

Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen (NMOSD):

Wissenswertes in Kürze

Wichtige Abkürzungen

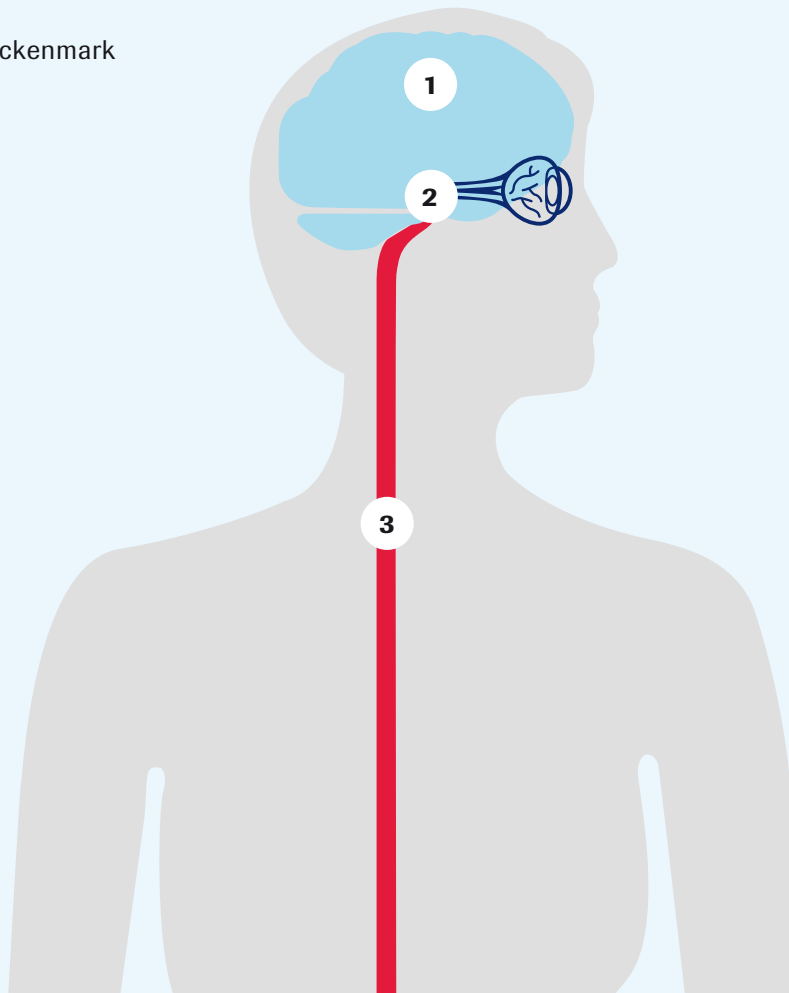
AION:	Anteriore ischämische Opticusneuropathie
APS:	Area-postrema-Syndrom
AQP4:	Aquaporin-4
Ak:	Antikörper
CRION:	Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy
GC:	Glukokortikoide
IL-6:	Interleukin 6
IPND:	International Panel for NMO Diagnosis
KKNMS:	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
LETM:	Longitudinale extensive transverse Myelitis
LHON:	Leber'sche hereditäre Opticusneuropathie
MRT:	Magnetresonanztomographie
MOG:	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRZ:	Masern, Röteln, Zoster
MS:	Multiple Sklerose
NMO:	Neuromyelitis optica
NMOSD:	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders; Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OKB:	Oligoklonale Banden
ON:	Opticusneuritis
RZA:	Riesenzellarteriitis
SSc:	Systemische Sklerose
SLE:	Systemischer Lupus erythematoses

Inhalt

NMOSD: Was ist das?	4
Was sind die klinischen Symptome bei Erstmanifestation?	6
Diagnose: Welche Untersuchungen sind wichtig?	8
Wichtige Differenzialdiagnosen	10
Wie wird therapiert?	12
Weitere Informationen rund um die NMOSD	15

NMOSD: Die am häufigsten betroffenen Regionen

- 1 Gehirn
- 2 Sehnerv
- 3 Rückenmark



NMOSD: Was ist das?

