

Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen – Ein aktueller Überblick

P. Schindler, P. Saile, J. Bellmann-Strobl

Einleitung: Historischer Hintergrund und Nomenklatur

Das Neuromyelitis-optica-Spektrum umfasst autoimmun-entzündliche, schubförmige Erkrankungen des ZNS, die häufig zu schwerer Behinderung führen. Dieser Übersichtsartikel fasst das aktuelle pathophysiologische Verständnis sowie diagnostische und therapeutische Prinzipien zusammen, welche stark von dem wissenschaftlichen Fortschritt der vergangenen 20 Jahre geprägt sind.

Der Symptomkomplex aus Sehnervenentzündung (optic neuritis, ON) und Myelitis wurde im 19. Jahrhundert beschrieben und von Eugène Devic *neuro-myélite optique* genannt [1], daher die historische Bezeichnung Devic-Syndrom. Lange Zeit wurde die Neuromyelitis optica (NMO) als Verlaufsform der Multiplen Sklerose (MS) betrachtet. 2004 wurde ein NMO-spezifischer Autoantikörper beschrieben [2], wenig

später als anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) charakterisiert [3] und so eine eigenständige Krankheitsentität definiert. AQP4-IgG treten nicht nur bei klassischer NMO auf, weshalb der Begriff der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) eingeführt wurde [4, 5]. Nicht in allen Fällen von NMO oder NMOSD sind jedoch AQP4-IgG nachweisbar. Aus dem Spektrum der AQP4-IgG negativen NMOSD hat sich ein Krankheitsbild formiert, das mit IgG-Autoantikörpern gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) assoziiert ist und mittlerweile eine eigenständige, die MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) darstellt [6, 7].

Die im Wandel befindliche Nomenklatur lässt sich so zusammenfassen:

1. NMO beschreibt ein Syndrom heterogener Ätiologie.
2. AQP4-IgG⁺ NMOSD, NMOSD mit AQP4-IgG, bezeichnet eine de-

finierte [5], ätiologisch homogene Diagnose.

3. AQP4-IgG⁻ NMOSD, NMOSD ohne AQP4-IgG, [5] ist eine Gruppe ätiologisch heterogener Syndrome [8].
4. MOGAD stellt eine zum Teil klinisch mit den NMOSD überlappende Erkrankung dar, zum Teil hat sie ein MS-ähnliches Erscheinungsbild. Obwohl ein Teil der Fälle prinzipiell als AQP4-IgG⁻ NMOSD diagnostiziert werden könnte [5], sollte die präzisere Diagnose MOGAD verwendet werden [6].

Die präzisere Krankheitsdefinition ist die Grundlage für den großen wissenschaftlichen Fortschritt in den letzten Jahren. Dieser hat auch dazu geführt, dass seit 2019 mit der erstmaligen EMA- und FDA-Zulassung eines Medikaments zur Therapie der AQP4-IgG⁺ NMOSD evidenzbasierte Therapieoptionen eingesetzt werden können. Das Augenmerk des vorliegenden, klinisch-orientierten Überblicks liegt auf der AQP4-IgG⁺ NMOSD, vergleichend werden dieser MOGAD und AQP4-IgG⁻ NMOSD gegenübergestellt.

Ätiologie und Pathophysiologie AQP4-IgG⁺ NMOSD

In circa 80 % der NMOSD sind AQP4-IgG nachweisbar [9–12]. Astrozyten sind Gliazellen, zu deren multiplen Funktionen die Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) zählt [13]. An der BHS sind astrozytäre Fußfortsätze beteiligt, auf welchen das Wasser-Kanal-Protein Aquaporin-4 (AQP4) hoch exprimiert ist (► Abb. 1) [14].

AQP4-IgG sind spezifisch und krankheitsverursachend [11, 15–22]. Sie

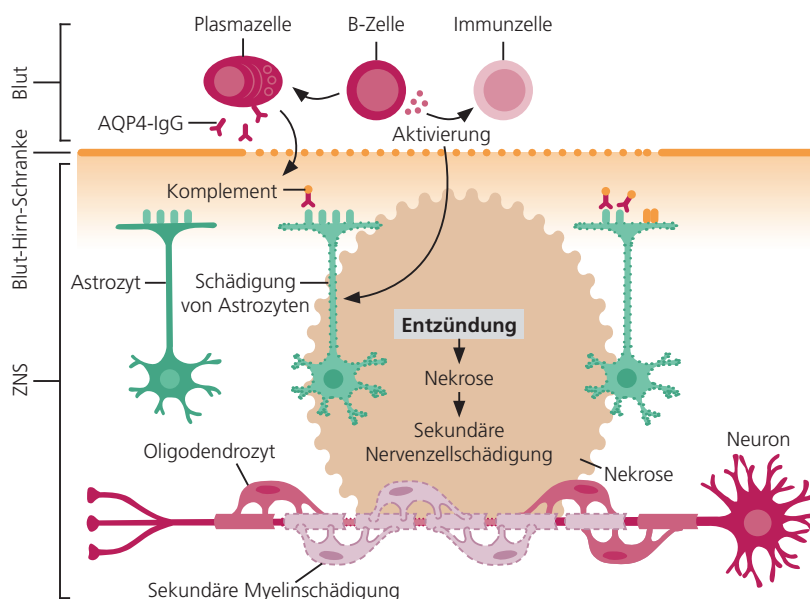


Abb. 1: Pathophysiologie der NMOSD mit AQP4-IgG.

werden vorwiegend extrathekal produziert [23, 24]. In der akuten Attacke ist die BHS-Permeabilität erhöht, wozu AQP4-IgG selbst sowie das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) beitragen [25–27]. Prädilektionsstellen entsprechen dem Expressionsmuster von AQP4 sowie Regionen erhöhter BHS-Durchlässigkeit (zirkumventrikuläre Areale wie die Area postrema) [28]. AQP4-IgG initiieren eine primär gegen Astrozyten gerichtete Entzündungsreaktion [18, 20, 21, 29, 30]. Als IgG1 aktivieren sie das Komplementsystem [17, 31, 32]. Sekundär kommt es zu einer Schädigung von Myelin und Neuronen [28]. Histologisch stellt sich eine zellreiche Entzündungsreaktion dar, welche durch Verlust von Astrozyten und Nekrosen gekennzeichnet ist [30].

