, von denen wir denken, dass Satralizumab den NMO-Prozess hemmen kann.

**GG deFiebre:** [00:10:06] Sehr schön. Danke für den Überblick. Wie werden diese Behandlungen dem Patienten verabreicht, sind es Pillen, Infusionen, Injektionen? Dr. Greenberg, können Sie uns da einen Überblick geben?

**Dr. Greenberg:** [00:10:20] Sicher. Die Medikamente, die Dres. Clardy und Weinshenker angesprochen haben, umfassen alle Formen der Darreichung. Historisch gesehen, waren Mycophenolat-Mofetil, im Handel bekannt als CellCept<sup>®</sup>, oder Azathioprin, mit Handelsnamen Imuran<sup>®</sup> sowie Prednison allesamt Tabletten. Das aktuell verwendete Medikament Rituximab war eine intravenöse Infusion, für die man zur Verabreichung in ein Infusionszentrum gehen musste, in der Regel zweimal im Jahr.

[00:10:50] Unter den neueren Medikamenten ist Eculizumab, mit Handelsnamen Soliris<sup>®</sup>, eine Infusion, die aktuell einen zweiwöchigen Rhythmus und eine sehr viel kürzere Infusionszeit vorsieht als Rituximab. Satralizumab, das noch nicht zugelassen ist und noch überprüft wird, ist ein injizierbares Medikament. Es wird subkutan (= *unter die Haut*) gespritzt und nach den ersten paar Dosen ist ein monatlicher Rhythmus vorgesehen. Man geht davon aus, dass den Patienten gezeigt wird, wie sie sich die Spritzen selbst verabreichen können, damit sie nicht jedes Mal zum Arzt müssen. Aber die Zulassung und diesbezügliche Anweisung der FDA steht noch aus.

[00:11:39] Schließlich fehlt noch Inebilizumab, das ist das Medikament, das Dr. Weinshenker gerade angesprochen hat, das die B-Zellen großflächiger zerstört als Rituximab. Inebilizumab ist eine Infusion, die, ähnlich wie Rituximab, halbjährlich verabreicht werden soll.

**GG deFiebre:** [00:11:59] Okay, sehr gut. Vielen Dank. Gibt es spezielle Nebenwirkungen für all diese Behandlungen, die üblicherweise auftreten, Dr. Greenberg?

**Dr. Greenberg:** [00:12:08] Für die neuen Medikamente teilen wir die negativen Dinge, die auftreten können, in zwei Kategorien auf: Nebenwirkungen und Risiken. Ihre Frage betraf speziell die Nebenwirkungen, also ob sich Patienten schlecht fühlen können, wenn sie diese Medikamente nehmen. Im Allgemeinen war die Antwort darauf nein. Das ist eine grobe Auskunft, die sich auf die öffentlich verfügbaren Informationen über die zwei Medikamente gründet, die noch nicht von der FDA zugelassen wurden.

[00:12:38] Was schließlich Eculizumab angeht, so wissen wir aus der Erfahrung vor Neuromyelitis optica und von den Studien mit Neuromyelitis optica, dass es relativ wenige Nebenwirkungen gibt. Bei allen Infusionen sind wir immer vor Infusionsreaktionen auf der Hut – Juckreiz oder ein Gefühl, als ob sich die Atmung

ändern würde. Das hat es alles nicht gegeben oder die Reaktion war mild und kein Anlass zur Besorgnis.

[00:13:04] Bei injizierbaren Medikamenten achten wir auf Reaktionen der Einstichstelle, ein Stechen oder Brennen, und auf Hautprobleme. Und was die öffentlich verfügbaren Informationen über Satralizumab angeht, auch hier haben wir die Zulassung der FDA des endgültigen Produktes nicht gesehen. Aber was verfügbar war, war kein großes Problem. Dankenswerterweise haben all diese Medikamente nicht die Nebenwirkungen, die beispielsweise bei einer Chemotherapie auftreten. Wenn wir also das Immunsystem unterdrücken, werden die Krebsbehandlungen häufig als Lackmustest verwendet. Viele Krebsbehandlungen haben einen schlechten Ruf, weil die Patienten Übelkeit, Brechreiz, Müdigkeit, Durchfall oder Haarausfall bekommen können. Bei keinem dieser Medikamente kommen ähnliche Nebenwirkungen vor.

**GG deFiebre:** [00:13:55] Ok, sehr gut. Vielen Dank. Was die Wirksamkeit angeht – wenn jemand beispielsweise versucht herauszufinden, welches Medikament er/sie anwenden sollte – werden sie als gleichermaßen wirksam angesehen oder sind einige besser als andere oder hängt das von Faktoren ab, die am Patienten liegen? Dr. Clardy.

**Dr. Clardy:** [00:14:15] Das ist die Million-Dollar-Frage! [lacht] Wir werden nie vollständig beantworten können, welches besser ist, weil es wahrscheinlich nie direkte Vergleichsstudien geben wird. Also ein Vergleich von Imuran<sup>®</sup> mit Mycophenolat-Mofetil etwa. Das wird nicht passieren, oder? Das ist einfach etwas, wofür niemand bereit ist, Geld auszugeben, zumindest nicht auf der Seite der Pharmaindustrie. Es ist keine gute Geschäftsentscheidung, das eigene Produkt mit einem Konkurrenzprodukt zu vergleichen, leider. Als Ärzte hätten wir solche Daten natürlich liebend gern.

[00:14:52] Das Beste, was wir haben, sind Studien, die von Institutionen oder von unseren Kollegen in Europa durchgeführt wurden, wo man Daten aus dem ganzen Land sammeln kann und somit eine Art nachträglichen direkten Vergleich anstellen kann, manchmal sogar einen prospektiven. Es ist also eine schwierige Frage. Da spielt viel mit hinein.

[00:15:10] Was wir haben, ist eine allgemeine Richtung. Ich kann auf diese allgemeine Richtung eingehen, dann können wir Brian oder Ben fragen, was ihre Meinung dazu ist. Aus den retrospektiven Studien und den anderen Studien in Europa, die ich angesprochen habe, ergibt sich in Bezug auf die reine Wirksamkeit und die Verhinderung von Rückfällen, dass die Infusionen vielleicht ein bisschen besser wirken als die oralen Medikamente (*Tabletten*). Dabei gilt ein großer Vorbehalt, denn, wie wir alle wissen, kommt es bei der oralen Darreichungsform gelegentlich vor, dass jemand eine Dosis vergisst und das könnte die Wirksamkeit beeinträchtigen, ohne dass wir es wissen. Ist ja alles menschlich. Wenn etwas ein oder zweimal am Tag eingenommen werden muss, vergisst man sicher früher oder später eine Dosis.

[00:15:44] Bei den Infusionen hingegen kann man das nachverfolgen; wir wissen, dass Patienten ihre Medikamente zu 100 % bekommen, weil wir als Ärzte die Berichte vom Infusionszentrum und vom Labor bekommen. Das alles macht es schwierig zu sagen, welches Medikament wirklich besser wirkt. Damit ist die Entscheidung, mit welchem Medikament man anfängt, letztlich eine sehr persönliche.