- Oberbegriff für eine Gruppe seltener autoimmunbedingter, **entzündlicher Erkrankungen des ZNS**, betrifft am häufigsten das Rückenmark und die Sehnerven.¹⁻⁵
- Prävalenz: **1 bis 3 Fälle pro 100.000 Einwohner**.¹
- Das Alter bei Erstmanifestation einer NMOSD liegt in Deutschland im Median bei **39 Jahren**.⁶ (Ca. 20 % der seropositiven Patienten sind 18 Jahre alt oder jünger bzw. 65 Jahre alt oder älter.⁷)
- Wesentlich **häufiger bei Frauen** (AQP4-AK-seropositive Formen Verhältnis 6-9 : 1).^{5,6,8}
- Pathogenese: In den meisten Fällen (bei ca. 75% der Patienten) Bildung von **IgG-Autoantikörpern (Ak)** gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (**AQP4**).⁹ **Wesentliche Pathomechanismen:** AQP4-Ak-vermittelte **Zerstörung von Astrozyten; Interleukin (IL) 6** und das **Komplementsystem** spielen wesentliche Rollen im **chronischen Entzündungsgeschehen**.^{2,3,10}
- **Verlauf schubförmig**, die zunehmende Behinderung resultiert fast ausschließlich aus den Schüben.²
- **Alarmsymptome:** Akut auftretende, ungewöhnlich schwere unilaterale oder bilaterale **Opticusneuritis** mit visuellen Defiziten bis zum Visusverlust; **akute, meist langstreckige Myelitis** mit motorischem oder sensiblem Querschnittssyndrom und **Entleerungsstörungen des Mastdarms und der Blase; Übelkeit, unstillbares Erbrechen/Schluckauf** über mehrere Tage (bei Hirnstammeteiligung/Area-postrema-Syndrom).^{2,3}
- **Therapie: Akute Schubtherapie** mit Glukokortikoiden und/oder Immunadsorption/Plasmapherese, **Langzeit-Immuntherapie** zur Schubprophylaxe.⁶

Was sind die klinischen Symptome bei Erstmanifestation?

Die NMOSD manifestiert sich bevorzugt am Nervus opticus, am Rückenmark und in der Area postrema; die Symptome können sehr vielfältig sein.^{2,3}

Zu den häufigsten Lokalisationen und entsprechenden Beschwerden gehören:

Akute, ungewöhnlich schwere Opticusneuritis^{2,3}

- Unilaterales oder bilaterales Auftreten, bilaterale Opticusneuritis hochverdächtig für NMOSD² (in ca. 20 % der Fälle bei Erstmanifestation¹¹)
- Visuelle Defizite bis hin zur Erblindung

Akute Myelitis^{2,3}

- Motorisches oder sensibles Querschnittssyndrom
- Entleerungsstörung von Harnblase und Mastdarm

Area-postrema-Syndrom^{2,3}

- Übelkeit
- Unstillbares Erbrechen und/oder Schluckauf über mehrere Tage

Klinische Hauptkriterien der NMOSD*¹



Opticusneuritis
32,5 %¹²



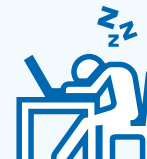
Akute Myelitis
39,7 %^{1#2}



Akutes Hirnstamm-syndrom
5,6 %¹²



Area-postrema-Syndrom
10,6 %¹²



Symptomatische Narkolepsie oder akutes diencephales Syndrom
4,1 %^{1^2}



Symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischen Hirnläsionen
3,8 %¹²

*Nach Kriterien des International Panel for NMO Diagnosis (IPND); † Studie mit retrospektiver Auswertung von 292 chinesischen Patienten mit AQP4-Ak-seropositiver NMO/NMOSD auf Basis der Diagnosekriterien zur NMO von 2006 und zur NMOSD von 2015; ^ Mit NMOSD-typischen MRT-Läsionen im Diencephalon; # Transverse Myelitis

1. Spektrum der klinischen NMOSD-Symptomatik (nach 1. Wingerchuk DM et al. Neurology 2015; 85: 177–189 und 2. Long Y et al. Front Neurol 2017; 28; 8: 62)

Diagnose: Welche Untersuchungen sind wichtig?