MOGAD

MOG ist ein oligodendrozytäres Membranprotein. Auch MOG-IgG gehören der Komplement-aktivierenden IgG1-Subklasse an und werden extrathekal produziert [33, 34]. MOG-IgG werden als pathogen angesehen, jedoch ist die Studienlage weniger eindeutig als im Falle der AQP4-IgG [33, 34]. Histologisch zeigt sich eine Demyelinisierung mit entzündlichem Infiltrat ohne ausgeprägte Nekrosen [35, 36].

AQP4-IgG⁻ NMOSD

Bei der AQP4-IgG⁻ NMOSD sind weder MOG- noch AQP4-Antikörper nachweisbar. Es ist möglich, dass in einem Teil der Patienten nicht detektierte oder temporär unter die Nachweisgrenze verminderte AQP4- oder MOG-IgG vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass sich in dieser Gruppe unterschiedliche pathophysiologische Prozesse sammeln. Aus Biomarkerstudien gibt es indirekte Hinweise auf eine nicht primär anti-astrozytäre Genese [37]. Zelluläre Mechanismen sowie noch nicht charakterisierte

Autoantikörper scheinen eine Rolle zu spielen. So können etwa Autoantikörper gegen das Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Assoziation mit einem NMOSD-Phänotyp auftreten [38–41].

Epidemiologie

NMOSD sind seltene Erkrankungen. In Westeuropa liegt die Prävalenz bei etwa 1 pro 100.000 [42]. Die Prävalenz ist in afrikanischen, afroamerikanischen oder asiatischen Populationen höher [42, 43]. Das mediane Erkrankungsalter von AQP4-IgG⁺ NMOSD liegt bei circa 40 Jahren [42], von MOGAD im Erwachsenenalter bei circa 30 Jahren [44], wobei Fälle in allen Altersgruppen vorkommen. MOG-IgG assoziierte Erkrankungen bei Kindern müssen differenziert betrachtet werden, im vorliegenden Artikel kann nur auf MOGAD bei Erwachsenen eingegangen werden. Frauen erkranken deutlich häufiger als Männer an einer AQP4-IgG⁺ NMOSD (Verhältnis ca. 9:1) [42, 45], nicht so an MOGAD (Verhältnis 1:1–3:1) [42, 44]. Die AQP4-IgG⁺ NMOSD ist mit weiteren Autoimmunerkrankungen assoziiert, am engsten mit dem Systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem Sjögren-Syndrom (SS) und mit autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen sowie mit der Myasthenia gravis (MG) [16, 46–48]. MOGAD treten nur selten zusammen mit weiteren Autoimmunerkrankungen auf [44]. Der gleichzeitige Nachweis von AQP4-IgG und MOG-IgG ist äußerst selten [49].

Präsentation und Diagnostik Diagnostisches Vorgehen

Der Verdacht auf eine NMOSD ergibt sich aus Anamnese und klinisch-neurologischem Befund. Es muss bedacht werden, dass vor allem bei Erstmanifestation „inkomplette“ Syndrome häufig sind, wie beispielsweise eine isolierte ON. Serologie und Bildgebung sind die zentralen paraklinischen Domänen.

Die Antikörperbestimmung sollte aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur bei begründetem Verdacht veranlasst werden [50, 51]. Aus differentialdiagnostischen Erwägungen sollte stets Liquordiagnostik erfolgen. Ergänzend können Untersuchungstechniken der neurologischen Elektrophysiologie sowie die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Anwendung kommen.

Befunde und Diagnosekriterien bei AQP4-IgG⁺ NMOSD

Präsentation

Subakute ON und Myelitis sind die häufigsten Initialmanifestationen der NMOSD, seltener sind ihr gleichzeitiges Auftreten sowie Hirnstammsyndrome [45, 52–54]. Leitsymptome der ON sind Visusminderung, Farbensättigung und retrobulbäre Schmerzen mit Verstärkung durch Bulbusbewegung. Im Vergleich zur MS verläuft die ON bei NMOSD schwerer und tritt häufiger bilateral auf [55]. Die Myelitis manifestiert sich bei NMOSD häufig als longitudinal extensive transverse Myelitis (LETM), die einen großen Teil des Rückenmarkquerschnitts umfasst und Querschnittssyndrome verursacht. Eine LETM erstreckt sich über mindestens drei Wirbelkörper, kurzstreckige Myelitiden schließen jedoch die NMOSD nicht aus. Ein selteneres Kernsymptom der AQP4-IgG⁺ NMOSD stellt das Area-postrema-Syndrom dar, gekennzeichnet durch Übelkeit, Erbrechen und protrahierten Singultus [56]. Weitere Hirnstammsyndrome können auftreten. Selten, jedoch typisch für die AQP4-IgG⁺ NMOSD, ist eine diencephale Affektion, aus welcher eine symptomatische Narkolepsie oder ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des Antidiuretischen Hormons (SIADH) resultieren kann [57]. Eine Schädigung der Medulla oblongata kann eine Vigilanzminderung sowie eine Störung des Atemtriebs nach sich ziehen, im Extrem-

fall bis hin zum Tod. Zerebrale Symptome und Zeichen, wie epileptische Anfälle oder neuropsychiatrische Symptome sind selten.

