

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Therapie der NMO-Spektrum-Erkrankung

Kristoferitsch W

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 10-17

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Therapie der NMO-Spektrum-Erkrankung

W. Kristoferitsch

Kurzfassung: Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine schubförmige demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems mit vornehmlichem Befall von Sehnerven und Rückenmark. Sie ist bis vor einigen Jahren für eine Sonderform der Multiplen Sklerose (MS) gehalten worden. Die Entdeckung eines NMO-spezifischen Autoantikörpers, der mit Aquaporin-4, dem Wasserkanal der Astrozytenzellmembran reagiert und eine bedeutende Rolle in der Pathogenese dieser seltenen Erkrankung spielt, hat dazu geführt, dass die NMO nun als eigene Krankheitsentität gesehen wird. Akute Krankheitschübe der NMO werden analog zu Exazerbationen der MS mit hochdosiertem, i.v. verabreichtem Methylprednisolon behandelt. Bei fehlender therapeutischer Wirksamkeit wird eine Plasmapherese angeschlossen. Zur Vorbeugung weiterer Krankheitschübe werden im Unterschied zur MS nicht immunmodulierende, sondern immunsuppressive Medikamente einge-

setzt. Als Mittel der Wahl gelten derzeit eine orale Langzeittherapie mit Prednisolon und Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder i.v. Rituximab. Diese Empfehlungen stehen in Einklang mit den derzeitigen Vorstellungen zur Pathogenese der NMO. Sie stützen sich allerdings nur auf kleine klinische Studien mit geringen Fallzahlen ohne hohe Evidenzklasse.

Schlüsselwörter: Neuromyelitis optica, NMO, NMO-Spektrum-Erkrankung, Therapie

Abstract: Therapy of Neuromyelitis Optica.

Neuromyelitis optica (NMO) is a relapsing demyelinating disease of the central nervous system with a predominant involvement of optic nerves and the spinal cord. Until recently, NMO was considered to be a variant of multiple sclerosis (MS). However, since the discovery of an NMO-

specific autoantibody to aquaporin-4, a dominant water channel of the astrocyte membrane, NMO can be distinguished from MS and is now considered to be a separate disease. Acute exacerbations of NMO will be treated with high-dose intravenous methylprednisolone in the same way as MS relapses. Plasmapheresis should follow in case of an insufficient treatment response. Long-time immunosuppressive treatment is indicated for preventing attacks. Azathioprine alone or in combination with prednisolone, mycophenolate mofetil, and rituximab are first-choice treatments. These recommendations are consistent with pathogenetic considerations relating to NMO. But they are based just on small studies with few patients and a low grade of evidence. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 10–7.**

Key words: neuromyelitis optica, NMO, neuromyelitis optica spectrum, treatment

■ Einleitung

Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die vornehmlich die Sehnerven und das Rückenmark befällt. Der Krankheitsverlauf der NMO ist meistens schubförmig-rezidivierend, selten auch monophasisch, fast nie chronisch progredient. Frauen sind weit häufiger als Männer (bis zu einem Verhältnis von 9:1) betroffen. Klinisch beginnt die Erkrankung meistens monosymptomatisch mit einer mono- oder bilateralen Optikusneuritis (ON) oder mit einer Myelitis. Die Myelitis zeigt in den T2-gewichteten MRT-Bildern das charakteristische Bild einer sich über die Länge von ≥ 3 Wirbelkörper kontinuierlich erstreckenden hypertensen Läsion, die als „longitudinale extensive transverse Myelitis“ (LETM) bezeichnet wird. Die klinischen Ausfälle reichen von milden, reversiblen sensiblen Symptomen bis zur kompletten Querschnittssymptomatik mit schweren Defekten. Auch die ON kann zu schweren Beeinträchtigungen des Visus bis zur irreversiblen Blindheit führen [1, 2]. Die Prognose der nicht adäquat therapierten NMO ist meistens schlecht. Spontanremissionen von Krankheitschüben kommen viel seltener als bei der Multiplen Sklerose (MS) vor, mit der das Krankheitsbild häufig verwechselt wird. Die Überlebensrate nach 5 Jahren bei rezidivierend verlaufender NMO betrug in einer nordamerikanischen Studie 68 %, in einer europäischen 92 % [1, 3]. Meistens versterben die Patienten an den Folgen einer respiratorischen Insuffizienz, die auf Läsionen im Hirnstamm

oder im hohen Halsmark zurückzuführen ist. Nur selten wurden benigne Krankheitsverläufe auch ohne immunsuppressive Dauertherapie beschrieben [4]. Der Nachweis eines Autoimmunantikörpers im Serum von NMO-Patienten, der zunächst als NMO-IgG bezeichnet wurde, hat die diagnostische Abgrenzung zur MS wesentlich erleichtert und Diagnostikriterien mit hoher Sensitivität und Spezifität ermöglicht [5, 6]. Die hohe diagnostische Spezifität des Nachweises von NMO-IgG ermöglicht es, auch Krankheitsbilder, die nicht dem Vollbild der NMO entsprechen, ebenfalls dem Krankheitsspektrum der NMO („NMO-Spektrum-Erkrankung“, „NMO-Varianten“, „partielle NMO“) zuzuschreiben. So ist es nun mithilfe des Nachweises von NMO-IgG möglich geworden, auch eine „partielle NMO“, die nur mit einer isolierten Myelitis oder ON einhergeht, bereits bei der Erstmanifestation nachzuweisen und einer entsprechenden Langzeittherapie zuzuführen [7, 8]. In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass NMO-IgG mit Aquaporin- (Aqp-) 4 reagiert [9]. Aqp-4 besitzt an astrozytären Plasmamembranen des ZNS die Funktion eines Wasserkanals. Die höchste Konzentration von Aqp-4 findet sich an perivaskulären bzw. peripialen und periependymalen Astrozyten, also an Strukturen der Blut-Hirn-Schranke, der Glia limitans externa und Glia limitans interna. In den vergangenen Jahren häufen sich klinische und tierexperimentelle Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass dem Aqp-4 eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der NMO zukommt und dass die NMO eine eigene, von der MS abgrenzbare Krankheitsentität ist [10–14]. Die für die Entstehung der NMO vermutlich verantwortliche humorale Immunpathologie legt nahe, in der schubprophylaktischen Langzeitbehandlung nicht immunmodulierend, sondern immunsuppressiv wirkende Medikamente einzusetzen. Im Folgenden sollen unter Berücksichtigung eigener Erfahrungen die bisher publizierten Therapiestudien zusammengefasst werden.