[00:16:06] Und ich weiß aus meiner Ausbildung bei Brian, und ich bin sicher Ben macht es auch so, dass diese Entscheidung unter vier Augen mit dem Patienten besprochen und getroffen wird. Man legt alle Optionen dar, alle verfügbaren Medikamente, und geht dann eine Reihe von Variablen durch. In Utah, wo wir jüngere Patienten haben, ist eine der ersten Fragen, die ich stelle: "Planen Sie, Kinder zu bekommen? Und wann?" Das ist etwas, das wir sofort ansprechen müssen, auf der Grundlage von Sicherheit und Schwangerschaft.

[00:16:33] Aber es gibt eine ganze Menge an weiteren Variablen. Reisen Sie viel? Vertragen Sie Infusionen? Haben Sie Angst vor Nadeln? Absorbieren Sie Medikamente gut über den Verdauungstrakt? All das spielt in der Besprechung eine Rolle. Es muss auf jeden Fall sehr auf die jeweilige Person zugeschnitten sein. Die Besprechung dauert meist mindestens eine halbe Stunde, wenn wir uns nur auf die Auswahl des Medikaments konzentrieren. Dies vorausgeschickt, kann ich zu den neuen Medikamenten sagen, für die gerade die Studien abgeschlossen wurden, also Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab, dass sie anscheinend alle – Ben und Brian werden das sicher erweitern – sehr wirkungsvoll sind.

[00:17:08] Das heißt, wir haben eine ganze Reihe guter Optionen. Das ist wirklich aufregend. In den letzten paar Jahren wurden viele Optionen und Wahlmöglichkeiten entwickelt. Das ist eine ganze Welt neuer Möglichkeiten für unsere Patienten und sehr aufregend für uns. Wir bieten gern Optionen an.

[00:17:25] Noch eine letzte Anmerkung, die wir vielleicht später vertiefen können. Wir sollten auch berücksichtigen, dass wir gegenwärtig mit Daten und Vergleichen arbeiten, die aus ein oder zwei Jahren stammen, wohingegen wir wissen, dass bei einer NMO, besonders bei der Aquaporin-4-NMO, manchmal ein Jahrzehnt zwischen einem Anfall und dem nächsten vergehen können. Selbst wenn wir in die Vergangenheit zurückblicken, bevor es Behandlungen gab, da verging bei manchen Patienten ein Jahrzehnt, bei anderen nur drei Monate. Daher muss man eigentlich eine langfristige Beobachtung anstellen, wenn man zuverlässige Aussagen über die Wirksamkeit machen will.

**GG deFiebre:** [00:17:57] Verstanden. Vielen Dank. Dr. Greenberg, Dr. Weinshenker, möchten Sie etwas hinzufügen?

**Dr. Weinshenker:** [00:18:03] Ich finde, Stacey hat das hervorragend beantwortet und die verschiedenen Dinge angesprochen, die wir tun können, um die relative Wirksamkeit einzuschätzen. Ein direkter Vergleich wäre natürlich einer der besten Ansätze. Es hat eine kleine Anzahl von Studien gegeben, die den Versuch eines Vergleichs unternommen haben. Zum Beispiel gibt es eine neuere Studie aus China, die Tocilizumab mit Azathioprin vergleicht. Tocilizumab ist Satralizumab sehr ähnlich. Beide, Tocilizumab und Satralizumab, sind IL-6-Antagonisten (= *Gegenspieler*). Und es sah so aus, als sei Tocilizumab ein bisschen besser. Ähnlich dazu gab es eine unkontrollierte Open-Label-Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, bei der Rituximab besser abgeschnitten hat.

[00:18:55] Aber das sind alles eigentlich ziemlich ungenaue Untersuchungen, kleine Teilnehmerzahl, kurze Nachverfolgungsdauer. Daher denke ich, stellen wir eine Anzahl Faktoren zusammen, dabei zählt auch die Erfahrung eine Rolle, die wir mit dem

Medikament haben. Auf jeden Fall ist der Sicherheitsaspekt wichtig. Ben hat über Nebenwirkungen gesprochen. Er ist wahrscheinlich einfach nicht dazu gekommen, den anderen Aspekt anzusprechen, den er genannt hat, und das ist die Sicherheit.

[00:19:27] Glücklicherweise sind die meisten der Medikamente, die wir uns angesehen haben, sehr, sehr sicher. Andererseits leben wir jetzt in COVID-19-Zeiten und keine der Studien wurde unter ähnlichen Voraussetzungen durchgeführt. Daher müssen wir uns fragen, ob die Sicherheit genauso gut wäre, wenn die eine oder andere Situation erneut aufträte. Denn wir alle wissen ja, dass diese Medikamente das Immunsystem unterdrücken. Gibt es beispielsweise Unterschiede, was die Anfälligkeit für COVID-19 betrifft zwischen den Medikamenten? Das ist eine große Frage, die gerade aufgetaucht ist. Das ist alles noch weitgehend unbekannt, aber diese Aspekte müssen wir im Auge behalten.

**GG deFiebre:** [00:20:14] Ja, das ist ein wirklich guter Punkt, besonders in der jetzigen Situation. Dazu hat es auch viele Fragen von der Zuhörerschaft gegeben. Dr. Greenberg, möchten Sie etwas hinzufügen?

**Dr. Greenberg:** [00:20:27] Ich finde, was Dres. Clardy und Weinshenker gesagt haben, trifft den Nagel auf den Kopf. Ein wissenschaftlicher Vergleich der Wirksamkeit dieser Medikamente, das wird sehr schwer werden. Aber einer der Gründe, warum es so schwierig ist, liegt daran, dass aus den Daten, die uns vorliegen, hervorgeht, dass die Medikamente für eine große Anzahl, wenn nicht gar der Mehrzahl der Patienten zu funktionieren scheinen. Und während es immer Menschen geben wird, die auf ein Medikament ansprechen und solche, die das nicht tun, so haben wir doch, allgemein betrachtet, gegenwärtig eine ganze Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, um bei unseren Patienten eine Remission (= *vorübergehendes oder dauerhaftes Nachlassen von Beschwerden, ohne dass eine Heilung erreicht wird*) zu erreichen.

[00:21:08] Idealerweise sollten wir jetzt – als Gemeinschaft von Wissenschaftlern, Ärzten und Patienten – mit Wegen und Weisen aufwarten, mit denen die Menschen, die auf ein Medikament ansprechen und solche, die das nicht tun, vorausgesagt werden können, denn alle diese Medikamente haben nachgewiesenerweise bedeutende Vorteile für die Patientenbevölkerung insgesamt. Es geht wirklich darum, zu entscheiden, wer zuerst mit welchem Medikament beginnt. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir keine Möglichkeit vorherzusagen, wer auf was anspricht und wer nicht. Daher ist es für mich weniger wichtig zu wissen, ob Medikament A 5 % wirksamer als Medikament B ist. Was ich wirklich wissen will, ist welche Patientenpopulation von welchem einzelnen Medikament den meisten Nutzen hat.