Diagnostik aus Blut

Die Bestimmung von AQP4-IgG sollte aus Serum mittels moderner, Zell-basierter Assays erfolgen, welche sich durch hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnen [11, 33, 58, 59]. Verlaufs-Titer-Kontrollen haben für AQP4- (und MOG-) IgG keinen klinischen Stellenwert [17, 33, 60–62]. Bei negativen AQP4- und MOG-IgG kann die Bestimmung weniger etablierter Autoantikörper erwogen werden sowie die Wiederholung der Serologie in zeitlichem Abstand, insbesondere in der akuten Attacke [63]. Bei polyautoimmunen Syndromen können entsprechende Autoantikörper (bspw. ANA, SSA, SSB) nachweisbar sein. Wissenschaftlich werden weitere Biomarker untersucht, etwa GFAP, welche jedoch derzeit in der individuellen Patientenversorgung eine untergeordnete Rolle spielen [64–69]. Routine-Labordiagnostik erfolgt vor allem unter differentialdiagnostischen Überlegungen und in Hinblick auf die Therapie.

Bildgebung

Die MRT-Untersuchung der Nn. optici zeigt in der Akutphase der NMOSD-ON eine häufig longitudinal ausgedehnte, oft an das Chiasma opticum heranreichende bzw. dieses erfassende Auftreibung und Kontrastmittel (KM-)Aufnahme, chronisch eine Atrophie [70]. Dahingegen ist die MS-ON meist kurzstreckig und eher anterior lokalisiert. Typisch, wenngleich nicht häufig, sind Läsionen der Area postrema [56, 71, 72]. Supratentorielle Läsionen treten bei etwa der Hälfte der Patienten auf [45]. Sie sind häufig ausgedehnt und können eine unscharf begrenzte KM-Aufnahme aufweisen. Sie sind in der Regel nicht MS-typisch konfiguriert und

lokalisiert, insbesondere nicht juxtakortikal oder kortikal [73, 74]. Läsionen des Corpus callosum sind häufig und meist periependymal, im Gegensatz zur MS eher flächig ausgedehnt als zentrifugal ovoid konfiguriert [72, 73]. Die spinale MRT zeigt bei Patienten mit NMOSD klassisch longitudinal extensive Läsionen, welche sich bis in die Medulla oblongata erstrecken können. Seltener sind kurzstreckige Läsionen [75]. Im Querschnitt sind NMOSD-Myelon-Läsionen meist symmetrisch um den Zentralkanal zentriert, im Unterschied zu den exzentrischen MS-Läsionen [72, 76]. Akut sind KM-Anreicherung und Schwellung, chronisch eine Atrophie typisch [72].

Liquordiagnostik

Die Untersuchung des Nervenwassers ergibt in circa zwei Drittel der Fälle eine – meist geringe – Pleozytose [45]. Eine Schrankenstörung liegt in etwa der Hälfte der Fälle vor, verstärkt in der akuten Attacke [24]. Eine intrathekale Immunglobulinsynthese ist nur inkonsistent nachweisbar (liquorspezifische OKB in ca. 30 %) [45]. Die MRZ-Reaktion ist bei der NMOSD fast immer negativ [77]. Die Bestimmung von AQP4-IgG im Liquor erbringt im klinischen Kontext keine relevante Zusatzinformation.

Ergänzende Untersuchungen

Visuell Evozierte Potentiale (VEP) zeigen vorwiegend Zeichen der neuroaxonalen Schädigung, also eine führende Amplitudenreduktion im Gegensatz zu der führenden Latenzverlängerung bei demyelinisierender, bspw. MS-bedingter ON [78, 79]. Ebenso weist die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) auf eine ausgeprägtere neuroaxonale Schädigung nach ON bei NMOSD als bei MS oder MOGAD hin [79–82]. Es zeigt sich oft eine Verdünnung der gesamten Retina im Gegensatz zur MS, bei der übli-

cherweise eine temporale Betonung der Schädigung besteht [79, 81, 82].

Diagnosekriterien

2017 wurden die aktuellen Diagnosekriterien von dem International Panel for NMO Diagnosis (IPND) zusammengestellt [5]. Es ist die Diagnose einer NMOSD mit AQP4-IgG sowie einer NMOSD ohne AQP4-IgG bzw. mit unbekanntem Serostatus möglich. Für die Diagnose einer NMOSD mit Nachweis von AQP4-IgG muss:

1. min. ein klinisches Kerncharakteristikum (► Tab. 1) vorliegen,
2. der Nachweis von AQP4-IgG mit dem besten verfügbaren Assay, wenn möglich einem Zell-basierenden Assay, geführt werden und
3. ein Ausschluss von Differentialdiagnosen erfolgt sein [5].

MOGAD: Befunde und Diagnose

Präsentation

MOGAD manifestiert sich bei Erwachsenen am häufigsten mit ON, seltener mit Myelitis oder der zeitgleichen Kombination aus beidem [83–87]. Die ON tritt häufig bilateral synchron auf [83]. Auch Hirnstammsyndrome treten auf, bspw. mit Okulomotorik-Störungen, selten auch einem Area-postrema-Syndrom oder eine Störung des Atemantriebs [88].