Eingelangt am 25. Mai 2010; angenommen nach Revision am 2. September 2010

Aus der Neurologischen Abteilung, SMZ-Ost Donaupital, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Wolfgang Kristoferitsch, Neurologische Abteilung, SMZ-Ost Donaupital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: wolfgang.kristoferitsch@wienkav.at

■ Behandlung des akuten Krankheits-schubes

Hochdosiertes Methylprednisolon

Der akute Krankheitsschub wird allgemein mit hochdosiertem (1 g), intravenös (iv) verabreichtem Methylprednisolon (MP) behandelt [1, 2, 15]. Die Dauer der MP-Pulstherapie beträgt in der Regel 5 (3–10) Tage. Etwa 80 % der Schübe sprechen auf eine hochdosierte MP-Behandlung an [1]. Ein früher Behandlungsbeginn ist wichtig. So konnte unter Verwendung der optischen Kohärenztomographie (OCT) nachgewiesen werden, dass die Erhaltung der retinalen Nervenfaserdichte nach ON in Zusammenhang mit einem frühzeitigen Therapiebeginn steht [16].

Plasmapherese

Bei fehlender oder schlechter Remission und bei schweren Krankheitsschüben wird man sich nach einer hochdosierten MP-Therapie rasch zu einer Plasmapherese/Plasmaaustausch-Therapie (PLEX) entschließen. Der Einsatz der PLEX lässt sich aus der pathogenetischen Rolle von Antikörpern und Komplementaktivierung bei der NMO ableiten [17]. Klinische Hinweise auf eine therapeutische Effizienz der PLEX stammen aus Fallserien von Patienten mit schweren Attacken demyelinisierender ZNS-Erkrankungen, unter denen sich auch NMO-Patienten befanden [18–20], sowie aus einer prospektiven unkontrollierten Therapiestudie, in die auch 10 NMO-Patienten eingeschlossen waren [21]. Es wurden im Mittel 7 PLEX durchgeführt. 60 % der NMO-Patienten erreichten nach einer PLEX-Serie eine mäßige bis deutliche Besserung ihrer Symptome [21]. Watanabe et al. beobachteten bei 3 von 6 MP-therapierefraktären NMO-Patienten eine rasche Besserung unter PLEX [22], Wingerchuk et al. in 4 von 6 Fällen [1]. Eine retrospektive Untersuchung aus der Karibik ergab, dass 67 spinale Schübe, die mit hochdosiertem MP und PLEX behandelt wurden, mit einem geringeren Defekt abklagen als 29 nur mit hochdosiertem MP behandelte (Δ EDSS: $1,2 \pm 1,6$ vs. $2,6 \pm 2,3$; $p < 0,01$). Bei dieser Studie wurde die PLEX allen Patienten mit schweren Krankheitsschüben als Zusatztherapie zu hochdosiertem MP angeboten und nicht als „Rescue“-Therapie eingesetzt. Es wurden meistens Phoresen an 5 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, oft simultan mit der Hochdosis-MP-Therapie [23]. Wingerchuk und Weinshenker empfehlen als „Rescue“-Therapie 7 Phoresen mit jeweils einem Austausch von 55 ml/kg an jedem zweiten Tag [15]. An dieser Stelle ist auch ein Fallbericht über eine erfolgreiche Lymphozytapherese bei einem schweren Krankheitsschub nach erfolgloser Therapie mit hochdosiertem i.v. MP und intravenösen Immunglobulinen (ivIG) zu erwähnen [24]. Die Akutbehandlung mit hochdosiertem MP (und PLEX) ist wohl im Krankheitsschub effektiv, sie verhindert allerdings nicht Rezidive.

■ Langzeittherapie zur Schubprophylaxe (Tab. 1)

Prednison in Kombination mit Azathioprin

Am häufigsten wird zur Schubprophylaxe eine Langzeitbehandlung mit Prednison (PRD)/Azathioprin (AZA) eingesetzt [15]. Diese Therapieempfehlung basiert allerdings nur auf einer einzigen, prospektiven, unkontrollierten Studie an

7 neu diagnostizierten NMO-Patienten [25]. In dieser Studie wurde an die Behandlung des akuten Krankheitsschubes mit 1 g MP über 5 Tage eine Langzeittherapie mit zunächst 1 mg PRD/kg Körpergewicht (KG) *per os* für 2 Monate angeschlossen. Ab dem Ende des 2. Monats wurde die Dosis um 10 mg alle 3 Wochen reduziert. Ab einer Dosis von 20 mg/die erfolgte die weitere Reduktion langsamer. Zusätzlich zum PRD erhielten die Patienten ab der 3. Behandlungswoche 2 mg/kg KG AZA tgl. unter regelmäßiger Kontrolle von Blutbild und Leberfunktion. Nach 18 Monaten, dem Ende der Beobachtungszeit, waren 65 kg schwere Patienten auf eine Tagesdosis von 10 mg PRD und durchschnittlich 75–100 mg AZA eingestellt. Unter diesem therapeutischen Schema erlitt kein einziger Patient während des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten einen Rezidivschub. Trotz dieser günstigen Resultate sind unter einer kombinierten Therapie von PRD und AZA immer wieder Therapieversager beobachtet worden [2, 13]. Über die einzelnen Schritte der Prednison-AZA-Therapie, wie sie in der Praxis angewendet wird [15], informiert Tabelle 2.

Prednisolon-Monotherapie

In einer retrospektiven Analyse von Krankengeschichten 25 japanischer NMO-Patienten konnten 9 Patienten identifiziert werden, die > 6 Monate mit niedrig dosiertem Prednisolon (PR) (2,5–20 mg tgl.) behandelt wurden, aber auch > 6 Monate ohne jegliche Therapie blieben [26]. Perioden mit hochdosiertem MP, immunsuppressiver Therapie, PLEX und Beta-Interferon (INF- β) blieben aus der Studie ausgeschlossen, ebenso ein Zeitraum von 60 Tagen nach hochdosiertem MP und von 8 Wochen nach AZA, Cyclosporin (CYC) sowie INF- β . In den Perioden mit PR-Behandlung war die annualisierte Schubrate signifikant geringer als in den Perioden ohne Therapie. In einer zusätzlichen Analyse wurde die Schubrate in denjenigen Zeitperioden von ≥ 60 Tagen verglichen, in denen die Prednisolon-Dosierung unverändert blieb. Lediglich 1/11 Krankheitsschüben trat in den Zeitperioden mit einer fixen täglichen PR-Dosis von > 10 mg auf, während sich 10/11 Schübe in Perioden mit < 10 mg PR ereigneten.

Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MM) kommt gerne als Ersatz für AZA zur Anwendung, da es kaum gastrointestinale Nebenwirkungen besitzt und keine gravierende Störung der Hämatopoese hervorruft [15, 27]. Die Krankheitsverläufe aller mit MM behandelten NMO-Spektrum-Patienten aus den 3 Standorten der Mayo-Klinik sind in einer retrospektiven Analyse und unter Verwendung von Telefoninterviews zur Bestimmung des aktuellen „Expanded Disability Status Scale“- (EDSS) Scores erfasst worden. Von 24 dieser Patienten waren 29 % ohne Vorbehandlung. Gründe für den Therapiewechsel der übrigen Patienten waren Medikamentennebenwirkungen, weitere Krankheitsschübe und Thiopurin-Methyltransferase-Mangel bei mit AZA behandelten Patienten. Die MM-Dosis betrug median 2000 (750–3000) mg tgl. Acht Patienten erhielten eine Zusatztherapie (Kortikosteroide und/oder ivIG) in unterschiedlicher Dauer. Der Behandlungszeitraum betrug median 27,4 (1–89) Monate. Fünf Patienten (21 %) brachen die MM-Behandlung nach 16 (1–54) Monaten ab (wegen Schüben bei 2, wegen Leukopenie, Tod und Patientenentscheidung – kein Schub, keine Nebenwirkung – bei jeweils einem Patienten). Berücksichtigt man die beiden letzten Pati-

Tabelle 1: Klinische Studien zur schubprophylaktischen Langzeittherapie der Neuromyelitis optica

Substanz [Referenz]	Dosierung/Dauer	Studiendesign	Patienten (n)	Resultat	Evidenzklasse
Prednison und Azathioprin [25]	2 × 500 mg MP i.v./die für 5 Tage, PRD 1 mg/kg für 2 Monate, dann Reduktion um 10 mg alle 3 Wochen bis zu einer Dosis von 20 mg/d, ab 20 mg/d langsamere weitere Reduktion. Ab der 3. Woche AZA 2 mg/kg. Studiendauer: 18 Monate	Prospektiv, unkontrolliert. Endpunkt: Anzahl der Schübe	7	Kein Schub (Beobachtungszeitraum: 18 Monate)	III
Niederdosiertes Prednison [26]	2,5–20 mg PR/d vs. keine Therapie Studiendauer: (a) 19,3 (9,2–77,3) vs. 45,3 (6,7–128,8) Monate (b) mit fixer Dosierung < 10 mg 119,5 (62–323) Tage vs. > 10 mg 169 (60–212) Tage	Retrospektiv, kontrolliert	9	Annualisierte Schubarate ohne Therapie 1,48 (0,65–5,54) vs. unter niedrig dosiertem PR 0,49 (0–0,93) = signifikant. 11 Schübe in Perioden mit konstanter Dosierung; < 10 mg (10/11) vs. > 10 mg tgl. (1/11) (OR für Schübe < 10 mg/d: 8,75; p = 0,049)	III
Mycophenolat-Mofetil [27]	2 × 1000 (750–3000) mg MM/d Studiendauer: 27,4 (1–89) Monate 9 Patienten mit Begleittherapie, 2 Patienten mit kurzer Therapiedauer	Retrospektiv, unkontrolliert	24	Subanalyse: (a) 22 Patienten mit längerer Behandlungsdauer 28 (16–89) Monate: Reduktion der annualisierten Schubarate von 1,37 (0,23–11,78) auf 0,2 (0–1,5); p < 0,01. Verbesserung bei 77 % der Patienten. (b) Patienten ohne Begleitmedikation und längerer Behandlungsdauer: 31 (21–89) Monate: Reduktion der Schubarate von 1,15 (0,23–7,6) auf 0,24 (0–1,21); p < 0,01. 5 Therapieabbrüche (davon 1 Todesfall [nach Therapieabbruch und weiteren Schüben])	III
Methotrexat und Prednison vs. Cyclophosphamid [28]	MTX 50 mg i.v. wöchentlich und 1 mg/kg PRD/d per os, dann langsam Reduktion um 5 mg PRD alle 3 Monate bis auf 40 mg jeden 2. Tag alternierend Studiendauer: 49 (24–96) Monate	Prospektiv, kontrolliert. Endpunkt: Schubarate	4 vs. 4 (nach 8 Wo 7 vs. 1)	4 MTX-Patienten stabil. 3 von 4 CTX-Patienten erleiden Schübe 6–8 Wochen nach Therapiebeginn, wechseln in die MTX-Gruppe und bleiben schubfrei	III
Mitoxantron und Methylprednison (Induktionstherapie) [29]	MITOX 12 mg/m ² und MP 1 g i.v. 1 × monatlich über 3 Monate (nach Protokolländerung über 6 Monate), dann alle 3 Monate bis zu einer kumulativen Dosis von 100 mg/m ² MITOX, dann nach Therapiepause von 3 Monaten Langzeittherapie: AZA beginnend mit 100 mg, nach 2 Wochen 150 mg/d in Kombination mit je 1 g MP i.v./d an 3 Tagen alle 2 Monate. Studiendauer: 2 Jahre (18 Monate MITOX dann AZA/Hochdosis-MP)	Prospektiv, unkontrolliert. Endpunkt: annualisierte Schubarate	5	Annualisierte Schubarate 2,4 ± 0,89 vor Therapie vs. 0,4 ± 0,55 unter Therapie, bei Einbeziehung aller Patienten (vor Protokolländerung). Keine Schübe nach Protokolländerung. 1 Todesfall (Pulmonalembolie nach Schub), 1 Abbruch wegen reversibler Herzinsuffizienz. Nach Protokolländerung: MRT-Läsionen rückläufig, keine neuen Läsionen, keine gadoliniumaufnehmenden Läsionen	III
Rituximab [30]	375 mg/m ² RTX i.v. wöchentlich über 4 Wochen. Bei Wiederauftreten von CD19 ⁺ -B-Zellen im Blut (meist nach 6–12 Monaten) neuerlich RTX (je 1 g/Woche über 2 Wochen). Studiendauer: 12 (6–18) Monate	Prospektiv, unkontrolliert	8	6/8 Pat. schubfrei für 12 (6–18) Monate. Mediane annualisierte Schubarate 2,6 vor vs. 0 nach RTX (p = 0,0078).	III
Rituximab [31]	375 mg/m ² i.v. wöchentlich über 4 Wochen oder 1 g/Woche über 2 Wochen. Wiederbehandlung in fixen Intervallen nach 6–12 Monaten oder nach CD19 ⁺ -B-Zell-Monitoring. Behandlungsintervall: 8 (4–26) Monate. 5 Pat. mit Begleittherapie. Studiendauer: 19 (6–40) Monate	Retrospektiv, unkontrolliert, multizentrisch, alle Patienten vorbehandelt	25	Reduktion der Schubarate (median) von 1,7 (0,5–5)/Jahr auf 0 (0–3,2)/Jahr (p = 0,0078). 5 Patienten mit Zusatztherapien, 7 Therapieabbrüche, davon 2 Todesfälle (Sepsis, Krankheitsschub) und 2 wegen weiterer Schübe	III
Interferon-β-1b [32]	250 µg vs. 50 µg INF-β-1b jeden 2. Tag s.c. Subgruppenanalyse von 40 Pat. mit optikospinaler MS aus einer Studie mit insgesamt 188 MS-Patienten	Prospektiv, randomisiert, doppelblind	18 (50 µg) vs. 22 (250 µg)	Relative Reduktion der Schubarate (250 µg vs. 50 µg) um 39 % (n. s.)	I/III
Interferon-β-1b vs. Immunsuppression [33]	Pat. mit INF-β vs. Pat. mit unterschiedlicher immunsuppressiver Therapie (MITOX, CYC, AZA). Beobachtungszeitraum INF-β 15,3 Monate, IS 38,2 Monate	Retrospektiv, kontrolliert	7 (INF-β) vs. 22 (IS)	Alle INF-β-Patienten und 7/19 IS-Patienten erlitten einen neuen Schub (p < 0,006)	III
Beta-Interferon-1b [34]	Patienten mit NMO und RRMS unter INF-β-1b 250 µg jeden 2. Tag für ≥ 6 Monate	Retrospektiv, kontrolliert	13 NMO vs. 29 RRMS	Annualisierte Schubarate nimmt unter INF-β-1b bei MS signifikant ab: 2,0 (1,3–3,0) zu 1,1 (0,9–1,2) (p = 0,015), nicht bei NMO: 2,4 (1,0–4,3) zu 2,3 (0,6–4,0). Anteil an Patienten mit INF-β-1b und einer Zunahme der annualisierten Schubarate > 50 % bei NMO höher als bei MS (38 % vs. 10 %; p = 0,046).	III
Interferon-β-1b [35]	Patienten mit RRMS und Patienten mit NMO unter INF-β-1b 250 µg jeden 2. Tag. Beobachtungszeitraum: 1 Jahr	Retrospektiv, kontrolliert	69 RRMS vs. 35 NMO	Reduktion der Schubarate unter INF-β-1b: RRMS 97 zu 36; p < 0,00001; NMO 76 zu 72; p = 0,5601. Reduktion der annualisierten Schubarate: RRMS: 1,28 (0–4) zu 0,58 (0–4); p < 0,01; NMO 2,05 (0–6) zu 1,85 (0–6); p > 0,05	III