**Dr. Weinshenker:** [00:21:53] Ich denke, das ist ein wirklich wichtiger Punkt von Ben, dass alle Behandlungen, die wir verwenden, all jene, die wir angesprochen haben, tatsächlich außerordentlich wirksam sind. Wie Sie wissen, betreuen viele von uns auch MS-Patienten. MS ist gewissermaßen eine weniger schwere Erkrankung. Die Anfälle sind nicht so gravierend. Aber was unsere Fähigkeit angeht, bei MS Medikamente zur Anfallsvermeidung verwenden, so wie wir es bei NMO tun, so etwas gibt es für MS nicht. Da geht es uns schon deutlich besser, besonders was die schwerwiegendste Variante, der Aquaporin-4-positiven Variante der NMO betrifft, da haben wir ein wirklich gutes Arsenal zur Hand.

[00:22:37] Auch wichtig: Wenn ein Medikament nicht funktioniert, kann man auf ein anderes umstellen. Wenn jemand auf ein Medikament nicht anspricht, dann ist es nicht so, dass er auf alle nicht anspricht. Es besteht die berechnete Möglichkeit, die Erkrankung durch den Umstieg auf ein anderes Medikament viel besser unter Kontrolle halten zu können. Insgesamt denke ich, dass die in den letzten 20 Jahren entwickelten Behandlungen sehr viel Hoffnung machen.

**GG deFiebre:** [00:23:08] Danke. Um das noch ein bisschen weiter zu verfolgen: Wenn man mit jemanden spricht, für den eine Diagnose der NMO gestellt wurde, welche Faktoren werden bei der Auswahl der langfristigen Behandlung in Betracht gezogen? Geht es da um Alter, Geschlecht, die Schwere und die Anzahl der vorangegangenen Anfälle? Was wird da angesprochen und wie wird entschieden? Dr. Clardy?

**Dr. Clardy:** [00:23:32] Ja, ich habe dieses Thema ja schon ein bisschen angerissen. Es ist ein Vorrang auf den Patienten zugeschnittenes Gespräch. Und der Elefant im Raum, der auch... – was ich ebenfalls einzubringen versuche – ist der Kostenfaktor. Das muss ich auch mit jedem Patienten besprechen. Azathioprin ist kostengünstig, also für die meisten Patienten finanzierbar. *(Bemerkung: in den USA gibt es ein anderes System der Krankenversicherung als in Deutschland; die Angaben beziehen sich daher nicht auf das hiesige KV-System.)*

[00:24:01] Für die anderen Medikamente spreche ich mit den Patienten und versuche in Erfahrung zu bringen, wie hoch ihr Eigenanteil sein wird, um zu sehen, ob der Pharmahersteller in dem einen oder anderen Fall nicht einen Beitrag leisten kann, diese Art von Dingen. Über diesen Aspekt haben wir bisher noch nicht gesprochen. Mein Ansatz an dieser Stelle ist, – wie wahrscheinlich für die meisten – dass diese Therapien lebenslang vorgesehen sind, denn wir wissen ja, dass man jederzeit einen Rückfall haben kann. Daher neige ich dazu, die Behandlung langfristig anzulegen. Dadurch entstehen riesige Kosten. Ich will meine Patienten nicht medizinisch in den Bankrott treiben. Daher kommt dieser Punkt früher oder später auf, meist nicht gleich zu Beginn, aber irgendwann muss er. [unhörbar 00:24:22] Schwangerschaft, absolut!

[00:24:49] Diese Erkrankung betrifft zu einem hohen Prozentsatz Frauen und junge Frauen. Daher sage ich ihnen bei der Besprechung: "Ich will, dass Sie Ihr Leben so normal wie möglich weiterleben und dies hoffentlich nicht mehr als eine Unannehmlichkeit bleibt, während wir die Anfälle verhindern, damit sie sich eine Familie aufbauen und, sofern möglich, arbeiten können." All diese Dinge sind Faktoren. Ich weiß jetzt nicht, ob Sie wollen, dass wir auf die Einzelheiten eingehen, die wir in der jeweiligen Situation empfehlen. Sollen wir?

**GG deFiebre:** [00:25:18] Wenn Sie meinen, das könnte hilfreich sein, wenn es Unterscheidungen gibt, die Sie treffen können, ich überlasse das ganz Ihnen.

**Dr. Weinshenker:** [00:25:26] Stacey, beeinflusst der Aquaporin-4-Status, ob er also positiv ist oder nicht, Deine Empfehlung?

**Dr. Clardy:** [00:25:36] Ist das eine Leitfrage oder eine Suggestivfrage? [lacht] Mit Sicherheit beziehe ich den Aquaporin-4-Status mit ein, alle, die heute hier sind, wissen, dass wir mittlerweile darüber sehr viel mehr Daten haben und viele davon kommen von der Mayo Clinic. Aquaporin-4 ist eindeutig pathogen und wir wissen, – auch aus



Brians Arbeiten darüber – dass ein Jahrzehnt und mehr vergehen kann, indem alles in Butter zu sein scheint und dann ein verheerender Anfall auftritt. Das ist die zugrunde liegende Überlegung, auf Grund derer wir sagen: "Schau, wir empfehlen in diesem Fall eine lebenslange Therapie."

[00:26:07] Ich denke, bei MOG (*Myelin-Oligodendozyten-Glykoprotein, spielt eine wichtige Rolle bei der Myelinisierung von Nerven im zentralen Nervensystem*) sind wir noch eher in der Lernphase, aber Brian und Ben werden sicher mehr dazu sagen. Für MOG haben wir die notwendige Beweisgrundlage noch nicht. Ich weiß, dass eine der eingereichten Fragen darum geht, was wird bei MOG getan? Welche Untersuchungen gibt es für MOG? Bei MOG liegen wir etliche Jahre hinter Aquaporin-4 zurück, wir befinden uns noch in den Kleinserien, der Datensammlung, organisieren vielleicht gerade Studien größeren Umfangs und bessere Qualität für MOG.

[00:26:37] Daher beziehen sich viele der Antworten, die ich gebe, eher auf Aquaporin-4. Bei MOG sage ich meinen Patienten, ich bin da offen zu ihnen: "Wir machen heute einen Plan und werden diesen Plan in 24 Monaten überprüfen, weil wir in zwei Jahren sehr viel mehr Kenntnisse haben werden als heute." [lacht] Weil es einfach so ist. Dann sage ich das meinen Patienten auch so.

[00:26:56] Dieser Plan hängt in der Regel von der Schwere des ersten MOG-Anfalls ab. Wenn er das gesamte Rückenmark und teilweise die Augen betrifft, dann schlage ich eine aggressivere Behandlung wie für Aquaporin-4 vor, zumindest für die ersten beiden Jahre. Wenn es dagegen eine mildere Optikusneuritis ist, dann dreht sich die Besprechung eher darum, wollen wir vorsichtig zuwarten? Wollen wir für einen Zeitraum von sechs Monaten behandeln, dann unterbrechen und die Titer erneut prüfen?

[00:27:23] Aber zurück zu Aquaporin-4. Im Laufe der Zeit merke ich, wie ich weniger auf orale Medikamente zurückgreife. Ich glaube, das liegt auch an den Studien, die Brian angesprochen hat. Dazu noch einige andere Untersuchungen. Kürzlich gab es eine, ich glaube es war Lancet Neurology über Rituximab, die letzte Woche erschien. Wir haben uns auch unsere eigenen Daten an der University of Utah diesbezüglich nochmal vertieft angesehen und bisher, vorläufig scheint es, als ob die Erfolge bei den Rituximab-Patienten langfristig besser seien.