Diagnostik aus Blut

MOG-IgG werden mittels Zell-basiertem Assay nachgewiesen. Falsch-positive Befunde bzw. Befunde

1. Optikusneuritis
2. Akute Myelitis
3. Area postrema-Syndrom
4. Akutes Hirnstamm-Syndrom
5. Symptomatische Narkolepsie oder akutes diencephales Syndrom mit typischer MRT-Läsion
6. Zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischen Läsionen

Tab. 1: Klinische Kerncharakteristika der NMOSD nach Wingerchuk et al. 2015 [5].

unklarer Signifikanz sind, insbesondere bei niedrigem Titer, häufiger als bei der AQP4-IgG⁺ NMOSD [89]. Aufgrund dessen sollte bei niedrigem Titer eine Bestätigungsuntersuchung an einem unabhängigen Assay durchgeführt werden.

Bildgebung

In der MRT stellen sich Zeichen der akuten ON mit KM-Aufnahme des N. opticus oder, im Gegensatz zu NMOSD und MS, auch des perineuralen Gewebes dar [55]. Im Verlauf kann eine residuelle Atrophie nachweisbar sein. Die Veränderungen sind häufig longitudinal ausgedehnt, in ca. 30 % bis zum Chiasma opticum reichend [44, 90]. Die ON bei MOGAD ist jedoch insgesamt häufig anterior lokalisiert [71], bis hin zur Papillen-Beteiligung [55]. Die spinale MRT zeigt häufig eine LETM, wobei auch Läsionen kürzerer Ausdehnung vorliegen können [44]. Die graue Rückenmarkssubstanz ist bevorzugt betroffen [91]. Die Beteiligung des Conus medullaris ist häufiger als bei NMOSD und MS [85]. Infratentorielle Läsionen (in circa 30 %) können jeden Abschnitt des Hirnstamms sowie das Kleinhirn betreffen [88]. Supratentorielle Läsionen sind relativ häufig (im Verlauf fast 50 %). Sie sind in der Regel nicht MS-typisch konfiguriert, teils unscharf begrenzt und ausgedehnt [83]. Im Gegensatz zur AQP4-IgG⁺ NMOSD sind häufiger Strukturen der tiefen grauen Substanz betroffen [74], der Kortex kann beteiligt sein [28, 71].

Liquordiagnostik

Liquoranalytisch besteht häufig eine geringe Pleozytose [44, 86, 92], eine Schrankenstörung in ca. 30 % der Fälle [44, 86, 92]. Eine intrathekale IgG-Synthese ist selten [44, 86, 92], die MRZ-Reaktion negativ [44, 86, 92]. Obgleich Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen [93–95], ist die Bestimmung

von MOG-IgG aus Liquor im Regelfall nicht notwendig [28].

Diagnosekriterien

Es liegen derzeit keine international allgemein anerkannten Diagnosekriterien der MOGAD vor, sie sind jedoch aktuell in Entwicklung. Nach den Diagnosekriterien von 2018 nach Jarius et al. [6] müssen alle folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Vorliegen einer monophasischen oder rekurrenden akuten ON, Myelitis/Hirnstammzephalitis
2. Zeichen der Demyelinisierung in MRT oder neurologischer Elektrophysiologie
3. Nachweis von MOG-IgG mittels zellbasiertem Assay [6].

Befunde und Diagnosekriterien bei AQP4-IgG⁻ NMOSD

Präsentation und Befunde

Für relevante klinische oder para-klinische Unterschiede (abgesehen vom Antikörperstatus) zwischen AQP4-IgG⁺ und AQP4-IgG⁻ NMOSD

besteht derzeit keine wissenschaftliche Evidenz [45, 63, 96, 97], wobei in frühen Studien nicht hinsichtlich MOG-IgG differenziert wurde.

Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien einer NMOSD ohne AQP4-IgG-Nachweis nach den IPND-Kriterien von 2015 [5] sind in ►Tabelle 2 zusammengefasst.

Differentialdiagnose

Es ist wichtig, AQP4-IgG⁺ und AQP4-IgG⁻ NMOSD sowie MOGAD voneinander abzugrenzen. Außerdem existieren isolierte, „idiopathische“ Formen der ON und der LETM. Darüber hinaus ist die MS die wichtigste Differentialdiagnose. Hier sind zur Unterscheidung neben der Serologie der bildgebende (typisch MS: juxta-/kortikale Läsionen, Dawson-Finger, temporale Läsionen, ringförmige KM-Aufnahme, Zentralvenenzeichen) sowie der Liquorbefund (typisch MS: persistierende OKB, MRZ-Re-

Für die Diagnose einer NMOSD ohne AQP4-IgG oder mit unbekanntem AQP4-IgG-Status müssen alle folgenden Kriterien erfüllt sein:	
	(1) a. Mindestens zwei klinische Kerncharakteristika (Tab. 1), von welchen (I) mindestens eines eine ON, eine LETM oder ein Area-postrema-Syndrom sein muss und welche (II) eine örtliche Dissemination aufweisen müssen b. Je nach Syndrom müssen zusätzliche MRT-Kriterien (s. u.) zutreffen
	(2) negativer AQP4-IgG Befund mit der besten verfügbaren Methode oder kein Test verfügbar
	(3) Differentialdiagnosen ausgeschlossen
Zusätzliche MRT-Kriterien:	
Akute ON	Kranielle MRT mit entweder (a) Normalbefund oder nur unspezifischen White-Matter-Läsionen oder (b) N. opticus mit T2-Hyperintensität oder KM-Anreicherung über >1/2 Länge des Nervs oder unter Beteiligung des Chiasma opticum
Akute Myelitis	Spinale MRT mit einer sich über ≥3 Wirbelkörpersegmente erstreckenden Läsion oder Atrophie
Area postrema-Syndrom	korrespondierende Läsion der dorsalen Medulla oblongata bzw. der Area postrema
Akutes Hirnstamm-Syndrom	korrespondierende periependymale Läsion