PRD: Prednison; AZA: Azathioprin; MP: Methylprednison; PR: Prednison; OR: Odds Ratio; MM: Mycophenolat-Mofetil; MTX: Methotrexat; CTX: Cyclophosphamid; MITOX: Mitoxantron; RTX: Rituximab; INF-β-1b: Interferon-beta-1b; IS: Immunsuppression; CYC: Cyclosporin; NMO: Neuromyelitis optica; RRMS: „relapsing/remitting multiple sclerosis“

Tabelle 2: Immunsuppressive Therapien bei Neuromyelitis optica

Substanz	Stellenwert	Dosierung	Begleitmaßnahmen/Kontrollen	Mechanismus
Prednisolon/ Azathioprin	Standardtherapie (außer bei Patienten mit rezenten, gehäuftten, schweren Schüben)	AZA: Anfangsdosis 50 mg/d, jede Woche um 50 mg bis zu einer Zieldosis von 2,5–3 mg/kg KG steigern. PR: Anfangsdosis 1 mg/kg KG tgl. Bei Wirkungsbeginn von AZA (Reduktion der Leuko- bzw. Lymphozytenzahl und Erhöhung der MCV) Reduktion um 5 mg wöchentlich bis auf 60 mg und 0 mg alternierend. Weitere Reduktion um 5 mg alle 2 Wochen. Bei manchen Patienten muss eine niedrig dosierte Dauertherapie (5–15 mg/d) beibehalten werden	BB: wöchentlich im ersten Monat, 14-tägig im 2. und 3. Monat und monatlich ab dem 4. Monat. Leberfunktionskontrollen monatlich. AZA/Prednisolon-Kombinationstherapie: Beginn der AZA-Wirkung 1–6 Monate nach Therapiebeginn. Prednisolon nicht zu früh reduzieren (!) Therapie: Leukozytenzahl > 3500/μl, Lymphozyten zwischen 600 und 1000/μl anstreben	Hemmt Teilung und Aktivierung von B- und T-Zellen
Mycophenolat-Mofetil	Standardtherapie bei AZA-Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit, z. B. Thiopurin-Methyltransferase-Mangel	Beginn mit 2× 500 mg, nach einer Woche 2× 1000 mg	BB: wöchentlich im ersten Monat, 14-tägig im 2. und 3. Monat und monatlich ab dem 4. Monat Interaktionen von MM mit oralen Kontrazeptiva: zusätzliche Kontrazeption. Hohe Therapiekosten.	Unterdrückt B- und T-Zell-Proliferation. Hämatopoese unbeeinträchtigt, keine Reduktion von neutrophilen Granulozyten
Rituximab	Bei Krankheitsdurchbrüchen trotz Immunsuppression oder nach schweren Schüben	Jeweils 1000 mg i.v. in 2-wöchigem Intervall. Wiederholung nach 6–9 Monaten oder bei Wiederauftreten von B-Zellen unter CD19 ⁺ -B-Zell-Monitoring	Vor Therapiebeginn: Hepatitis-B-Virusdiagnostik. Prämedikation mit Azetaminophen 1000 mg und Diphenhydramin 50–100 mg wegen Hypersensitivitätsreaktionen während der Infusion. BB: Kontrollen. PML-Risiko 1:4000. Hohe Therapiekosten	Monoklonaler AK reagiert mit CD20 und bewirkt B-Zell-Depletion

AZA: Azathioprin; PR: Prednisolon; KG: Körpergewicht; MCV: „mean cellular volume“; BB: Blutbild; MM: Mycophenolat-Mofetil; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; AK: Antikörper

enten nicht, die bereits nach einem Monat die MM-Therapie abbrechen, so ergab sich bei einer medianen Behandlungsdauer von 28 (16–89) Monaten eine statistisch signifikante Reduktion der annualisierten Schubrate von 1,37 (0,23–11,78) auf 0,2 (0–1,5).

Methotrexat und Prednison; Cyclophosphamid

In einer prospektiven Untersuchung wurden 4 Patienten mit 50 mg Methotrexat (MTX) i.v. 1× wöchentlich und 1 mg/kg KG PRD *per os* täglich behandelt und mit 4 Patienten verglichen, die eine initiale „Sättigungsdosis“ von 1 g MP i.v. und 8 mg/kg KG Cyclophosphamid (CTX) täglich über 10 Tage verabreicht bekamen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 700 mg/m² Körperoberfläche (KOF) CTX i.v. einmalig alle 4 Wochen [28]. Bei den Patienten, die MTX und PRD erhielten, wurde letzteres langsam um 5 mg alle 3 Monate reduziert, bis eine Dosis von 40 mg alternierend jeden 2. Tag erreicht wurde. Diese Dosis wurde für weitere 6 Monate beibehalten. Bei einem Patienten der MTX-Gruppe musste MTX wegen eines Herpes genitalis auf 7,5 mg/Woche reduziert werden. Während alle MTX-Patienten stabil blieben, war dies nur bei einem der 4 CTX-Patienten der Fall. Drei dieser 4 Patienten erlitten 6–8 Wochen nach Behandlungsbeginn Rezidive. Diese 3 Patienten wechselten im Anschluss an den Krankheitsschub in die MTX-Gruppe und blieben im weiteren Verlauf stabil. Insgesamt betrug die Behandlungsdauer 49 (24–96) Monate. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Ein Patient der MTX-Gruppe verstarb nach Wechsel des Wohnorts und dadurch bedingtem Absetzen der Therapie an einem schweren Krankheitsschub. Es stellt sich

bei dieser Studie wohl die Frage, ob der schubprophylaktische Effekt der MTX-Gruppe nicht in erster Linie auf die zusätzliche PRD-Behandlung, die in einer hohen Dosierung über einen längeren Zeitraum erfolgte, zurückzuführen ist.

