



Thomas Seifert-Held

Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Murtal, Standort Knittelfeld, Knittelfeld, Österreich

# Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und Anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankungen (MOGAD)

## Geschichte

Bereits im frühen 19. Jahrhundert verwendeten französische Augenärzte den Begriff „*amaurose spinale*“ für das Auftreten einer Visusminderung in zeitlichem Zusammenhang mit einer Rückenmarksymptomatik. Als ursächlich für diese Koinzidenz wurde ein anatomischer Zusammenhang vermutet. Karl Katz (1869–1944) postulierte jedoch bereits 1896 „*eine gemeinschaftliche im Blut zirkulierende Noxe*“. 1894 verwendeten Eugene Devic (1858–1930) in einem Kongressbeitrag und sein Schüler Fernand Gault (1873–1936) in seiner Doktorarbeit erstmals den Begriff „*neuromyélite optique aiguë*“. Die Bezeichnung „*maladie de Devic*“ erscheint erstmals im Jahr 1907 in einem Beitrag von Peppo Acchioté (1870–1916). Mit Beginn des 20. Jahrhunderts setzten sich dann der Begriff „*Neuromyelitis optica*“ bzw. dessen landessprachliche Entsprechungen durch. Im Gegensatz zu älteren Beschreibungen monophasischer Ereignisse wurden nun der schubförmige Verlauf auch mit langen Intervallen zwischen den Indexereignissen sowie unvollständige klinische Manifestationen und die Mitbeteiligung des Hirnstamms in die Beschreibung der Erkrankung aufgenommen. Im Jahr 2004 gelang mit der

Identifikation der gegen Aquaporin-4 auf Astrozyten gerichteten, im peripheren Blut der Betroffenen zirkulierenden Antikörper die grundlegende Beschreibung des Pathomechanismus der Erkrankung. Um alle mit anti-Aquaporin-4-Antikörpern assoziierte klinische Präsentationen einbeziehen zu können, wurde der Begriff „*Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen*“ („*neuromyelitis optica spectrum disorders*“, NMOSD) geschaffen.

## » Astrozyten stehen im Zentrum des Krankheitsprozesses

Bei etwa einem Drittel der von der klinischen Symptomatik einer NMOSD Betroffenen werden keine anti-Aquaporin-4-Antikörper gefunden. Ein Teil dieser Patientinnen und Patienten zeigt Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) im peripheren Blut. Erkrankungen, die mit anti-MOG-Antikörpern assoziiert sind („*anti-MOG-antibody-associated diseases*“, MOGAD) umfassen neben der (rezidivierenden) Optikusneuritis und der langstreckigen (transversen) Myelitis auch Hirnstammenzephalitiden und die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM). Letztere ist die häufigste Manifestation einer MOGAD im Kindes- und Jugendalter. Anti-Aquaporin-

4-positive NMOSD können mit nicht organspezifischen (ANA, anti-SSA, anti-dsDNA) oder organspezifischen (Azetylcholin-Rezeptor-)Antikörpern und den entsprechenden Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis) assoziiert sein. Für Patientinnen und Patienten mit MOGAD besteht keine solche Assoziation.

## Pathomechanismus

Astrozyten stehen im Zentrum des Krankheitsprozesses der mit anti-Aquaporin-4-Antikörpern assoziierten NMOSD. Die Bindung der Antikörper an Aquaporin-4, einem Wasserkanal auf der Oberfläche der Astrozyten, bewirkt dessen Endozytose und lysosomale Degradation. Mit Aquaporin-4 koexprimierte Glutamat-Transporter (EAAT2) auf Astrozyten werden dabei ebenfalls internalisiert. Es kommt zu morphologischen Veränderungen und zur Aktivierung der Astrozyten mit der Folge einer Komplement-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung, die wiederum Mikroglia aktiviert und zur Einwanderung myeloischer Zellen (Granulozyten, Plasmazellen) aus der Blutbahn führt. Demyelinisierung, d. h. eine Schädigung der Oligodendrozyten, ist dann die Folge von extrazellulärer Akkumulation von Glutamat, oxidativem Stress und toxi-