Die Diagnose einer NMOSD basiert hauptsächlich auf der klinischen Präsentation, den Befunden der Magnetresonanztomographie (MRT), Liquorbefunden und dem AQP4-Ak-Nachweis.^{2,3,12}

Die Diagnosestellung erfolgt nach den 2015 revidierten Kriterien des International Panel for NMO Diagnosis (IPND), die in eine seropositive (AQP4-Ak-seropositiv) und eine seronegative NMOSD (AQP4-Ak-seronegativ) unterscheiden.¹²

Magnetresonanztomographie* (MRT)^{2,3}

Rückenmark

- Langstreckige T2-hyperintense Signalanhebungen über ≥ 3 vertebrale Segmente (Longitudinale Extensive Transverse Myelitis; {LETM}), nach

Gadolinium-Applikation kann sich eine Schrankenstörung zeigen.

- Charakteristisch: „Bright spotty lesions“ (zentral im Myelon gelegene T2 liquorisointense Läsionen).

Akute Opticusneuritis

- Signalsteigerung in fettunterdrückten T2-Sequenzen sowie KM-Anreicherung innerhalb des Sehnervs in T1-gewichteten Sequenzen.
- Häufig langstreckige Affektion des entsprechenden Sehnerven mit Ausdehnung bis ins Chiasma opticum.

Testung auf AQP4-Ak im Serum⁶

- Technik der Wahl: Zellbasierte Testverfahren, bei denen Patientenserum mit AQP4-exprimierenden Zellen inkubiert wird, anschließend Auswertung mittels Durchflusszytometrie oder Mikroskopie.
- Bei AQP4-Ak-seronegativen Patienten mit Verdacht auf NMOSD: Testung zunächst wiederholen und falls erneut negativ, Testung auf Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak).

Liquoruntersuchung zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zur Multiplen Sklerose (MS)^{2,6,13}

- Bei NMOSD typischerweise lymphogranulozytäre Pleozytose mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten.
- Oligoklonalen Banden (OKBs) bei NMOSD nur in 15–30 % der Fälle, z. T. auch nur transient, vorhanden; MRZ-Reaktion* nur selten positiv; bei MS in ca. 95 % der Fälle OKB vorhanden, MRZ-Reaktion in ca. 78 % der Fälle positiv.

*MRZ-Reaktion: Intrathekale Synthese/Nachweis von mindestens 2 erregerspezifischen IgG-Antworten gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus

*Hier ist nur eine Auswahl der MRT Kriterien dargestellt

Wichtige Differenzialdiagnosen

Die wichtigste Differenzialdiagnose der NMOSD ist die Multiple Sklerose (MS).^{2,3,14}

Eine sichere Unterscheidung beider Entitäten ist aufgrund der unterschiedlichen Behandlungen essenziell, da einige MS-Therapeutika unwirksam sind oder die NMOSD-Symptome sogar verschlechtern können.^{6,15}

Vergleich einiger Charakteristika von NMOSD & Multipler Sklerose^{13,14,16}

Kriterien	NMOSD	Multiple Sklerose
Labor	AQP4-Ak	Kein spezifischer Biomarker
Liquor	Zellzahl auch >50/µl, häufig mit granulozyt. (auch eosinoph.) u./od. monozytärem Anteil, OKB bis ca. 30 %, MRZ-Reaktion ~ 5 %	Zellzahl in der Regel bis 50/µl lymphomonozytär, oligoklonale Banden (OKB) in ~95 %, MRZ-Reaktion in ~78 %
MRT	spinal: typ. ≥ 3 Segmente, zentrale Läsionen, oft mit Schwellungen, bisweilen Höhlenbildung kranial: oft normal od. diencephale Läsionen/Läsionen in der Area postrema od. unspezifische Läsionen, ~10 % MS-typisch ¹⁹	spinal: kurzstreckige lateral oder exzentrisch gelegene Läsionen kranial: Läsionen periventrikulär, juxta-/kortikal, infratentoriell
ON	uni- od. bilateral, meist hochgradige Visusminderung, MRT: langstreckige N. opticus-Läsion bis ins Chiasma	unilateral typisch, MRT: kurzstreckige Ausdehnung, keine Chiasmabeteiligung