Mitoxantron als Induktionstherapie

Mitoxantron (MITOX) als Induktionstherapie wurde in einer prospektiv angelegten Studie an 5 NMO-Patienten untersucht [29]. Im ursprünglichen Studienplan war vorgesehen, MITOX monatlich in einer Dosierung von 12 mg/m² KOF i.v. kombiniert mit 1 g MP i.v. über 3 Monate (Induktionsphase) zu verabreichen. Dann hätte diese Therapie alle 3 Monate bis zu einer Kumulativdosis von 100 mg/m² KOF MITOX fortgesetzt werden sollen. Bei Erreichen der kumulativen Dosis von 100 mg/m² KOF war geplant, nach einer Therapiepause von 3 Monaten eine Langzeittherapie mit AZA kombiniert mit einer 2-monatlichen Hochdosis-MP-Pulstherapie anzuschließen. Da 2 Patienten 5 Monate nach Therapiebeginn Rückfälle erlitten, wurde die Periode der initialen monatlichen MITOX- und MP-Gaben von 3 auf 6 Monate verlängert. Der weitere Therapieplan blieb unverändert. Ab der Protokolländerung wurden keine weiteren Krankheitsschübe beobachtet. Die gesamte Behandlungsdauer betrug 2 Jahre. Ein Patient hat nach Ende des 2-jährigen Beobachtungszeitraums einen Schub erlitten [36]. Abgesehen von den beiden Patienten mit Rezidiven waren in MRT-Untersuchungen keine neuen Läsionen nachweisbar, alte Läsionen wurden bei 4 Patienten als rückläufig befundet, bei 3 Patienten deutlich, bei einem geringgradig. Bei einem Patienten musste die Therapie wegen einer reversiblen Herzinsuffizienz bei einer kumulati-

ven MITOX-Dosis von 86 mg/m² KOF abgebrochen werden, ein weiterer Patient erlitt vor Protokolländerung einen Schub mit Tetraplegie und verstarb an einer Pulmonalembolie.

Rituximab

Berücksichtigt man die Rolle, die Aqp-4-Antikörper (AK) im Pathomechanismus der NMO spielen, ist es naheliegend, Rituximab (RTX), einen monoklonalen AK mit Affinität für das Oberflächenantigen CD20, das ausschließlich auf reifen B-Zellen, Prä-B-Zellen und malignen B-Zellen vorkommt, therapeutisch einzusetzen. Unter RTX kommt es durch komplement- und antikörperabhängige Zytotoxizität und Apoptose zu einer Depletion von B-Zellen. Allerdings bleiben Aqp-4-AK, wenn auch in niedrigeren Werten, ebenso wie Plasmazellen weiterhin erhalten [13]. Der bei NMO und anderen Autoimmunerkrankungen nachgewiesene therapeutische Effekt von RTX ist vermutlich auf B-Zell/T-Zell-Interaktion in der Regulation der antigenabhängigen Immunantwort zurückzuführen [37–39].

Sechs von 8 konsekutiv ausgewählten NMO-Patienten, 6 mit und 2 ohne vorangegangene Langzeittherapie, blieben nach einer Behandlung mit RTX 12 (6–18) Monate schubfrei [30]. Sie erhielten je 375 mg/m² KOF RTX 1× wöchentlich über insgesamt 4 Wochen. Die dadurch erzielte B-Zell-Depletion hielt 6–12 Monate an. Bei Wiederauftreten von CD19⁺-B-Zellen im peripheren Blut, die alle 2 Monate kontrolliert wurden, erfolgte eine neuerliche Therapie, diesmal mit je 1000 mg RTX im Abstand von 2 Wochen. Die mediane Schubrate sank von 2,6/Jahr auf 0/Jahr ($p = 0,0078$). Der mediane EDSS verbesserte sich von 7,5 auf 5,5 ($p = 0,013$). Diese Verbesserung im EDSS ist einerseits auf kurzfristig vor Therapiebeginn aufgetretene Schübe zurückzuführen, zeigt aber andererseits, dass bei Krankheitsstillstand das Regenerationspotenzial des ZNS besser zur Wirkung kommen kann.

In einer anderen, retrospektiven und multizentrischen Untersuchung von 25 Patienten sank die annualisierte Schubrate nach RTX-Therapie von 1,7 (0,5–5) auf 0 (0–3,2) ($p < 0,001$) [31]. Der EDSS verminderte sich von 7 (3,5–9) auf 5,5 (3–10) ($p = 0,02$). Die Beobachtungszeit ab Beginn der RTX-Behandlung betrug 19 (6–40) Monate. Dreiundzwanzig Patienten hatten vor der Behandlung mit RTX eine andere immunmodulierende oder -suppressive Langzeittherapie erhalten. Sieben der 25 Patienten waren bereits in die erwähnte Studie [30] inkludiert gewesen. Wie bei retrospektiven multizentrischen Studien zu erwarten, waren das Patientengut und die Therapiemaßnahmen nicht einheitlich. Die RTX-Behandlung erfolgte unterschiedlich, entweder mit 4× 375 mg/m² KOF oder mit 2× 1000 mg, die Therapiewiederholungen entweder nach fixen 6–12-monatigen Intervallen oder nach einem Monitoring der CD19⁺-B-Lymphozyten. Ein bestimmter Schwellenwert der CD19⁺-B-Lymphozyten für die Wiederbehandlung war nicht festgelegt worden. Sieben Patienten brachen die Therapie ab (2 Todesfälle, 2 wegen Krankheitschüben, jeweils ein Patient wegen Schwangerschaft, Aversion gegen Infusionen und aus eigenem Wunsch ohne Angabe näherer Gründe). Der eine Todesfall erfolgte im Rahmen eines Krankheitsschubes mit einer massiven Hirnstamm-läsion 9 Monate nach der letzten RTX-Gabe. Der zweite erlag 6 Monate nach der letzten RTX-Infusion vermut-

lich im Rahmen einer Sepsis. Neue oder reaktivierte Infektionen traten bei 20 % der Patienten auf (Herpes-simplex-Effloreszenz, positiver Tuberkulin-Test, kutane Pilzinfektion, Clostridien-Colitis, Verschlechterung einer vorbestehenden seborrhoischen Dermatitis und die bereits erwähnte Sepsis mit letalem Verlauf). Fünf Patienten hatten eine Begleittherapie (2 Patienten PRD, jeweils ein Patient AZA, AZA/PRD und INF- β). Schließt man die 5 Patienten mit Begleittherapien, die 4 Patienten mit einer < 1-jährigen Beobachtungszeit und die beiden verstorbenen Patienten aus der Analyse aus, so ergibt sich in einer Beobachtungszeit von 22 Monaten eine Reduktion der annualisierten Schubrate unter der RTX-Behandlung von 1,5 (0,7–4,9) auf 0 (0–2,9), also kaum eine Änderung zur bereits erwähnten Analyse aller 23 Patienten.