Tab. 2: Diagnose-Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder mit unbekanntem AQP4-IgG-Status nach Wingerchuk et al. 2015 [5].

aktion) zentral. Ferner müssen andere akute und chronische entzündliche ZNS-Erkrankungen bedacht werden, wie etwa autoimmune GFAP-Astrozytopathie [39, 40], ADEM [98] oder Neurosarkoidose. Auch zentralnervöse Manifestationen systemischer Autoimmunerkrankungen sind zu berücksichtigen, des M. Behçet, des SLE oder des Sjögren-Syndroms. Hier darf die Möglichkeit einer Komorbidität der AQP4-IgG⁺ NMOSD nicht außer Acht gelassen werden. Nachrangige Differentialdiagnosen stellen neoplastische (bspw. Lymphome), paraneoplastische (auch die NMOSD kann selten paraneoplastisch auftreten), metabolische (Vitamin-B₁₂-Mangel), vaskuläre (spinale durale arteriovenöse Malformation, Vaskulitiden), para-/post-/infektiöse (einschließlich der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie), hereditäre (bspw. Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie) bzw. kongenitale (Syringomyelie) und iatrogene (Radiatio) Krankheitsentitäten dar.

Therapie

Die Behandlung der NMOSD umfasst einerseits die Therapie der akuten Attacke und andererseits die immunsuppressive Langzeittherapie zur Prophylaxe von Attacken. Die Evidenzlage in Bezug auf Therapieempfehlungen ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwach. Es liegen wenige prospektiv kontrollierte Studien vor, viele Medikamente werden off-label eingesetzt. 2019 wurde erstmals nach einer Phase-III-Studie ein Medikament zur Therapie der AQP4-IgG⁺ NMOSD zugelassen, inzwischen sind drei zugelassene Medikamente verfügbar [28]. Für die Therapie von AQP4-IgG⁻ NMOSD und MOGAD liegen keine zugelassenen Medikamente vor. Die symptomatische Behandlung ist ein wichtiger Baustein der Patientenversorgung. Es sind insbe-

sondere neuropathische Schmerzen, Missempfindungen, Blasenstörung und Spastik zu nennen, aber auch depressive Symptome und Fatigue [28, 51]. Hier wird auf die Leitlinien verwiesen, um im Folgenden auf die Immuntherapie näher einzugehen.

Therapie der akuten Attacke bei AQP4-IgG⁺ NMOSD, AQP4-IgG⁻ NMOSD und MOGAD

Da Behinderung in Folge von Attacken akkumuliert, kommt der Akuttherapie eine wichtige Rolle zu. Unterschiede im Vorgehen bei NMOSD oder MOGAD gibt es nicht. Etabliert sind eine hochdosierte Steroidtherapie (1.000 mg Methylprednisolon i. v. über drei bis fünf Tage) sowie Aphareseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) [99–101]. Wenn eine klinische Besserung unter hochdosierter Steroidtherapie innerhalb von wenigen Tagen ausbleibt, sollte ohne Verzögerung ein Aphareseverfahren eingeleitet werden [28, 102, 103]. Der möglichst frühzeitige Beginn der Akuttherapie ist entscheidend, um Residuen zu verhindern [100, 104]. Aphareseverfahren als Primärtherapie sind insbesondere bei spinalen Schüben oder nach gutem Ansprechen bei vorherigen Attacken zu erwägen [51]. Zur Überbrückung bis zum vollen Therapieeffekt der langfristigen Immuntherapie hat sich eine orale Steroidbehandlung mit 10–20 mg Prednisolon über zwei bis sechs Monate (abhängig vom eingesetzten Präparat der Langzeittherapie) bewährt [102, 103]. Insbesondere Patienten mit MOGAD scheinen von Abdosierungsschemata zu profitieren, um frühe Rezidive zu verhindern [44].

Immunsuppressive Langzeittherapie bei AQP4-IgG⁺ NMOSD, AQP4-IgG⁻ NMOSD und MOGAD

Auf Basis langjähriger Erfahrung und Studien niedrigerer Evidenz-

klasse werden Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil angewendet (teilweise in Kombination mit niedrig dosierten oralen Steroiden) sowie der monoklonale CD20-B-Zell Antikörper Rituximab (►Abb. 2). Diese Präparate sind nicht zugelassen. Zu den neueren monoklonalen Antikörpern gehören B-Zell depletierende Substanzen wie Inebilizumab (CD19-Antikörper), Medikamente zur Unterdrückung des Komplement-Systems wie Eculizumab (C5 Komplement-Inhibitor) und zur Blockade der Interleukin vermittelten Inflammationsreaktion wie Satralizumab und Tocilizumab (Interleukin 6-Rezeptor Inhibitoren). Medikamente zur Behandlung der MS hatten entweder keine (Glatirameracetat) oder negative Effekte (Interferon beta, Fingolimod, Natalizumab, Dimethylfumarat und Alemtuzumab). Daten zu Ocrelizumab existieren nicht, dem Wirkmechanismus nach wäre ein positiver Effekt denkbar.