Literatur beim Verfasser

**Tab. 1** Diagnostische Kriterien der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)	
Mit Anti-Aquaporin-4-Antikörpern	Ohne Anti-Aquaporin-4-Antikörper
<i>Mindestens ein klinisches Hauptkriterium</i>	<i>Mindestens zwei klinische Hauptkriterien</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Optikusneuritis</li> <li>– Akute Myelitis</li> <li>– Area-postrema-Syndrom</li> <li>– Akutes Hirnstammsyndrom</li> <li>– Symptomatische Narkolepsie bzw. akutes diencephales Syndrom mit NMOSD-typischen Läsionen im MRT</li> <li>– Symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischen Läsionen im MRT</li> </ul>	<p><i>Davon mindestens eines</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Optikusneuritis</li> <li>– Akute langstreckige (transverse) Myelitis</li> <li>– Area-postrema-Syndrom mit dorsaler medullärer Läsion im MRT</li> </ul> <p><i>Sowie fakultativ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Akutes Hirnstammsyndrom mit periependymalen Läsionen im MRT</li> <li>– Symptomatische Narkolepsie bzw. akutes diencephales Syndrom mit NMOSD-typischen Läsionen im MRT</li> <li>– Symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischen Läsionen im MRT</li> </ul>
<i>Ausschluss anderer Ursachen</i>	<i>Ausschluss anderer Ursachen</i>

schem Zytokin-Milieu. Diese Reaktionen der Astrozyten finden sich histologisch auch in Regionen, die (noch) nicht von einer Demyelinisierung betroffen sind. MOG hingegen findet sich auf der Oberfläche von Oligodendrozyten und Myelinscheiden im zentralen Nervensystem und ist das Ziel der anti-MOG-Antikörper. Histopathologisch zeigt sich in der MOGAD eine perivenuläre Demyelinisierung mit Infiltration durch CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten. Die Läsionen zeigen keine radiäre Expansion wie in der Multiplen Sklerose.

## Diagnostische Kriterien

Diagnostische Kriterien der NMOSD basieren auf der klinischen Präsentation sowie der Bildgebung und berücksichtigen den Antikörperstatus (■ Tab. 1). Der „golden standard“ in der Bestimmung der anti-Aquaporin-4-Antikörper im Serum sind zellbasierte Assays („cell based assays“, CBA). Bei Nachweis von anti-Aquaporin-4-Antikörpern im peripheren Blut genügt *eine* der in der Tabelle genannten klinischen Manifestationen für die Diagnose. Fehlt der Nachweis von anti-Aquaporin-4-Antikörpern, dann liegt der Fokus der Diagnostik auf der klinischen Präsentation unter Berücksichtigung charakteristischer MR-tomographischer Parameter. In jedem Fall sollen plausible Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden.

Diagnostische Kriterien der MOGAD fordern den Nachweis von anti-MOG-Antikörpern in Serum oder Liquor (CBA als „golden standard“), einen zugehörigen klinischen Phänotyp und den Ausschluss anderer plausibler Diagnosen. Zu den mit einer MOGAD vereinbaren klinischen Manifestationen gehören ADEM, Optikusneuritis einschließlich der chronisch-rezidivierenden inflammatorischen Optikusneuropathie (CRION), die transverse Myelitis und ein mit einer Demyelinisierung vereinbares Hirnstammsyndrom.

## Therapie

Die Therapie akuter Schübe der NMOSD und MOGAD erfolgt mit der Applikation von hoch dosiertem Methylprednisolon (HDMP) 1000 mg i.v. tgl. für 5 Tage. Bei fehlender klinischer Besserung sollte eine frühe Eskalation mit der Anwendung von Plasmapherese/Immunadsorption erfolgen. Die zusätzliche Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIg; 2 g/kg über 5 Tage) in der Schubtherapie bei fehlender klinischer Besserung nach HDMP kann zu einer Besserung des Behinderungsgrades in der Akutsituation und längeren schubfreien Intervallen führen.