Schübe unter RTX-Behandlung traten eher gegen Ende der RTX-Wirkzeit auf [13, 30, 31, 40]. Das Wiederauftreten von CD19⁺-B-Zellen im peripheren Blut scheint mit einem erhöhten Schubrisiko verbunden zu sein [13]. Daher sind „fluorescence-activated cell-sorting“- (FACS-) Untersuchungen auf CD19⁺-B-Zellen und eine rasche Wiederholung der RTX-Behandlung bei ihrem Nachweis sinnvoll. Krankheitsschübe wurden auch kurzfristig nach den RTX-Gaben beobachtet [13, 30, 31]. Dies könnte mit einer nach RTX-Applikation beobachteten transienten Erhöhung des B-Zell-aktivierenden Faktors (BAFF) [41] und der dadurch hervorgerufenen vermehrten Aqp-4-AK-Produktion in Zusammenhang stehen [42]. Trotz Rezidiven in beiden Studien [30, 31] und Fallberichten über Rezidive unter RTX [13, 40, 42–45] besitzt dieser monoklonale AK eine hervorragende schubprophylaktische Wirkung [13, 30, 31]. Derzeit wird RTX bei „Krankheitsdurchbrüchen“ unter sonstiger immunsuppressiver Therapie und nach schweren Krankheitsschüben empfohlen [15]. Unklar bleibt das Nebenwirkungsprofil einer Langzeittherapie mit RTX. In einer rezenten Übersichtsarbeit wurden in Zusammenhang mit RTX 57 Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) erwähnt, die hauptsächlich bei Behandlung hämatookologischer Erkrankungen aufgetreten waren [46]. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes, eine Erkrankung, die *per se* schon mit einem erhöhten PML-Risiko verbunden ist, wurde bei 2 von 8000 mit RTX behandelten Patienten eine PML beobachtet [47]. Somit kann von einem PML-Erkrankungsrisiko von 1:4000 ausgegangen werden.

Verlässliche Daten zur RTX-Behandlung sind aus einer über 2 Jahre angelegten und kurz vor dem Abschluss stehenden prospektiven Phase-II-Studie an 20 NMO-Patienten zu erwarten [48].

Beta-Interferon

Unter Berücksichtigung der klinischen Ähnlichkeiten zur MS war es naheliegend, NMO-Patienten mit Betainterferon (INF- β) zu therapieren. Fallberichte und kleine Fallserien sprachen entweder für eine geringe [1] oder gegen eine therapeutische Wirkung von INF- β [13, 49]. Bei 2 von 16 mit INF- β behandelten japanischen NMO-Patienten sind nach Beginn der Behandlung sogar tumefaktive zerebrale Läsionen aufgetreten [50]. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von einer weiteren japanischen Arbeitsgruppe gemacht [51].

In einer prospektiv randomisierten, doppelblinden Therapie-studie aus Japan über die Wirkung von 250 µg versus 50 µg INF-β-1b s.c. an jedem 2. Tag bei schubförmig verlaufender MS wurde eine Reduktion der relativen Schubrate um 28,6 % ($p = 0,047$) in der mit 250 µg behandelten Gruppe festgestellt [32]. In einer Subgruppenanalyse wurden 40 Patienten mit einer „optikospinalen“ (OS) MS-Form, von der man annahm, dass es sich um NMO-Patienten gehandelt hätte, mit 148 Patienten einer „klassischen“ MS-Verlaufsform verglichen. Diese Subgruppenanalyse zeigte ein ähnliches Resultat wie die Analyse aller eingeschlossenen Patienten. Allerdings konnte bei der kleineren Fallzahl der Subgruppenanalyse keine statistische Signifikanz erreicht werden (Reduktion OS 250 µg vs. OS 50 µg: 39 %; $p = n. s.$). Bei der Interpretation dieser Daten ist auch zu berücksichtigen, dass die Zuordnung zur OS-Form nur klinisch und ohne Berücksichtigung von NMO-Diagnosekriterien und ohne MRT-Befunde erfolgt ist. Es ist daher anzunehmen, dass in die OS-Kohorte auch Patienten eingeschlossen wurden, die bei genauerer Diagnostik nicht dem NMO-Spektrum zugeordnet worden wären.

In 2 anderen, allerdings retrospektiven, japanischen Untersuchungen an 18 bzw. 35 NMO-Patienten wurden die NMO-Diagnosekriterien nach Wingerchuk [6] berücksichtigt. In diesen Studien zeigte INF-β keine Wirkung auf die Schubrate von NMO-Patienten im Vergleich zu Patienten mit MS [34, 35]. In einer französischen retrospektiven Untersuchung wurden 7 Patienten mit einer INF-β-Behandlung mit 19 Patienten verglichen, die unterschiedliche immunsuppressive Therapien (12 CYC, 4 MITOX, 3 AZA) erhalten hatten. Patienten mit immunsuppressiven Therapien hatten signifikant weniger Krankheitsschübe als Patienten mit einer INF-β-Behandlung ($p < 0,006$). Die Wahrscheinlichkeit, einen neuen Krankheitsschub zu erleiden, war für Patienten mit immunsuppressiver Therapie signifikant niedriger ($p = 0,0007$) [33]. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit der im Vordergrund stehenden humoralen Immunpathogenese der NMO. Eine Therapie der NMO mit INF-β ist somit nicht zu empfehlen.

Sonstige Therapien

Eine Reihe anderer immunmodulatorischer oder -suppressiver Behandlungsversuche, über die nur Fallberichte vorliegen, soll der Vollständigkeit halber noch erwähnt werden. Die Anzahl der Publikationen ist allerdings zu gering, um daraus Therapieentscheidungen ableiten zu können.