[00:27:53] Es gibt jetzt ein paar davon und sie sind jetzt auch günstiger. Ich kann es für die Patienten bekommen, das räumt also auch die Kostendiskussion aus dem Weg. Und für viele meiner Patienten, die das Glück haben, sich teilweise oder weitgehend zu erholen, diese Menschen versuchen wir wieder voll in ein normales Berufsleben zu integrieren und ihnen ein Maximum der Aktivitäten des täglichen Lebens zu ermöglichen. Sie berichten mir am Ende unserer Besprechungen auch, dass sie die Option Rituximab vorziehen, weil sie sich dadurch nur vier Tage im Jahr direkt mit ihrer NMO beschäftigen müssen. Und das sind die vier Tage der Infusion. Das ist auch ein Aspekt. Brian, was meinst Du?

**Dr. Weinshenker:** [00:28:32] Nein, ich finde das sehr gut. Im Allgemeinen sind die Aquaporin-4-Patienten diejenigen, über die wir uns mehr Sorgen machen, weil sie schwerere Anfälle bekommen und eine Erholung weniger wahrscheinlich ist. Während es bei den Patienten mit MOG, wie Du gesagt hast, weniger klar ist, wohin die Reise

geht. Bei manchen von ihnen scheinen die Antikörper wieder wegzugehen und die Aussicht auf einen Rückfall scheint geringer. Ich weise darauf hin, dass die Studie für das neu zugelassene Medikament Soliris® oder Eculizumab, ausschließlich mit Patienten durchgeführt wurde, die positiv auf Aquaporin-4 waren.

[00:29:09] Und eines der Ergebnisse, die sich aus den anderen Studien für Satralizumab und Inebilizumab zu ergeben scheinen, lautet, dass nicht-AQ-4-positive Patienten nicht so gut darauf ansprechen. Ich glaube nicht, dass wir diesbezüglich schon endgültige Nachweise haben, weil – sicherlich was die Inebilizumab-Studie angeht – nur ein kleiner Teil der Patienten negativ war. Aber in den zwei Satralizumab-Studien war ein Drittel der Patienten negativ auf den Aquaporin-4-Antikörper. Und anscheinend sprach dieses Drittel überhaupt nicht auf Satralizumab an.

[00:29:47] Daher haben wir, denke ich, keine endgültigen Antworten, aber es scheint einen Unterschied in der Art zu geben, in der Patienten auf das neue Medikament reagieren, das sehr teuer ist, Eculizumab im Bereich einer halben Million Dollar pro Jahr. Besonders wenn ein Patient negativ auf Aquaporin-4-Antikörper ist, würde ich das wahrscheinlich nicht empfehlen.

**GG deFiebre:** [00:30:09] Danke. Dr. Greenberg, gibt es andere Dinge, die man bei NMO-Patienten im Kindesalter berücksichtigen sollte?

**Dr. Greenberg:** [00:30:18] Durchaus. Es sieht so aus, als ob die Mehrheit der Patienten im Kindesalter, die die klinischen Kriterien einer Erkrankung aus dem Formenkreis der NMO erfüllen, den MOG-Antikörper haben, den Dr. Clardy angesprochen hat. Daher wird es für uns sehr wichtig sein, unsere Patienten auf der Grundlage der Antikörper zu unterscheiden, die sie haben oder die nicht feststellbar sind.

[00:30:44] So reagierten die AQ-4-Ak-positiven Patienten, wie Dr. Weinshenker gerade angemerkt hat, anders auf bestimmte Medikamente im Test. Wenn wir also [unhörbar 00:31:15] die Aufmerksamkeit auf NMOSD-krankte Kinder richten und sie als eigene Gruppe ansehen, dann gibt es etliche Faktoren, die bei ihrer Behandlung ins Gewicht fallen. Der erste ist, dass sich diese Kinder noch in der Entwicklung befinden, nicht nur neurologisch, sondern auch immunologisch. Und die Auswirkungen einer Immunsuppression oder Immunmodulation auf eine pädiatrische Population, besonders wenn möglicherweise eine sehr langfristige Immunsuppression oder Immunmodulation erforderlich ist, sind nicht so umfassend bekannt wie bei Erwachsenen.

[00:31:33] Eine Veränderung der Entwicklung des Immunsystems eines Kindes oder eines Jugendlichen kann sich sehr viel später in deren Leben auswirken. Leider haben wir noch keine Behandlungen, mit denen man das Immunsystem umprogrammieren kann, ohne es zu unterdrücken. Das ist daher zweifellos ein Übel, dessen wir uns bewusst sind, ein Risiko, das wir kennen. Aber der allgemeine Konsens lautet, denke ich, dass die Vorteile einer Immunsuppression besonders bei Kindern mit Aquaporin-4-Antikörpern die Risiken der Veränderung eines in Entwicklung befindlichen Immunsystems aufwiegen.

[00:32:16] Zu den weiteren spezifischen Aspekten, die in diesem Kontext aufgetaucht sind, gehört die Einhaltung eines Impfplans, falls die Impfungen – abhängig vom Alter – nicht vollständig abgeschlossen wurden. Denn wir wollen auf jeden Fall, dass unsere

Kinder gegen vermeidbare Krankheiten geimpft sind. Um dann aufmerksam gegenüber spezifischen Belastungen zu sein, die Kinder mehr als Erwachsene betreffen. Dinge wie das durch das Epstein-Barr-Virus verursachte Drüsenfieber und die Behandlung von Komplikationen bei einem immunsupprimierten Kind.

[00:32:45] Glücklicherweise, auch wenn wir noch von kleinen Zahlen ausgehen, hat sich herausgestellt, dass die Komplikationen nicht anders oder häufiger sind als bei Erwachsenen. Wir haben daher weiterhin theoretische Bedenken, was die langfristigen Auswirkungen angeht, aber dankenswerterweise zeigen die Daten, die wir bisher gesehen haben, dass die Kinder das recht gut tolerieren. Eine Anmerkung hätte ich noch, wenn wir gerade über die pädiatrische Population sprechen. Sie betrifft den mentalen und emotionalen Aspekt. Viele dieser Kinder haben Krankenhausaufenthalte, Verfahren, Untersuchungen, invasive Untersuchungen durchgemacht und sie haben noch nicht gelernt, damit umzugehen, so wie wir es von den Erwachsenen hoffen. Auch die Erwachsenen tun sich schwer. Wir – viele von uns – entwickeln schlechte und/oder ungesunde Bewältigungsfähigkeiten.

[00:33:37] Aber Kinder sind besonders anfällig für Angstzustände, Stimmungsänderungen und schlechte Bewältigungsfähigkeiten durch Stress, weil sie bereits in jungen Jahren solchen Situationen ausgesetzt werden, ohne wirklich eine Chance zu haben, es zu lernen. Daher setzen wir bei unseren Kindern, die mit chronischen Zuständen umgehen müssen, die eine Behandlung erfordern, eine hohe Priorität auf die Berücksichtigung der mentalen, kognitiven, emotionalen und psychosozialen Aspekte, die mit einer chronischen Erkrankung einhergehen.