An die Akuttherapie schließt sich die längerfristige Gabe oraler Kortikosteroide für 3–6(–12) Monate an. Hier ist zu beachten, dass bei Einnahme oraler Kortikosteroide in einer Dosis über 20 mg Prednison-Äquivalent pro Tag und

gleichzeitiger Gabe eines anderen Immunsuppressivums eine Pneumocystis-Prophylaxe erforderlich ist. Residuelle neurologische Defizite nach erlittenen Krankheitsschüben verursachen Einschränkungen für die Betroffenen im Langzeitverlauf. Daher ist eine medikamentöse Schubprophylaxe in der (anti-Aquaporin-4-Antikörper-positiven) NMOSD bereits nach dem ersten Krankheitsschub indiziert. Im Vergleich dazu haben Patientinnen und Patienten mit MOGAD weniger (Rezidiv-)Schübe, ein besseres Rückbildungsvermögen der Schubsymptomatik und damit eine bessere Langzeitprognose. Eine immunsuppressive Dauertherapie wird daher bei MOGAD meist erst nach dem 2. Schub begonnen. Eine wesentliche schubunabhängige Progression neurologischer Symptome in der NMOSD und MOGAD gibt es im Gegensatz zur Multiplen Sklerose nicht.

## » Kontrollierte Therapiestudien wurden für NMOSD durchgeführt

Seit längerem werden in der Schubprophylaxe der NMOSD und MOGAD Azathioprin, Mycophenolat und Rituximab „off-label“ eingesetzt. Kontrollierte Therapiestudien wurden für NMOSD durchgeführt, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden. Ergebnisse kontrollierter Studien zur Schubprophylaxe der MOGAD gibt es gegenwärtig nicht. Retrospektive Analysen zeigen einen Vorteil in der Schubprophylaxe der MOGAD für IVIg gegenüber Azathioprin, Mycophenolat und Rituximab bei Kindern und Erwachsenen.

## B-Zell-Depletion

Die B-Zell-Depletion mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab ist der derzeitige Therapiestandard in der Schubprophylaxe der NMOSD, appliziert mit 375 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 4 Wochen oder mit 500–2000 mg, oft aufgeteilt auf zwei Dosen, im Abstand von 2–4 Wochen. Danach erfolgen Erhaltungsdosen von 500–1000 mg alle 6 Monate. Eine im Jahr 2020 publizierte kontrollierte Studie bestätigte die aus der langjäh-

rigen klinischen Erfahrung bekannte Wirksamkeit von Rituximab in der Schubprophylaxe der anti-Aquaporin-4-Antikörper-positiven NMOSD. In dieser Studie traten Erkrankungsschübe bei 7/19 (37%) der Patientinnen und Patienten unter Placebo und bei keiner/keinem der Patientinnen und Patienten unter Rituximab-Therapie auf (Differenz 36,8%; 95%-KI 12,3–65,5;  $p = 0,0058$ ). Eine rezente Metaanalyse bestätigte die bessere Wirksamkeit von Rituximab gegenüber Azathioprin und Mycophenolat in der Schubprophylaxe der NMOSD. Im Vergleich zeigt sich aber in der Schubprophylaxe der MOGAD in retrospektiven Analysen, dass Rituximab trotz nachgewiesener B-Zell-Depletion hier weniger gut wirksam ist.

Aus einer großen Beobachtungsstudie bei Multipler Sklerose und NMOSD gibt es fundierte Daten über Nebenwirkungen der Therapie mit Rituximab (Inzidenz je 1000 Personenjahre): Lymphopenie 19,2; Neutropenie  $< 1000/\text{mm}^3$  5,6; Hypogammaglobulinämie 17,8; behandlungsbedürftige Infektionen 38,6. Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen unter Therapie mit Rituximab sind die Therapiedauer, männliches Geschlecht, hoher Behinderungsgrad/Immobilität, Vortherapie mit Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika, Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie. Dabei sind niedrige IgG ( $< 5 \text{ g/l}$ ), jedoch nicht niedrige IgM-Spiegel ( $< 0,25 \text{ g/l}$ ) mit dem Auftreten schwerer Infektionserkrankungen assoziiert. Die Häufigkeit von Malignomen unter Therapie mit Rituximab ist vergleichbar zur Allgemeinbevölkerung. Das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) wird in der Literatur mit 1:32.000 Behandelte angegeben.