Unter Berücksichtigung der pathogenetischen Rolle der Aqp-4-AK war es nahe liegend, PLEX nicht nur bei steroidrefraktären Krankheitsschüben, sondern in ausgewählten Fällen auch zur Schubprophylaxe bei Versagen anderer Therapien einzusetzen. Über 2 Patienten mit erfolgreicher intermittierender PLEX wurde berichtet [52]. Allerdings ist mit einem raschen Wiederanstieg der Aqp-4-AK als Rebound-Phänomen und mit einem damit verbundenen erhöhten Schubrisiko nach PLEX zu rechnen, sodass eine zusätzliche immunsuppressive Therapie sinnvoll erscheint [51]. Die Kombination intermittierender PLEX mit monatlich verabreichtem ivIG zeigte bei einem Patienten eine Reduktion der Schubrate [13]. Obwohl ivIG zur Behandlung der NMO wiederholt angewendet wurde und unter dieser Behandlung auch Krankheitsdurchbrüche aufgetreten sind [27, 30, 31], liegen ledig-

lich 2 ausführlichere Fallberichte mit insgesamt 3 Patienten vor. Bei allen 3 Patienten ist es unter ivIG zu einem schubfreien Intervall bis zu einer Dauer von 4 bzw. 5,5 Jahren gekommen [53, 54]. Für Glatirameracetat (GLAT) findet sich eine ähnliche Situation [27, 30, 31], es liegen lediglich 2 Fallberichte vor [55, 56]. In beiden Fällen, einer wurde allerdings konkomitierend über ein Jahr monatlich mit hochdosiertem MP behandelt, konnten aktive Krankheitsverläufe zum Stillstand gebracht und eine schubfreie Periode über 3 bzw. 7 Jahre aufrecht erhalten werden. Diese positive Erfahrung konnten wir nicht nachvollziehen [13].

Auch Berichte über immunablative Therapien liegen als Kasuistiken vor. Ein Fallbericht beschreibt eine erfolgreiche immunablative CTX-Behandlung nach erfolglosen Therapieversuchen mit PR, Hochdosis-MP, ivIG, MM, Tacrolimus und RTX [43], ein weiterer (in Abstractform) eine Immunablation mit autologer Stammzelltransplantation [57]. Allerdings trat bereits 3 Monate nach der Stammzelltransplantation ein neuerlicher Krankheitsschub auf [58].

■ Zusammenfassung

Zur Therapie der NMO existieren nur wenige publizierte Daten. Diese basieren auf geringen Fallzahlen, häufig auf retrospektiven Beobachtungen oder auf Einzelfallberichten. Letztlich liegen für diagnostisch gesicherte NMO-Patienten nur Daten der Evidenzklasse III entsprechend der Klassifizierung der „American Academy of Neurology“ vor [59]. Daraus lassen sich lediglich Empfehlungen der Kategorie C ableiten. Die Therapieempfehlungen, wie sie sich aus diesen klinischen Studien mit niedriger Evidenz ableiten lassen, stehen aber durchwegs in Einklang mit dem Wissen, das wir über die Pathogenese der NMO bereits besitzen.

So erfolgt die Therapie des akuten Krankheitsschubs nach einem generellen Konsens mit hochdosiertem i.v. MP. Tritt keine therapeutische Wirkung ein, folgt eine Serie von PLEX-Behandlungen. In Übereinstimmung mit den Hinweisen, dass Antikörper und Komplement eine wichtige Rolle in der Pathogenese der NMO spielen und unter Berücksichtigung der bisherigen klinischen Daten zur Langzeittherapie der NMO ist der Schluss naheliegend, für die schubprophylaktische Langzeitbehandlung in erster Linie immunsuppressive Medikamente und nicht INF-β zu verwenden. Auch diese Überlegungen entsprechen den Resultaten bisheriger klinischer Erfahrung.

Die langjährige Erfahrung mit AZA/PR in der Behandlung der NMO, aber auch in der Therapie anderer Autoimmunerkrankheiten, die nachgewiesene schubprophylaktische Wirkung dieser Therapie und ihr seit Jahrzehnten bekanntes Nebenwirkungsprofil machen AZA/PR zur Therapie der ersten Wahl bei NMO und bei Erkrankungen aus dem NMO-Spektrum. Bei Unverträglichkeit von AZA erscheint ein Therapiewechsel auf MM sinnvoll. Bei Krankheitsdurchbrüchen unter einer immunsuppressiven Therapie oder in Situationen, in denen ein neuerlicher Krankheitsschub bei bereits bestehenden deutlichen Defekten zu katastrophalen Folgen führen würde (z. B. Amaurose auf einem Auge, das zweite Auge schwachsichtig: Bei einer neuerlichen ON am zweiten Auge

droht eine komplette Blindheit), ist ein Therapiewechsel auf RTX zu diskutieren. Die Behandlung mit RTX ist nach den bisherigen Daten erfolgversprechend. Allerdings bleibt das Langzeitrisko von RTX ungewiss.

Auch ist das Wissen über den Spontanverlauf der Erkrankung begrenzt, da bisher überwiegend schwere Krankheitsverläufe mit dem Vollbild der NMO diagnostiziert wurden. Durch den seit einigen Jahren zur Verfügung stehenden serologischen Nachweis von NMO-IgG bzw. von Aqp-4-AK besteht nun die Möglichkeit, die Erkrankung bereits nach dem ersten Krankheitsschub sicher zu diagnostizieren. Ob NMO-IgG oder Aqp-4-AK-Titerbestimmungen auch zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs eingesetzt werden können, werden künftige Untersuchungen zeigen. Möglicherweise lässt sich durch die regelmäßige Bestimmung der Aqp-4-AK auch die Therapiedauer bestimmen. Derzeit gibt es keine Richtlinien, ob und wann eine Langzeittherapie beendet werden kann. Eine Klärung dieser und anderer Fragen zur Therapie ist nur über größere klinische Studien möglich. Da die NMO und die NMO-Spektrum-Erkrankungen selten sind (derzeit sind etwa 50 Patienten mit serodiagnostisch nachgewiesener NMO für eine noch nicht abgeschlossene, österreichische, epidemiologische Untersuchung rekrutiert worden [60]), wäre es für künftige Studien wichtig, möglichst viele NMO-Patienten zu erfassen. Zu diesem Zweck stehen für die Arbeitsgruppe NMO als Ansprechpartner Prof. Thomas Berger und Prof. Markus Reindl, beide Univ.-Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Innsbruck, Prof. Maria Storch, Univ.-Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz und Dr. Fahmy Aboul-Enein, Neurologische Abteilung des SMZ-Ost Wien, zur Verfügung.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Medizinische Forschungsgemeinschaft Donaustadt (<http://www.mfg22.at>).

■ Relevanz für die Praxis

Da die Behinderung bei Neuromyelitis optica auf die Addition der einzelnen Defekte nach den jeweiligen Krankheitschüben und nicht auf einen chronisch progredienten Krankheitsverlauf zurückzuführen ist, kommt der frühen und konsequenten Therapie zur Verhinderung neuer Schübe besondere Bedeutung zu. Eine frühe Diagnosestellung ist durch den Nachweis von NMO-IgG oder Aqp-4-AK möglich geworden. Derzeit liegen nur wenige Daten zur Therapie der NMO vor, dennoch kann folgendes Vorgehen empfohlen werden:

- Therapie des akuten Krankheitsschubes: 1 g Methylprednisolon i.v. täglich durch 5 Tage. Bei fehlender oder mangelhafter Remission Plasmapherese.
- Schubvorbeugende Langzeittherapie: Prednisolon und Azathioprin. Bei Unverträglichkeit dieser Behandlung Mycophenolat-Mofetil. Bei Krankheitsdurchbrüchen unter immunsuppressiver Therapie oder bei drohendem schweren Funktionsverlust Rituximab.