Klassische Immunsuppressiva

Azathioprin (off-label)

Azathioprin interagiert mit dem Purinmetabolismus und bewirkt eine kombinierte B- und T-Zellsuppression. Grundlage für die Anwendung sind verschiedene Fallserien und retrospektive Studien, die Hinweise für klinische Stabilität und Schubratenreduktion (circa 60 %) ergaben [105–110]. Aufgrund der Wirklatenz ist eine überlappende Behandlung mit oralen Steroiden für vier bis sechs Monate notwendig. Zu beachten ist ein erhöhtes Malignomrisiko, weshalb Azathioprin insbesondere in der Langzeitbehandlung eher in die zweite Reihe der Therapieoptionen gerückt ist. Dafür sprechen auch Hinweise auf eine möglicherweise bessere Wirksamkeit der B-Zell-Depletion [108–110]. Für die MOGAD wird Azathioprin ebenfalls eingesetzt [44, 111].

Mycophenolat-Mofetil (off-label)
Mycophenolat-Mofetil wirkt ähnlich wie Azathioprin durch Suppression der B- und T-Zellpopulation. Als relevante Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Lebertoxizität und Blutbildveränderungen sowie ebenfalls ein erhöhtes Malignomrisiko beschrieben. Mycophenolat-Mofetil hat Azathioprin teilweise verdrängt, v. a. aufgrund besserer Verträglichkeit [112]. Ähnlich wie bei Azathioprin ist eine überlappende niedrigdosierte orale Steroidtherapie notwendig. Aufgrund der Teratogenität ist sowohl für Frauen als auch für Männer eine sichere Kontrazeption erforderlich.

B-Zell-depletierende Substanzen
Rituximab (off-label)

Rituximab ist ein monoklonaler CD20-B-Zell depletierender Antikörper. Die Gabe erfolgt intravenös, nach einmaliger Induktion im Abstand von zwei Wochen in halbjährlichen Gaben. Die B-Zell-Depletion erfolgt innerhalb von Stunden sowohl komplement- als auch zellvermittelt [113]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen und im Verlauf das Risiko eines symptomatischen IgG-Mangels mit erhöhter Infektanfälligkeit. Vor Beginn der Behandlung ist der Ausschluss aktiver Infektionen (Tbc, Hepatitis B) sowie eine Aktualisierung des Impfstatus erforderlich. Zwischenzeitlich unterstützen mehr als 50 prospektive und retrospektive Studien die Wirksamkeit bei NMOSD. Relevant scheint bei Therapieversagen vor allem eine frühe Repletion der B-Zellen zu sein [109]. Zwei retrospektive und eine kontrollierte Studie sprechen für eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Azathioprin [108–110]. Auch bei MOGAD scheint Rituximab wirksam zu sein, jedoch wurden auch hierunter Schübe berichtet [44, 114].

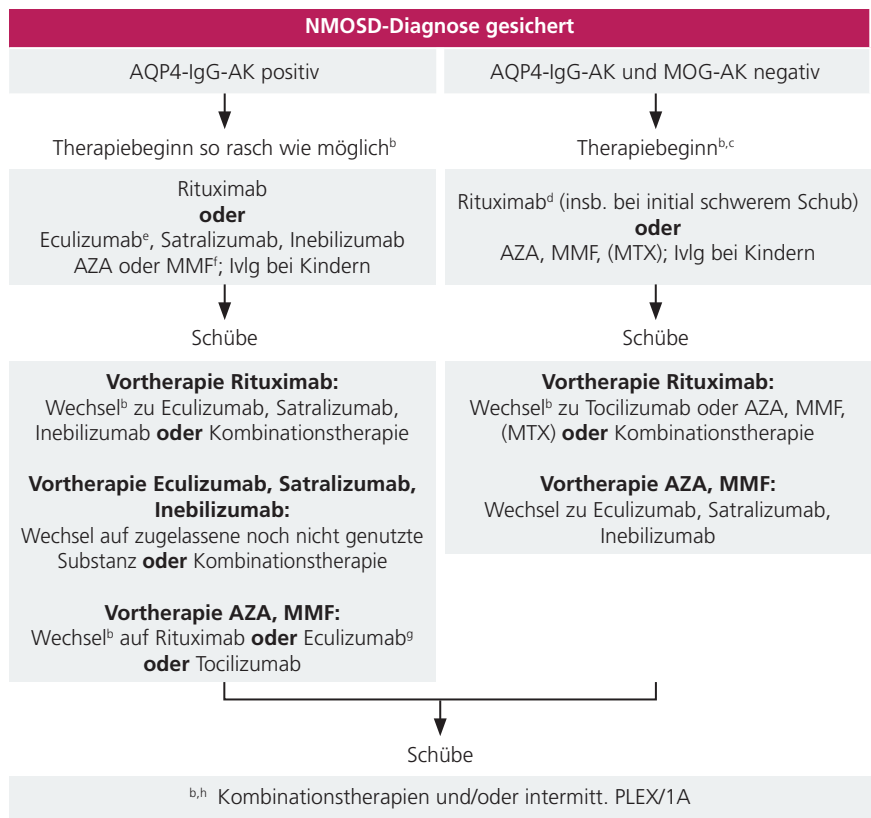
Inebilizumab

Inebilizumab ist ein CD19-B-Zell depletierender Antikörper. Die Gabe erfolgt intravenös, zunächst im Abstand von zwei Wochen, dann in halbjährlichen Gaben. Die Wirkung erstreckt sich zusätzlich auf B-Zell Vorläuferzellen (Plasmablasten). Eine Phase-III-Studie konnte eine deutliche Reduktion der Schubrate (77 % vs Placebo) nachweisen [115]. An Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen, Infektionen sowie ein Immunglobulinmangel möglich. Eine Zulassung in der EU erfolgte 05/2022 für die AQP4-IgG⁺ NMOSD.