**GG deFiebre:** [00:34:07] Ich glaube, das ist sehr wichtig, dass die emotionalen Folgen berücksichtigt werden, zusätzlich zur Diagnose und allem, was dazu gehört. Vielen Dank dafür. Dr. Clardy, Sie haben die Versicherungsaspekte angesprochen und dass Sie Ihre Patienten nicht medizinisch in den Bankrott treiben wollen. Können Sie uns mehr über die Behandlungen sagen, die "Off-Label" verwendet werden, also für einen Therapiebereich, für den sie nicht behördlich geprüft und zugelassen sind? Was ist für NMO zugelassen und was nicht, und was wirkt sich auf die Kosten aus, die die Krankenkassen und Versicherungen zu tragen bereit sind?

**Dr. Clardy:** [00:34:40] Ja, sicher. Das ist ein wichtiger Teil der Geschichte. Was die drei neuen Medikamente Inebilizumab, Satralizumab und Eculizumab angeht, – ich habe sie in den Kommentaren ausgeschrieben, wenn sie sehen wollen, wie man die Namen buchstabiert, weil jemand vorausschauend danach gefragt hat – mal angenommen sie werden alle von der FDA zugelassen, dann sind sie natürlich "On-Label". Zumindest in diesem Sinn werden die Versicherer also dazu gezwungen sein, sie in Betracht zu ziehen, wenn sie ein Arzt empfiehlt.

[00:35:09] Was wir bei Eculizumab sehen, durch den Preis in Höhe einer halben Million Dollar pro Jahr, den Brian angesprochen hat, ist, dass manche Versicherer eine sogenannte Stufentherapie einführen. Das bedeutet, dass sie als Teil ihrer Deckungsrichtlinien versuchen zu argumentieren, dass Eculizumab nicht erstattet wird, solange ein Patient nicht nachweislich auf eine andere Therapie nicht anspricht.

[00:35:35] Das ist ein rutschiger Abhang. Manchmal wird einem das gesagt, das heißt, die Versicherung teilt mit, dass sie das tut. Manchmal geschieht es weniger offen und

wir merken es erst, wenn wir das Genehmigungsverfahren für einen Patienten durchführen. Diese Art von Dingen wird bewusst eher undurchsichtig gehalten, nicht nur den Patienten, sondern auch den Ärzten gegenüber. Es ist also ein Hindernis, das überwunden werden muss.

[00:35:57] Aber wenn etwas die FDA-Zulassung hat, dann müssen die Versicherungsgesellschaften das zumindest anerkennen und den Antrag berücksichtigen. Wenn man sich beispielsweise ansieht, was über das letzte Jahrzehnt passiert ist, als man versucht hat, eine Zulassung für Rituximab zu bekommen: Rituximab war immer schon "Off-Label" und wird es auch immer bleiben, das wissen wir alle. Es gibt für das herstellende Pharmaunternehmen keinen Anreiz, zum jetzigen Zeitpunkt eine Zulassung für Rituximab zu erlangen. Das hat mit dem Medizingeschäft zu tun, weil Satralizumab eigentlich ähnlich... es ist eigentlich der gleiche Pharmahersteller, der auch Rituximab herstellt, nicht wahr?

[00:36:32] Falls Satralizumab zugelassen wird, dann würde er sich nicht selbst Konkurrenz machen wollen. Daher wird Rituximab aller Wahrscheinlichkeit nach nicht zugelassen werden. Wenn wir also im letzten Jahrzehnt für manche unserer Patienten, die nicht gut auf orale Medikamente ansprechen, Rituximab zu bekommen versuchten, so wurde uns umgehend von der Versicherungsgesellschaft mitgeteilt, das sei nicht möglich, weil es nicht von der FDA zugelassen sei. Das sind so die Spielereien hinter den Kulissen, mit denen wir zu tun haben, wenn wir die richtige Therapie für unsere Patienten bekommen wollen.

[00:37:01] Für Rituximab ist der Preis mit der Zeit gesunken. Und beim gleichen Pharmahersteller war ich sehr erfolgreich darin, von ihm das Medikament umsonst zu bekommen. Wir wissen natürlich alle, dass nichts umsonst ist, aber wir haben auf die eine oder andere Weise einen deutlichen Rabatt bekommen, oft, indem wir den Patienten neugierige Fragen über seine Finanzsituation stellen mussten oder auf andere Weise. Aber wir würdigen das. Letztlich, wenn mein Patient und ich Rituximab wollen und es irgendwo rabattiert bekommen können, dann tun wir auch unser Bestes, um es zu kriegen.

[00:37:32] Was das nicht berücksichtigt, wie viele wohl wissen, ist, dass man so das Medikament umsonst kriegt, aber die Infusionskosten ebenfalls deutlich zu Buche schlagen. Auch für sich alleine genommen, können die Infusionskosten eine deutliche finanzielle Belastung darstellen. Daher versuchen wir diesbezüglich andere Möglichkeiten ins Spiel zu bringen. Unterm Strich gibt also eine ganze Reihe von Aspekten. Ich bin davon überzeugt, dass die meisten von uns Ärzten, die eine größere Anzahl von NMO-Patienten oder Patienten mit einer seltenen Erkrankung behandeln, ein ziemlich gut ausgetüfteltes Ablaufprotokoll erarbeitet haben, mit dem wir uns für unsere Patienten einsetzen können.

[00:38:00] Aber letztlich, meist nach der ersten Visite, in der mir der Patient mitteilt, welche Therapie er gern anwenden würde, sage ich: "Ok, gut, wir bleiben im nächsten Monat in engem Kontakt, das ist die Zeit, die wir für die verschiedenen Verfahren brauchen, um die Genehmigungen zu bekommen und um die entstehenden Kosten möglichst gering zu halten." Um das noch weiter zu komplizieren, es ist natürlich für jeden einzelnen Antragsteller wieder anders, nicht wahr?

[00:38:20] Daher – ja, durchaus – das stellt einen ziemlichen administrativen Aufwand für unsere Tätigkeit dar. Aber einen notwendigen. Ich weiß nicht, ob das durch die drei FDA-Zulassungen für die neuen Medikamente besser werden wird, weil sie für manche Patienten möglicherweise nicht die richtige Wahl darstellen. Das wird noch Auseinandersetzungen geben. Eculizumab beispielsweise ist eine Infusion, die alle zwei Wochen gemacht werden muss. Selbst wenn ich meinen Patienten einige der überwältigenden, zwingenden Präventionsdaten zeige, dann sagen manche: "Schauen Sie, ich muss mein Leben leben und bin an einer zweiwöchentlichen Infusion nicht interessiert."

**GG deFiebre:** [00:38:50] Danke, Dr. Clardy, für diesen Überblick. Ich bin mir bewusst, dass es ein sehr komplexes System ist und für Patienten schwierig sein kann, sich darin zu bewegen. Und ich weiß, dass es – leider – ein wichtiger Faktor bei der Entscheidung über die anzuwendende Therapie ist. Wenn dann jemand einen Rückfall hat, während er mit einem dieser Medikamente therapiert wird, wenn er also einen Rückfall während einer langfristigen Therapie hat, haben diese Akutbehandlungen dann Auswirkungen auf diese Medikamente? Oder wie verhält es sich mit der Wechselwirkung zwischen Akutbehandlungen und langfristigen Behandlungen? Dr. Weinschenker?