Literatur:

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–14.
2. Aboul-Enein F, Kristoferitsch W. Neuromyelitis optica: Klinisches Syndrom, Sonderform der Multiplen Sklerose oder Krankheitsentität? *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7: 21–6.
3. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, Mancardi L, Gallo P, Filippi M, Zaffaroni M, Comi G; Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004; 251: 47–52.
4. Köller H, Neuen-Jacob E, Saleh A, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. A patient with a benign course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) over 12 years: MRI follow up and histological findings. *J Neurol* 2006; 253: 819–20.
5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–12.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 85–9.
7. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 566–9.
8. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pitcock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2197–200.
9. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–7.
10. Mitsu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224–34.
11. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1194–205.
12. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Mitsu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235–43.
13. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Künz B, Hauser A, Berger T, Lang WW, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131: 3072–80.
14. Bradl M, Mitsu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, Adzemovic M, Bauer J, Berger T, Fujihara K, Itoyama Y, Lassmann H. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Arch Neurol* 2009; 66: 630–43.
15. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 55–66.
16. Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, Hariya T, Omodaka K, Mitsu T, Takahashi T, Fujihara K, Nishida K. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1777–85.
17. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450–61.
18. Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Doherty DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–86.
19. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijidicks EFM. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2004; 73: 1331–3.
20. Schilling S, Linker R, König F, Koziolok M, Bähr M, Müller G, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Chan A, Gold R. Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiple-Sklerose-Schüben. *Nervenarzt* 2006; 77: 430–8.
21. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors for success. *Neurology* 2002; 58: 143–6.
22. Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 128–32.
23. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009; 15: 487–92.
24. Nozaki I, Hamaguchi T, Komai K, Yamada M. Fulminant Devic disease successfully treated by lymphocytapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1094–5.
25. Mandler RN, Waseem A, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1999; 51: 1219–20.
26. Watanabe S, Mitsu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective study. *Mult Scler* 2007; 13: 968–74.
27. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil. *Arch Neurol* 2009; 66: 1128–33.
28. Minagar A, Sheremata WA. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care* 2000; 2: 44–9.
29. Winock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, Bakshi R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006; 63: 957–63.
30. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 64: 1270–2.
31. Jacob A, Weinshenker BG, Vioch I, McLinsky N, Krupp L, Kox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BAC. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443–8.
32. Saïda T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z. Interferon beta 1b is effective in Japanese RRMS patients. A randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; 64: 621–30.
33. Papeix C, Vidal JS, De Seze J, Pierrat-Desilligny C, Tourbah A, Stankoff B, Lebrun C, Moreau T, Vermersch P, Fontaine B, Lyon-Caen

- O, Gout O. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 256–9.
34. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 672–6.
35. Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-β1b treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009; 62: 167–70.
36. Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E, Stosic M, Munschauer F, Zivadinov R, Ramanathan M. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2008; 14: 1061–7.
37. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CC. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001; 167: 4710–8.
38. Wallberg M, Green EA. Are B cells a potential target for therapeutic intervention in the classical T cell-mediated autoimmune disease type 1 diabetes? *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 130–8.
39. Stasi R. Rituximab in autoimmune hemolytic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol* 2010; 47: 170–9.
40. Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A, Gilli F, Sala A, Bottero R, Marnetto F, Doriguzzi Bozzo C, Bertolotto A. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 2007; 28: 209–11.
41. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insight into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 700–3.
42. Nakashima I, Takahashi T, Cree B, Suzuki C, Fujihara K, Itoyama Y, Bar-Or A. Anti-aquaporin 4 antibodies increase transiently after rituximab treatment in neuromyelitis optica with an association of B cell activity. *Neurology* 2010; 72 (Suppl 2): A168.
43. Mok CC, To CH, Mak A, Poon WL. Immunosuppressive cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol* 2008; 35: 172–4.
44. Nasir S, Kerr DA, Birnbaum J. Nineteen episodes of recurrent myelitis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 2009; 66: 1160–3.
45. Rileay C, Tullman M. Severe relapse despite B-cell depletion in neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 72 (Suppl 2): A171.
46. Carson KR, Facosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, Bennet CL. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the research an adverse drug events and reports (RADAR) project. *Lancet Oncol* 2009; 10: 816–24.
47. Kavanaugh A, Matteson A. Hotline: rituximab and progressive multifocal leucoencephalopathy. *American College of Rheumatology*, 2007. <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0107leuko.asp> [gesehen 14.09.2010].
48. Safety and tolerability of rituximab in neuromyelitis optica. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00501748?term=Safety+and+tolerability+of+rituximab+in+neuromyelitis+optica&rank=1> [gesehen 14.09.2010].
49. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; 252: 57–61.
50. Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikuchi S, Itoyama Y, Iwata M. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008; 255: 305–7.
51. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T. Treatment of neuromyelitis optica: Current debate. *Ther Advanc Neurol Disord* 2008; 17: 43–52.
52. Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 505–8.
53. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 2004; 32: 265–7.
54. Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 2007; 46: 1671–2.
55. Bergamaschi R, Uggetti C, Toniatti S, Egitto MG, Cosi V. A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol* 2003; 250: 359–61.
56. Gartzon K, Limmroth V, Putzki N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 2007; 14: 612–3.
57. Krasulova E, Pohlreich D, Vackova B, Trneny M, Vaneckova M, Seidl Z, Nytrova P, Mareckova H, Horakova D, Havrdova E. Case Report: High-dose immunoablation with autologous stem cells transplantation in neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 74 (Suppl 2): A172.
58. Havrdova E. Persönliche Mitteilung.
59. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuard WH, Van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 1992; 58: 169–78.
60. Mader S, Lutterotti A, Kuenz B, Schanda K, Di Pauli F, Aboul-Enein F, Khalil M, Rommer P, Storch MK, Jarius S, Kristoferitsch W, Berger T, Reindl M, for the Austrian NMO Study Group. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS ONE* 2010; 5: e10455.

Weiterführende Literatur:

Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier RA, Polman CH, Sorensen PS, Hemmer B. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019–32.

Univ.-Doz. Dr. med. Wolfgang Kristoferitsch

1977–1982 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie an der Neurologischen Universitätsklinik Wien, 1982–1983 Oberarzt an der Neurologischen Universitätsklinik, 1983–1991 Oberarzt an der Neurologischen Abteilung des Wilhelminenspitals, seit 1992 Vorstand der Neurologischen Abteilung am SMZ-Ost Donauespital. 1989 Habilitation.

Schwerpunkte: Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems, Multiple Sklerose und andere Autoimmunerkrankungen des Nervensystems, Liquordiagnostik.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)