Hemmer des Interleukin-6-Rezeptors
Tocilizumab (off-label)

Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch die Bindung

an den löslichen und membrangebundenen Interleukin-6-Rezeptor diesen blockiert. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der T-Zellaktivierung, Immunglobulin-Synthese und Synthese hepatischer Akute-Phase-Proteine. Er wird intravenös oder subkutan alle vier Wochen verabreicht. Nebenwirkungen sind Infektanfälligkeit, Verschlechterung einer Psoriasis sowie eingeschränkte Beurteilbarkeit von CRP, Kopfschmerzen, arterielle Hypertonie, Gastritis und Anaphylaxie [116]. Drei Fallserien konnten bei AQP4-IgG⁺ NMOSD eine Reduktion der Attackenfrequenz und eine Verbesserung des EDSS zeigen [117, 118]. Zusätzlich belegt eine prospektive multizentrische, randomisierte open-label Phase-II-Stu-



^a Eculizumab, Satralizumab, Inebilizumab sind zugelassen
^b bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über 2–3 Monate
^c Therapiebeginn insbes. bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)
^d insbes. bei schwerem erstem Schub; Alter/Kinderwunsch berücksichtigen
^e zugelassen ab dem zweiten Schub
^f bei stabil eingestellten Patienten fortführen; bei Komorbiditäten oder Kontraindikationen für Rituximab/Eculizumab
^g Die Therapie mit AZA, MMF kann unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und Verträglichkeit insbesondere bei Umstellung auf Eculizumab beibehalten werden
^h Es liegen nur wenig Erfahrungen bei mehrfachen Therapiewechseln vor und es können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden

Abb. 2: Empfehlungen zur Immuntherapie der NMOSD nach DGN-Leitlinie 2021 [51].

die, dass unter Tocilizumab das Risiko einer erneuten Attacke deutlich niedriger ist als unter Azathioprin [116]. Retrospektive Daten weisen auf Sicherheit und Wirksamkeit auch bei MOGAD hin [119].

Satralizumab

Satralizumab ist eine Weiterentwicklung von Tocilizumab. Dieser Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor wird als subkutane Injektion appliziert. Nach zwei zweiwöchentlichen Injektionen wird es alle vier Wochen verabreicht. Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, lokale Hautreaktionen und Leukopenie. In der Sicherheitsstudie wurde kein vermehrtes Auftreten von Infektneigung, Anaphylaxie oder Tod beschrieben [120]. Zwei Phase-III-Studien konnten eine deutliche Reduktion erneuter Attacken sowohl als Monotherapie als auch als add-on Therapie nachweisen [120, 121]. Eine Zulassung erfolgte 2021 in der EU für die AQP4-IgG⁺ NMOSD.

Komplement C5-Inhibitoren

Eculizumab

Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Komplementfaktor C5 und unterbindet somit die AQP4-IgG⁺ vermittelte, unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems bei NMOSD. Die intravenöse Infusion erfolgt fünfmal im wöchentlichen Abstand, dann zweiwöchentlich. An Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen bei Infusion zu beachten, sowie ein erhöhtes Risiko für eine Meningokokkeninfektion. Deshalb ist vor Therapiebeginn eine Meningokokken-Impfung obligat und eine sorgfältige Therapieüberwachung, auch in Bezug auf andere Infektionen, notwendig. Im Weiteren sind als Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Leukopenie, Anämie und Leberwerterhöhung beschrieben [122]. In einer Phase-III-Studie konnte eine deutliche Re-

duktion der Attackenfrequenz gezeigt werden [123]. Eine Zulassung erfolgte 2019 in der EU für die schubförmige AQP4-IgG⁺ NMOSD, d. h. eine Therapie ist ab der zweiten Attacke möglich.

Ravulizumab (off-label)

Ravulizumab ist eine Weiterentwicklung von Eculizumab mit deutlich längerer Halbwertszeit und somit längerem Therapieintervall. Dieser monoklonale Antikörper gegen Komplementfaktor C5 ist für die Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen, in der NMOSD wird er im Rahmen der CHAMPION-NMOSD-Studie untersucht. Die bisher veröffentlichten Daten lassen positive Effekte auf Schubreduktion und Sicherheit vermuten, weitere Ergebnisse sind noch abzuwarten.

Kombinationstherapien

Bei hochaktiven Verläufen, insbesondere bei Nachweis von Krankheitsaktivität unter immunsuppressiver Behandlung können, basierend auf Fallberichten, Kombinationstherapien verschiedener Immunsuppressiva unter Berücksichtigung eines erhöhten Risikos für opportunistische Infektionen (PML, Pneumocystis-Infektionen) erwogen werden. Verwendet werden Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Rituximab mit oralen Steroiden oder auch Rituximab oder Tocilizumab mit Methotrexat [51].

Therapiedauer

Wie lange eine immunsuppressive Therapie aufrechterhalten werden sollte, ist nach wie vor unklar. Ein Wiederauftreten von Krankheitsaktivität wurde bei B-Zell Repletion nach Absetzen von Rituximab sowie nach Beendigung einer Tocilizumab- und Eculizumabtherapie berichtet [28, 124]. In Bezug auf MOGAD sind sowohl hochaktive als auch monophasische Verläufe möglich, prädiktive Parameter exis-

tieren derzeit nicht [28]. Die Konsensusempfehlungen favorisieren die schnelle Implementierung einer Immuntherapie nach Diagnosestellung sowie eine dauerhafte Fortführung, insbesondere für die AQP4-IgG⁺ NMOSD [51].