**Dr. Weinschenker:** [00:39:21] Die Entscheidungen hängen nicht voneinander ab, was die Akutbehandlung angeht. Wenn ein Patient einen Anfall hat, behandeln wir ihn, unabhängig von der Behandlung zur Vermeidung von Anfällen, in der Regel mit intravenösen Steroiden, meist Methylprednisolon oder Solumedrol®, fünf Tage lang. Wenn der Anfall schwer ist und die Erholung nicht gut oder nicht schnell genug und der Patient ein starkes neurologisches Defizit aufweist, dann ist Plasmaaustausch allgemein akzeptiert, für das es ziemlich gute Wirksamkeitsbelege gibt.

[00:40:06] Es hilft nicht jedem Patienten, aber es ist eine ziemlich sichere Behandlung. Es ist, gelinde gesagt, ein bisschen umständlich, aber wir sind der Ansicht, dass es sich lohnt. Und bei 50 bis 60 % der Patienten kann es zu einer deutlichen Rettung des neurologischen Defizits kommen.

**GG deFiebre:** [00:40:27] Wunderbar. Vielen Dank. Pardon, ich glaube meine Verbindung ist nicht ganz stabil. Aber so ist es eben, wenn man über das Internet miteinander spricht. [lacht] Dr. Greenberg, wenn Patienten mit diesen Medikamenten behandelt werden oder für sie eine NMO-Diagnose gestellt wird, müssen sie diese Medikamente dann für den Rest ihres Lebens nehmen. Wie wird das entschieden? Wenn jemand mit einem Medikament behandelt wird und seit Jahren keinen Rückfall erlitten hat, gibt es dann einen Punkt, an dem Sie empfehlen, das Medikament abzusetzen? Dr. Greenberg?

**Dr. Greenberg:** [00:41:01] Ja, das ist eine sehr gute Frage und sie wird uns immer wieder gestellt. Meine Antwort lautet: "Ich glaube nicht, dass es für den Rest des Lebens sein wird, denn es wird etwas Neues entwickelt werden." Das ist ein Fingerzeig darauf, dass die Patienten – solange wir nichts Besseres haben – eine lebenslange Behandlung brauchen. Wir hören die Frage oft: "Ich bin seit X Jahren in Remission, seit 5, seit 10 Jahren," – und wir haben dankenswerterweise eine Menge Patienten, die sich seit einem Jahrzehnt bei Behandlung in Remission befinden – "ist es jetzt ok damit aufzuhören?"

[00:41:38] Meine Antwort darauf ist in der Regel nein, weil die Remission, statistisch gesehen, durch die Medikation vermittelt wird und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls steigt, wenn man sie absetzt. Das kann für die Patienten verständlicherweise frustrierend sein. Es ist auch für uns frustrierend. Wir würden gern auf diese ganzen Medikamente verzichten, aber solange wir nicht entweder einen Weg finden, das Immunsystem definitiv zu reparieren oder zuverlässig vorhersagen können, bei wem ein Rückfallrisiko besteht, etwa durch einen Test, solange können wir auf die Pauschaltherapie nicht verzichten.

[00:42:16] Und es muss gesagt werden, dass dies ein großes und schwerwiegendes Problem ist. Ich überlasse es meinem Kollegen und Freund, Dr. Weinshenker, daran zu erinnern, wie die Situation war, als wir all diese Behandlungsmöglichkeiten noch nicht routinemäßig zur Verfügung hatten und die Patienten noch nicht zuverlässig auf Grundlage der Blutuntersuchung diagnostizieren konnten. Den Patienten, die entweder nicht oder falsch behandelt wurden, ging es miserabel. Wenn man sich die Berichte aus der Zeit vor 2005 ansieht, damals war Neuromyelitis optica ein erschreckendes Phänomen. Und jetzt habe ich eine große Gruppe von Patienten, die seit einem Jahrzehnt keinen Rückfall hatten und die mich fragen, ob sie die Therapie absetzen können.

**GG deFiebre:** [00:43:01] Wunderbar. Vielen Dank. Dr. Weinshenker, Sie haben die Möglichkeit angesprochen, die Behandlung zu ändern, wenn das Ergebnis nicht gut ist. Kann es ein Vorteil sein, die Medikamente alle paar Jahre zu ändern oder wann kommt die Entscheidung, etwas zu ändern, ins Spiel?

**Dr. Weinshenker:** [00:43:17] Nein, ich würde nicht sagen, dass ein Ändern um des Ändern willen einen Vorteil bringt. Es gibt eigentlich keine Anzeichen dafür, dass die Wirksamkeit eines Medikaments mit der Zeit nachlässt. Solange es dem Patienten gut geht, würde ich daher mit dem gleichen Medikament weitermachen. Und eine Änderung nur in Betracht ziehen, wenn Probleme auftauchen.

[00:43:36] Eine gute Frage ist allerdings, wie ernsthaft muss das Problem sein, bevor ich in Betracht ziehe, auf ein anderes Medikament umzusteigen? Ein Patient wurde 10 Jahre mit Azathioprin behandelt, hatte keine Anfälle und dann einen leichten Anfall. Würde man da sagen, das Medikament funktioniert bei diesem Patienten nicht, oder würde man sagen: "Oh, es hat sehr gut funktioniert. Ich hätte einen oder zwei Anfälle pro Jahr erwartet und er hatte 10 Jahre lang keine. So machen wir weiter."

[00:44:06] Daher ist die Entscheidung, wann man umsteigt, schwer zu treffen. Auch in diesem Fall, denke ich, hängt sie vom spezifischen Fall ab. Wenn es ein schwerer Rückfall war, zweifellos wenn es mehr als einen Rückfall gegeben hat. Bei NMO ist es dann so, dass eine ganze Reihe von Anfällen auftreten können, wenn die Erkrankung aktiv wird. Wenn man das sieht, dann ist eine Therapieänderung zweifellos angezeigt. Aber wenn die Lage im Allgemeinen stabil war und es einen leichten Anfall gegeben hat, dann kann man sich darüber streiten, welche Option die bessere ist.

[00:44:43] Ich hoffe, dass uns in Zukunft mehr direkte Vergleichsstudien und langfristige Studien in der realen Welt mehr Sicherheit bei diesen Entscheidungen geben können. Aber im Moment ist es immer noch so, dass wir vieles nach Gefühl machen und es keine exakten Antworten gibt.

**GG deFiebre:** [00:45:02] Sehr gut. Vielen Dank. Ich sehe, dass Dr. Clardy wieder da ist. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass jemand während einer langfristigen Behandlung einen Rückfall bekommt? Gibt es etwas – abgesehen von zusätzlichen nicht medikamentösen Behandlungen – was man tun kann, um neue Anfälle zu vermeiden? Dr. Clardy, falls Sie da sind.

**Dr. Clardy:** [00:45:20] [lacht] Ich bin da. Können Sie mich hören? Ich wurde ohne Vorwarnung rausgeschmissen. So in der Art von: "Vielen Dank, dass Sie teilgenommen haben, das Meeting ist jetzt vorbei." Ich hatte schon befürchtet, ich hätte etwas Falsches gesagt. [lacht]

[00:45:30] Nun ja, das sind ein paar schwierige Fragen. Ich fange mit der zweiten an, wenn ich darf. Aus der nicht pharmakologischen Warte. Abgesehen von den langfristigen medikamentösen Therapien gibt es eine Reihe von Dingen, die man tun kann. Erstens, wie bei jedem anderen chronischen Zustand auch, je mehr man tun kann, um gesund zu bleiben und keine anderen Medikamente zu brauchen, desto besser. Ich mache mir manchmal Sorgen, dass unsere Patienten durch die periodische Anwendung von Kortikosteroiden Dinge wie Diabetes entwickeln. Jeder Beitrag zur Gesundheit ist wertvoll.