Inebilizumab, ein gegen CD19 gerichteter monoklonaler Antikörper, depletiert B-Zellen und zusätzlich teilweise auch Plasmazellen. In der doppelblinden randomisierten N-MOMentum-Studie erlitten 21/174 (12%) der mit Inebilizumab und 22/56 (72%) der mit Placebo behandelten Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen Erkrankungsschub (Hazard Ratio 0,272; 95%-KI 0,150–0,496;  $p < 0,0001$ ). Inebilizu-

psychopraxis.neuropraxis <https://doi.org/10.1007/s00739-022-00850-4>  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2022

T. Seifert-Held

## Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und Anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankungen (MOGAD)

### Zusammenfassung

Wiederkehrende Episoden entzündlicher Schädigungen des Sehnervs und des Rückenmarks sind als eigenständige Erkrankung schon aus historischen Überlieferungen bekannt. Im Jahr 2004 gelang die Identifikation des pathognomonischen, gegen Aquaporin-4 auf Astrozyten gerichteten Antikörpers. Zugehörige klinische Manifestationen werden als Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen („neuromyelitis optica spectrum disorders“, NMOSD) zusammengefasst. Diagnostische Kriterien basieren auf der klinischen Präsentation sowie der Bildgebung und berücksichtigen den Antikörperstatus. Histologisch sind NMOSD durch eine primäre Schädigung der Astrozyten mit sekundärer Demyelinisierung charakterisiert. Nach Gabe von Methylprednisolon und evtl. Anwendung von Plasmapherese in der Akutsituation

schließt sich die langdauernde Immunsuppression zur Schubprophylaxe an. Diese basiert auf B-Zell-Depletion, Interleukin-6-Antagonismus oder Komplementhemmung. Klinisch ähnlich können sich Erkrankungen präsentieren, die mit Antikörpern gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziiert sind („anti-MOG-antibody-associated diseases“, MOGAD). Hier kommt es zur primären entzündlichen Demyelinisierung im zentralen Nervensystem. Im Gegensatz zu mit Aquaporin-4-Antikörpern assoziierten NMOSD gibt es für MOGAD bisher keine kontrollierten Therapiestudien.

### Schlüsselwörter

Optikusneuritis · Transverse Myelitis · B-Zell-Depletion · Interleukin-6-Antagonismus · Komplementhemmung

## Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) and Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Diseases (MOGAD)

### Abstract

Recurrent episodes of inflammation of the optic nerve and spinal cord are known from historical reports. In 2004, the disease-specific antibody against aquaporin-4 on the surface of astrocytes was identified. The respective clinical manifestations are summarized as neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Diagnostic criteria are based on clinical presentation, imaging, and antibody status. NMOSD are characterized histologically by primary astrocyte damage and secondary demyelination. Acute treatment comprising methylprednisolone and, when necessary, plasma exchange is followed by long-term immunosuppression to prevent relapses. This is based on B-cell depletion, interleukin-6 antagonism, and complement

inhibition. Clinical presentation with recurrent optic neuritis and/or transverse myelitis may also be associated with antibodies against myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (anti-MOG-antibody-associated diseases, MOGAD). In these diseases, primary inflammatory demyelination occurs in the central nervous system. In contrast to NMOSD associated with antibodies against aquaporin-4, there are still no controlled studies for the treatment of MOGAD.