Therapie in

Schwangerschaft und Stillzeit

Kein Medikament hat eine offizielle Zulassung zur Therapie von NMOSD oder MOGAD in Schwangerschaft und Stillzeit, sodass eine individuelle Beratung und Nutzen-/Risikoabwägung in einem in der Therapie von NMOSD erfahrenen Zentrum (www.nemos-net.de) angeraten ist. Erfahrungsberichte zu Schwangerschaft und Stillzeit gibt es für Rituximab und Azathioprin [28, 125]. Zu Eculizumab liegen in der Indikation zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie Erfahrungen in der Schwangerschaft vor. Bei schwerverlaufender NMOSD kann auch Tocilizumab in der Schwangerschaft erwogen werden [125]. Ein Einsatz von nicht-fluoridierten Glukokortikoide und Aphaeseverfahren ist unter strenger Risiko-Nutzenabwägung in der Schwangerschaft möglich [125]. Eine strikte Kontraindikation liegt für Mycophenolat-Mofetil aufgrund seiner Teratogenität vor [125].

Verlauf und Prognose

AQP4-IgG⁺ NMOSD

Die AQP4-IgG⁺ NMOSD verläuft überwiegend schubförmig, selten monophasisch [45, 126]. Obgleich möglicherweise schubunabhängige Krankheitsaktivität existiert [127], tritt Behinderung zumindest überwiegend als Folge akuter Attacken auf [128], deren Erholung in der überwiegenden Zahl der Fälle inkomplett ist [45, 126, 128]. Asymptomatische Läsionen sind selten [129]. Der Verlauf ist sehr unterschiedlich, wobei nach einer Krankheitsdauer von fünf Jahren ein re-

Zusammenfassung

Die AQP4-IgG⁺ Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine seltene, Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung des ZNS. Der Nachweis von AQP4-IgG unterscheidet die Erkrankung mit hoher Spezifität von ihren wichtigsten Differentialdiagnosen – Multiple Sklerose und MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen. Sie verläuft meist schubförmig und häufig schwer, das Ansprechen auf die inzwischen zur Verfügung stehende Immuntherapie ist jedoch in den meisten Fällen gut. Umso bedeutsamer sind die frühe und präzise Diagnosestellung sowie Therapieeinleitung, um Behinderung zu vermeiden. Wesentliche zukünftige Herausforderungen umfassen die Entwicklung neuer Biomarker zur Therapiesteuerung und Prognose, eine weiterreichende Klärung der Ätiologie sowie die bessere Charakterisierung der Antikörper-negativen NMOSD.

Schlüsselwörter: NMOSD – MOGAD – Aquaporin-4-Antikörper – MOG

Summary

Neuromyelitis optica spectrum disorders – a current overview
P. Schindler, P. Saile, J. Bellmann-Strobl

Aquaporin 4-immunoglobulin G associated neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4-IgG⁺ NMOSD) is a rare, antibody-mediated autoimmune disease of the CNS. Detection of AQP4-IgG distinguishes the disease with high specificity from its major differential diagnoses – multiple sclerosis and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. The disease course of AQP4-IgG⁺ NMOSD is usually relapsing and often severely disabling. However, novel treatment options have recently become available and the response to immunotherapy is good in most cases. This makes early and accurate diagnosis and initiation of immunotherapy all the more important to avoid accumulation of disability. Major future challenges include the development of new biomarkers to guide treatment and facilitate prognosis, further clarification of pathophysiology, as well as a better characterization of seronegative NMOSD.

Keywords: NMOSD – MOGAD – Aquaporin-4 antibodies – MOG

relevanter Anteil der Patienten auf den Rollstuhl angewiesen ist, bzw. an relevanter Visusminderung leidet [45, 126].

Es ist anzunehmen, dass ein konsequenter Einsatz der modernen immunmodifizierenden Medikamente die Behinderungsprogression verlangsamen wird, der wissenschaftliche Beleg dessen steht jedoch noch aus. Prognostisch negative

Faktoren scheinen weibliches Geschlecht und afrikanische/afroamerikanische und kaukasische Abstammung sowie zunehmendes Lebensalter zu sein. Prognostisch günstig wirkt sich die Immuntherapie, insbesondere bei frühem Beginn aus [130, 131].

MOGAD

Der Verlauf der MOGAD ist meist schubförmig, monophasische For-

men kommen jedoch auch vor [44, 83, 132]. Die Remission nach akuten Attacken ist durchschnittlich besser als bei AQP4-IgG⁺ NMOSD [80, 133]. Jedoch ist die Frequenz der Attacken höher, sodass über den Erkrankungsverlauf hinweg alltagsrelevante, v. a. visuelle und motorische Behinderung akkumuliert. [83].

AQP4-IgG⁻ NMOSD

Frühe Untersuchungen ohne Berücksichtigung des MOG-IgG-Status zeigten einen häufiger monophasischen Verlauf mit weniger schweren Schüben, bei allerdings ähnlicher Behinderungsprogression in AQP4-IgG negativen, verglichen mit positiven Patienten [45]. Neuere Untersuchungen zeigten nach konsequentem Ausschluss MOG-IgG positiver Patienten keine konsistenten Unterschiede [63].

Literatur unter:



Interessenskonflikte:

P. Schindler und P. Saile erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenskonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden. J. Bellmann-Strobl hat Honorare für Vorträge und eine finanzielle Förderung zur Kongressteilnahme von Bayer Healthcare und sanofi-aventis/Genzyme erhalten. Außerdem erhielt sie eine Vergütung für die Tätigkeit in einem wissenschaftlichen Beirat von Roche.

Korrespondenzadresse:

Dr. Judith Bellmann-Strobl
Charité – Universitätsmedizin Berlin
judith.bellmann-strobl@charite.de

Dr. Judith
Bellmann-Strobl