[00:46:05] Dabei handelt es sich eigentlich um zwei Dinge. Einmal vermeidet man andere chronische medizinische Zustände, die sich auf die Gesundheit allgemein und auf das Lebensgefühl auswirken. Hinzu kommen einige weniger direkt greifbare Aspekte. Gesund bleiben, sich bewegen, Stress vermeiden, auch wenn das ein bisschen abstrakt klingen mag, Stress – und damit meine ich emotionalen Stress – so gut wie möglich aus dem Weg gehen, das macht vieles leichter. Wir wissen, dass chronische Stresszustände die Entzündungsanfälligkeit verstärken. Das versuche ich auch meinen Patienten zu vermitteln. Das Leben ist nun mal so, wie es ist, aber je mehr man in diese Richtung tun kann, desto besser.

[00:46:46] Dann fragen mich viele meiner Patienten nach Vitamin D, weil es bei der Multiplen Sklerose eine Rolle spielt. Dazu sage ich meist, es reicht, wenn es keinen Mangel gibt. Ich befürworte die super-therapeutischen Vitamin-D-Mengen nicht, für deren Wirksamkeit bei Multipler Sklerose es Nachweise gibt. Daher empfehle ich keine hohen Vitamin-D-Titer bei NMO-Patienten. Wenn es keinen Mangel daran gibt, dann reicht das vollkommen aus. Das sind ein paar wichtige Aspekte. Helfen Sie mir kurz, worum ging es im ersten Teil der Frage im Einzelnen.

**GG deFiebre:** [00:47:16] Gern. Welche Wahrscheinlichkeit besteht, dass jemand während einer langfristigen Behandlung einen Anfall bekommt? Sind die meisten Patienten gut unter Kontrolle, ohne Anfälle? Oder gibt es weiterhin Anfälle? Wie steht die Wahrscheinlichkeit, dass so etwas passiert?

**Dr. Clardy:** [00:47:30] Okay. Ja, Anfälle gibt es natürlich weiterhin. Bei praktisch allen Therapien, die wir besprochen haben. Das ist genau das, was wir untersuchen, wenn wir retrospektive Reihen analysieren und uns bestimmte Populationen ansehen. Solche langfristigen Untersuchungen laufen gegenwärtig auch mit den Patienten in Utah. Es gab bei allen Therapien Anfälle, außer bisher bei Eculizumab. Aber wir haben nur zwei Patienten, die Eculizumab nehmen. Deswegen haben wir damit nicht die über ein

Jahrzehnt lange Erfahrung, die wir für einige andere Therapien haben. Es ist noch zu früh, um etwas sagen zu können.

[00:48:03] Daher, ja, Anfälle gibt es. Und auch hier geht es wieder darum, herauszufinden, was zum Zeitpunkt des Anfalls geschah. Wir sind nicht in der Lage, wie Brian gesagt hat, mit Zuverlässigkeit Vorhersagen darüber zu treffen, wer wann einen Anfall haben wird. Was wir mit Sicherheit wissen, ist, dass die Anfallswahrscheinlichkeit sehr, sehr viel höher ist, wenn es keine langfristige Therapie gibt. Allerdings hat Brian seine Untersuchungen zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als es noch keine guten Therapien gab und die natürliche Entwicklung im unbehandelten Zustand untersucht. Und unbehandelt ist es schlimm. Wir wissen daher, dass es ohne Behandlung zu Anfällen kommen wird. Es ist, ohne Therapie, für die meisten Patienten, nicht eine Frage ob, sondern wann.

[00:48:42] Alle Therapien scheinen dies zu reduzieren, mit Sicherheit. Trotzdem, denke ich, haben wir die perfekte Therapie noch nicht gefunden.

**Dr. Weinschenker:** [00:48:49] Das war eine hervorragende Antwort, Stacey. Selbst wenn man die Dosis und Häufigkeit der Behandlung optimiert, es wird immer einige Patienten geben, bei denen trotzdem ein Anfall auftritt. Allerdings passieren auch Sachen wie: "Oh, ich habe mein Azathioprin abgesetzt, weil ich ein Blutbild gemacht habe und mein Hausarzt meinte, meine Leukozyten seien niedrig." Er hat dazu geraten, das Azathioprin abzusetzen und prompt war der Anfall da.

[00:49:21] Das liegt dann nicht am Azathioprin. Häufig sage ich meinen Patienten: "Bevor Sie etwas absetzen oder die Dosis verändern, stellen Sie sicher, dass mich die zuständige Person vorher anruft, damit wir das besprechen können...". Denn oft ist eine leicht niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kein Grund zur Sorge, sondern eher Teil der erwarteten Nebenwirkungen des Medikaments. So etwas passiert auch, wenn es Probleme mit der Versicherung gibt und die Dosis Rituximab mehrere Monate aufgeschoben wird und dann ein Anfall folgt. Auch das ist kein Fehler von Rituximab, das ist dann eher ein Fehler im System.

[00:50:01] Man muss sich daher wirklich auch all diese Einzelheiten ansehen, bevor man eine Behandlung ändert oder einen entsprechenden Vorschlag macht. Handelt es sich um etwas, das wir optimieren könnten, indem wir die Dosis kontrollieren oder sicherstellen, dass es keine Unterbrechungen der Behandlung gibt?

**GG deFiebre:** [00:50:18] Sehr schön, vielen Dank. Welche aktuellen Studien für langfristige Behandlungen sind im Moment in Gang? Wie kann man daran teilnehmen? Dr. Greenberg?

**Dr. Greenberg:** [00:50:28] Ja! Gute Frage. Es gibt aktuelle Erweiterungen der Studien an den Medikamenten, die wir angesprochen haben, zu denen die Teilnehmer an den ursprünglichen Studien eingeladen wurden, um langfristig beobachtet zu werden. Dazu werden in der Regel keine neuen Teilnehmer aufgenommen, es geht um die Nachverfolgung. Es wird neue Studien mit neuen Wirkstoffen geben und die zwei besten Möglichkeiten, sich darüber auf dem Laufenden zu halten sind, erstens: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Das ist eine Webseite, die klinische Prüfungen aus den USA und der ganzen Welt aufführt. Man kann sie besuchen und nach einer ganzen Reihe



von Kriterien durchsuchen: nach Postleitzahl, nach Diagnose, um zu sehen, ob es in der Nähe Studien gibt, die Teilnehmer suchen. Das ist ein gutes Hilfsmittel.

[00:51:14] Dann gibt es die Webseite der SRNA, die laufende Studien aufführt, für die Teilnehmer gesucht werden. Abgesehen von Pharmastudien ermutige ich jeden, wenn das irgendwie möglich und machbar ist, sich nach Möglichkeiten umzusehen, an beobachtenden Forschungsstudien teilzunehmen. Ich weiß, dass wir hier an der UT Southwestern, ebenso wie an Dr. Clardys und Dr. Weinshenkers Einrichtungen nach Patienten suchen, die bereit sind, Proben oder Daten mitzuteilen. Das sind alles hervorragende Möglichkeiten, an der Forschungsarbeit teilzunehmen.