### Keywords

Optic neuritis · Transverse myelitis · B-cell depletion · Interleukin-6 antagonism · Complement inhibition

mab wurde zu je 300 mg i.v. an den Tagen 1 und 15 appliziert, zusätzlich 20 mg Prednison-Äquivalent p.o. in den ersten 2 Wochen. In der Open-Label-Extension wurde Inebilizumab 300 mg i.v. alle 26 Wochen appliziert. In der Studie waren 93% der Teilnehmenden

positiv für anti-Aquaporin-4-Antikörper. Basierend auf diesen Daten wurde Inebilizumab zur Schubprophylaxe für Patientinnen und Patienten mit anti-Aquaporin-4-Antikörper-positiven NMOSD zugelassen.

## Komplementhemmung

Das historisch erste zur Schubprophylaxe der anti-Aquaporin-4-Antikörper-positiven NMOSD zugelassene Medikament ist Eculizumab (Zulassung im Jahr 2019), ein monoklonaler Antikörper gegen den Komplementfaktor C5. Die Substanz blockiert die Aufspaltung von C5 in C5a und C5b und verhindert damit die Bildung des *membrane attack complex* und u. a. die chemotaktische Migration von Granulozyten. In der doppelblinden randomisierten PREVENT-Studie erlitten 3/96 (3%) der mit Eculizumab und 20/47 (43%) der mit Placebo Behandelten einen Erkrankungsschub (Hazard Ratio 0,06; 95%-KI 0,02–0,2;  $p < 0,001$ ). Es wurden nur anti-Aquaporin-4-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Dementsprechend besteht die Zulassung nur für anti-Aquaporin-4-Antikörper-positive NMOSD. Die Substanz wird als intravenöse Kurzinfusion zu 900 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen und danach zu 1200 mg alle 2 Wochen als Dauertherapie appliziert. Die Nachfolgesubstanz Ravulizumab ist in der klinischen Entwicklung und ermöglicht eine intravenöse Applikation im verlängerten Dosierintervall von 8 Wochen. Vor Beginn einer Therapie mit Eculizumab müssen die Patientinnen und Patienten gegen Meningokokken (Serotypen B, A, C, Y, W135) geimpft werden, da unter der Therapie ein hohes Risiko für Infektionen mit kapseltragenden Bakterien besteht.

## Blockade des Interleukin-6-Signalwegs

Der Interleukin-6 (IL-6)-Signalweg ist wesentlich in der Pathogenese der NMOSD. Erhöhte Konzentrationen von IL-6 finden sich im Serum und Liquor, insbesondere im Rahmen von Schüben. IL-6 fördert die Produktion von anti-Aquaporin-4-Antikörpern durch Plasmablasten. Daraus leitet sich der potenzielle Nutzen der Blockade des IL-6-Signalwegs in der Schubprophylaxe der Erkrankung ab. Fallserien und eine kontrollierte Studie zeigten die Wirksamkeit des IL-6-Rezeptor-Antagonisten Toci-

lizumab. In der randomisierten Open-Label-Studie TANGO erlitten 8/59 (14%) der mit Tocilizumab und 28/59 (47%) der mit Azathioprin Behandelten einen Erkrankungsschub (Hazard Ratio 0,263; 95%-KI 0,107–0,518;  $p < 0,001$ ). In der Studie waren 87% der Patientinnen und Patienten positiv für anti-Aquaporin-4-Antikörper. Tocilizumab wurde in einer Dosis von 8 mg/kg i.v. alle 4 Wochen appliziert. Fallserien berichten auch über die subkutane Applikation von 162 mg pro Woche bzw. alle 2 Wochen. Auch in der MOGAD ist die Blockade des IL-6-Signalwegs mit Tocilizumab eine therapeutische Option, wie retrospektive Beobachtungsstudien gezeigt haben.