**GG deFiebre:** [00:51:54] Wunderbar. Vielen Dank. Da wir uns allmählich dem Ende der uns zur Verfügung stehenden Zeit nähern, möchte ich die Diskussion jetzt öffnen, um zu sehen, ob es weitere Dinge oder Gedanken gibt, die in die Frage der Auswahl einer langfristigen Therapie hineinspielen und über die wir noch nicht gesprochen haben. Ich fange mit Dr. Clardy an.

**Dr. Clardy:** [00:52:12] Sicher, mehr davon. Es hängt wirklich sehr vom spezifischen Fall ab. Ich gebe Ihnen ein paar Beispiele. Wie wir wissen, gibt es bei NMO oft nebenher bestehende Autoimmunbeschwerden. Hat ein Patient beispielsweise Probleme mit der Absorption (= *Aufnahme eines Medikamentes*), dann werde ich ihm wahrscheinlich sagen: "Okay, lass uns darüber nochmal nachdenken, denn wenn ich Ihnen eine orale Medikation verschreibe, dann haben wir möglicherweise Probleme mit den Absorptionsgraden. Sollen wir Marker verwenden, um Ihre Absorption genauer zu verfolgen? Oder, haben Sie vor, schwanger zu werden? Wollen Sie schwanger werden? In dem Fall sollten wir die Medikamente verwenden, die sicherer sind und einen entsprechenden Plan im Voraus vereinbaren."

[00:52:51] Wenn ich mit meinen jungen Frauen spreche, dann sage ich, wenn sie, zum Beispiel, Rituximab nehmen und ihnen ihre Dosis gebe: "Okay, werde schwanger." So läuft das, [lacht] in einer idealen Welt. Aber die Abdeckung für die 10 Monate, die möchte ich gerne im Voraus planen. Dazu, nochmal, der Kostenfaktor, da möchte ich gern zu jeder Zeit offen und ehrlich sein, das sollten wir alle. All diese Aspekte. Arbeiten Sie Vollzeit? Reisen Sie viel? Ich bin von einer der neuen Therapien begeistert, weil sie subkutan verabreicht wird. Damit könnten meine Patienten, die viel reisen, in den Urlaub fahren. Diese Art von Dingen.

**GG deFiebre:** [00:53:29] Sehr schön. Vielen Dank. Dr. Weinshenker?

**Dr. Weinshenker:** [00:53:33] Pardon, fragen Sie, wie wir welche Behandlungen aussuchen?

**GG deFiebre:** [00:53:39] Nein, nein, einfach letzte Gedanken zum Thema, weil uns die Zeit davonläuft.

**Dr. Weinshenker:** [00:53:45] Ich bin der Ansicht, das war ein sehr gutes Webinar. Wir haben eine Menge wichtiger Fragen besprochen. Das Fazit ist momentan, dass unsere NMO-Behandlung ziemlich gut ist, was die Vermeidung von Anfällen betrifft. Aber wir können nicht alle Anfälle stoppen. Aber eine der Botschaften, die wir aus einigen der klinischen Studien lernen, ist, dass wir nicht nur die Anzahl der Anfälle reduzieren,

sondern auch die Schwere der Anfälle der behandelten Patienten. Wenn man daher einen Anfall bekommt, dann ist er wahrscheinlich weniger schwer und reagiert auf die Akutbehandlung mit Steroiden oder Plasmaaustausch besser, wenn man in einer Langzeitbehandlung war.

[00:54:29] Es ist sehr wichtig, das Medikament genau wie vorgeschrieben zu nehmen. Ich weiß, dass eine der eingereichten Fragen lautete, können wir die Rituximab-Dosis reduzieren? Ich kann diese Frage wahrscheinlich nicht adäquat beantworten, aber ich weiß, dass Dr. Greenberg eine Studie durchgeführt hat, in der er eine sehr viel geringere Dosis Rituximab untersucht hat und dies sich als sehr viel weniger wirksam erwiesen hat. Besonders Antikörper weisen nicht die dosierungsabhängigen Komplikationen auf, die bei doppelter Dosierung eine Übelkeit oder Funktionsstörungen der Leber verschlimmern. Die Medikamente sind spezifisch auf einen bestimmten Mechanismus ausgerichtet und wir wollen nur sicherstellen, dass die Dosis ausreichend ist, um die Wirkung zu erzielen.

[00:55:17] Die Nebenwirkungen werden nicht mehr, wenn wir besonders vorsichtig sind und sicherstellen, dass die Medikation angemessen ist. Ich bin fest davon überzeugt, dass wir keine Ad-Hoc-Anpassungen vornehmen sollten, die die Wirksamkeit einschränken, besonders, wenn wir es mit monoklonalen Antikörpern zu tun haben, bei denen die dosierungsabhängige Toxizität (= Giftigkeit) gering ist. Das sind meine Gedanken dazu.

**GG deFiebre:** [00:55:43] Sehr schön. Und Dr. Greenberg, letzte Anmerkungen?

**Dr. Greenberg:** [00:55:47] Meine letzte Überlegung lautet, dass wir alle einen Moment innehalten und Bestand aufnehmen sollten, um zu sehen, welche unglaubliche Entwicklung – aus wissenschaftlicher Sicht – in wirklich kurzer Zeit eingetreten ist. Vor zwei Jahren, fünf Jahren, zehn Jahren hatten wir eine seltene Krankheit mit verheerendem Potential. Vor fünf Jahren gab es keine von der FDA zugelassenen Therapien, keine klinischen Studien über Therapien. Heute stehen wir kurz davor, potentiell drei FDA-zugelassene Medikamente für eine seltene Krankheit zu haben. Das ist ein beredtes Zeugnis an die Gemeinschaft und an Organisationen, wie jenen, die diesen Podcast sponsern, die SRNA und die Guthy-Jackson-Stiftung.

[00:56:30] Es ist ein Zeugnis an die Patienten und Familien, die sich zusammengeschlossen haben, an die verschiedenen Krankenhäuser und Kliniken, die zusammenarbeiten. Es ist schon beeindruckend, die neuen Möglichkeiten zu sehen. Und das ist noch nicht alles. Aus der heutigen Runde lernen wir auch, dass noch viel zu tun bleibt, bis wir keine Therapien mehr brauchen, aber es ist eine unglaubliche Geschichte und ein Beispiel für andere Gemeinschaften, das zeigt, wie die Zusammenarbeit von öffentlichen, privaten und Biotech-Gruppen, Patienten usw. Dinge auch in kurzer Zeit möglich macht. Daher bin ich wirklich beeindruckt zu sehen, wie weit wir in diesem kurzen Zeitraum der klinischen Forschung gekommen sind.

**GG deFiebre:** [00:57:12] Sehr schön. Ja. Das hört sich gut an. Vielen Dank, dass Sie beide heute zu uns gekommen sind. Wir sind Ihnen für die Zeit dankbar, die Sie uns zur Verfügung gestanden haben. Das war sehr gut. Vielen Dank.