Der IL-6-Rezeptor-Antagonist Satralizumab wurde auf der Grundlage randomisierter klinischer Studien zur Therapie der anti-Aquaporin-4-Antikörper-positiven NMOSD zugelassen. Die Substanz wird subkutan zu 120 mg appliziert, initial dreimal im Abstand von je 2 Wochen, danach alle 4 Wochen als Dauertherapie. In der doppelblinden randomisierten Sakura-Sky-Studie erlitten 8/41 (20%) der mit Satralizumab und 18/42 (43%) der mit Placebo Behandelten einen Erkrankungsschub (Hazard Ratio 0,38; 95%-KI 0,16–0,88;  $p = 0,02$ ). In dieser Studie erhielten die Teilnehmenden Satralizumab oder Placebo zusätzlich zu einer immunsuppressiven Basismedikation mit Azathioprin oder Mycophenolat. In der Subanalyse der anti-Aquaporin-4-Antikörper-negativen Patientinnen und Patienten (ein Drittel aller Teilnehmenden) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Schubrate zwischen Satralizumab und Placebo.

In der doppelblinden randomisierten Sakura-Star-Studie erlitten 19/63 (30%) der mit Satralizumab und 16/32 (50%) der mit Placebo Behandelten mit NMOSD einen Erkrankungsschub (Hazard Ratio 0,45; 95%-KI 0,23–0,89;  $p = 0,018$ ). In dieser Studie erhielten die Teilnehmenden Satralizumab oder Placebo ohne immunsuppressive Basismedikation. Auch hier zeigte sich in der Subanalyse der anti-Aquaporin-4-Antikörper-negativen Patientinnen und Patienten (ein Drittel aller Teilnehmenden) kein signifikanter Unterschied in der Schubrate zwischen Satralizumab

und Placebo. Typische Nebenwirkung einer Therapie mit einem IL-6-Rezeptor-Antagonisten ist eine Hyperlipidämie. Das C-reaktive Protein (CRP) ist unter dieser Therapie nicht als infektionsassoziiertes Laborparameter verwertbar.

## Immunsuppressive Therapien und Impfungen

Lebendimpfstoffe (Masern, Mumps, Röteln, Varizella-Zoster-Virus) sollen unter immunsuppressiver Therapie nicht verabreicht werden. Untersuchungen vor der COVID-19-Pandemie zeigten eine zu Kontrollpersonen vergleichbare humorale Impfantwort gegen Influenza und Pneumokokken für mit Tocilizumab behandelte rheumatologische Patientinnen und Patienten. Die humorale Impfantwort auf Influenza, Pneumokokken und Tetanus ist für mit anti-CD20-Therapien behandelte Patientinnen und Patienten abgeschwächt. Vor dem Beginn einer anti-CD20-Therapie erlangte Impftiter gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizella-Zoster-Viren bleiben für zumindest 2 Jahre unter dieser Therapie unverändert. Längerfristig können Impftiter unter anti-CD20-Therapie im Vergleich zu Unbehandelten aber früher abfallen. So ist die Halbwertszeit von anti-Tetanus-IgG bei mit Rituximab Behandelten mit 5,5 Jahren nur halb so lang wie in der Allgemeinbevölkerung. Unter anti-CD20-Therapien finden sich auch nach einer zweiten oder dritten Applikation von mRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 deutlich reduzierte Impftiter bei Patientinnen und Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen oder Multipler Sklerose. Dabei wird ein höherer Impftiter mit längerem Abstand der Impfung zur letzten Gabe eines anti-CD20-Antikörpers erreicht. In der klinischen Praxis sollte ein Abstand von zumindest 4 Monaten eingehalten werden. Dabei ist eine Zahl von mehr als 60 CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> Zellen (naive B-Zellen) pro Mikroliter im peripheren Blut prädiktiv für eine humorale Impfantwort. Eine zelluläre Immunantwort, insbesondere der CD8<sup>+</sup> T-Zellen, findet sich nach der dritten Impfung bei fast allen der unter anti-CD20-Thera-

pie mit einem mRNA-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 Geimpften.

## Fallbericht

Eine 44-jährige Patientin entwickelte Schmerzen in der linken Schulter und im linken Oberarm und langsam progredient eine Schwäche und ein Taubheitsgefühl der linken oberen und unteren Extremitäten. Eine MR-Untersuchung der Halswirbelsäule 2 Wochen nach Symptombeginn ergab eine langstreckige Signalerhöhung des Myelons vom kraniozervikalen Übergang bis auf Höhe C6, nahezu den gesamten Myelon-Querschnitt einnehmend, ohne Kontrastmittelaufnahme. Eine MR-Schädel-Untersuchung zeigte einen unauffälligen Befund, visuell-evozierte Potenziale (VEP) waren beidseits im Normbereich. Die Lumbalpunktion ergab 11 Zellen pro Mikroliter und einen grenzwertigen IgG-Index, keine oligoklonalen Banden, keine intrathekale Antikörperbildung gegen *Borrelia burgdorferi* oder neurotrophe Viren.

Begonnen wurde eine Therapie mit HDMP. Aufgrund fehlender klinischer Besserung folgten 5 Zyklen Plasmapherese. In einer vor der Plasmapherese abgenommenen Serumprobe wurden schließlich anti-Aquaporin-4-Antikörper nachgewiesen, kein Nachweis von anti-MOG-Antikörpern oder antinukleären Antikörpern. Klinisch und serologisch bestand kein Hinweis auf eine Sarkoidose. Die Diagnose einer NMOSD (transverse Myelitis mit Nachweis von anti-Aquaporin-4-Antikörpern) wurde gestellt.

Begonnen wurde eine immunsuppressive Therapie mit Rituximab, initial begleitend Prednisolon p.o. in langsam absteigender Dosierung sowie Pneumocystis-Prophylaxe.

Etwa 6 Wochen nach Erstsymptomen entwickelten sich vielfach täglich auftretende schmerzhafte tonische Spasmen der linken oberen und unteren Extremitäten, die sich nach Einnahme von Pregabalin und Baclofen nicht besserten. Mit dem Wechsel auf die Einnahme von Carbamazepin konnte diese Symptomatik gut gelindert werden. Nach der initialen Gabe von Rituximab  $2 \times 1$  g

im Abstand von 2 Wochen und zwei weiteren Applikationen im Abstand von je 6 Monaten entwickelte die Patientin dann 3 Monate später eine Agranulozytose. Eine Neutropenie Wochen oder Monate nach stattgehabter Rituximab-Applikation ist in der Literatur als *late-onset neutropenia after rituximab therapy* (LONART) in Einzelfällen beschrieben worden. Der Pathomechanismus ist unbekannt. Bei der Patientin normalisierte sich dann im Verlauf unter Filgrastim-Gabe die Zahl der Granulozyten. Rituximab wurde nicht wieder appliziert. Die Patientin erhält seither zur Schubprophylaxe Satralizumab, welches gut vertragen wird. Seit den Erstsymptomen ist keine schubhafte Verschlechterung ihrer Erkrankung aufgetreten. Die initialen motorischen Einschränkungen besserten sich im Langzeitverlauf vollständig. Die Patientin ist in ihrem Beruf tätig und im Freizeitsport aktiv wie vor Beginn ihrer Erkrankung.

## Fazit für die Praxis

- In die Differenzialdiagnostik der Optikusneuritis, der akuten langstreckigen (transversen) Myelitis und demyelinisierender Schädigungen im Hirnstamm ist die Bestimmung von Antikörpern gegen Aquaporin-4 und MOG einzubeziehen.
- Kontrollierte Therapiestudien zur Schubprophylaxe gibt es in den Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen („neuromyelitis optica spectrum disorders“, NMOSD)
- Therapieentscheidungen in den anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glycoprotein-Antikörper-assoziierten Erkrankungen („anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases“, MOGAD) richten sich nach dem Einzelfall und bedürfen weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

## Korrespondenzadresse



© Privat

**PD Dr. Thomas Seifert-Held, MBA**

Abteilung für Neurologie,  
Landeskrankenhaus Murtal,  
Standort Knittelfeld  
Galer Str. 10, 8720 Knittelfeld,  
Österreich  
thomas.seifertheld@  
gmail.com

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Seifert-Held gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.