Differenzialdiagnosen zur Myelitis^{2,3,14}

- Autoimmunerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis mit ZNS-Manifestation (v.a. systemischer Lupus erythematodes {SLE}, Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose {SSc}, Vaskulitiden)
- Neurosarkoidose
- Infektiöse Ursachen
- Metabolische Ursachen (z. B. Vitamin-B12-Hypovitaminose)
- Spinale Tumoren (Ependymome, Gliome)
- Paraneoplastische Ursachen

Differenzialdiagnosen zur Opticusneuritis (ON)^{2,3,14}

- Anteriore ischämische Opticusneuropathie (AION)
- Arteriitische Opticusneuropathie bei Riesenzellerteriitis (RZA)
- Paraneoplastische Ursachen
- Erregerbedingte Ursachen
- Hereditäre Opticusneuropathie (Leber'sche hereditäre Opticusneuropathie {LHON})
- Bei rezidivierender, nach Ende der Steroidtherapie rasch wiederaufflammender ON:
 - MOG-Ak-assozierte Erkrankungen
 - Chronisch inflammatorische Opticusneuritis (CRION)

Wie wird therapiert?

Rasche und intensive Therapie akuter Schübe^{2,3,6,11,17,18}

- Hochdosierte intravenöse Glukokortikoid-Gabe (Methylprednisolon i. v. über 3–5 Tage) unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe.
- Aufgrund der Schwere der Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko sollte eine orale Ausschleichphase mit Steroiden insbesondere bei gleichzeitiger Einleitung einer Immuntherapie bis zu deren Wirkungseintritt erfolgen.
- Bei ausbleibender Besserung: Erneuter Zyklus mit Methylprednisolon über weitere 5 Tage, jedoch möglichst zeitnahe alternative Schubtherapie mit anti-körpereliminierenden Aphereseverfahren (Plasmapherese, Immunadsorption) empfohlen (je nach früherem Ansprechen gegebenenfalls auch primär).

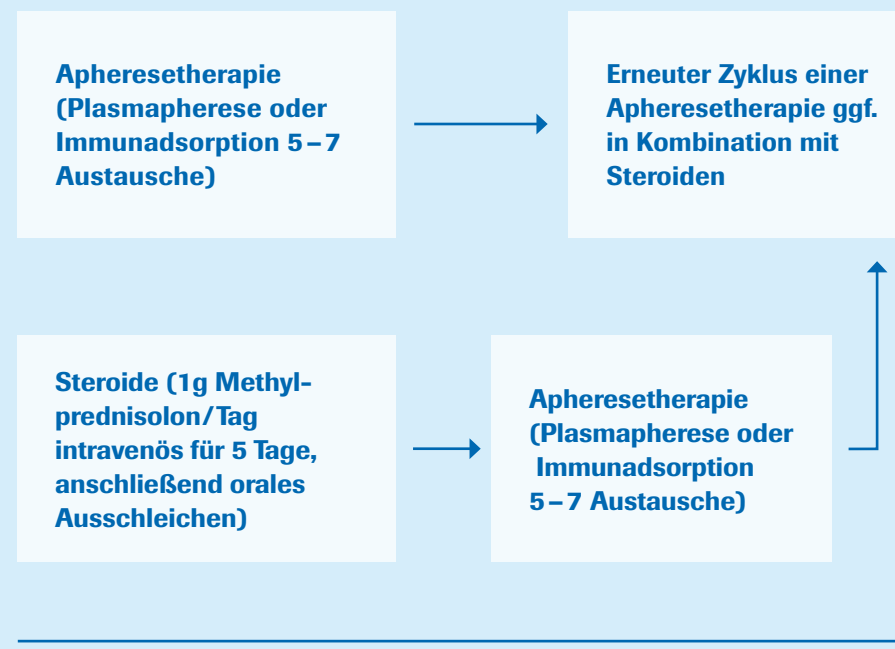
Schubprophylaxe durch Langzeit-Immuntherapie^{2,3,6,11,17,18}

- Jeder entzündliche Schub kann das Ausmaß der Behinderung verschlechtern, daher ist eine frühzeitige effektive immuntherapeutische Schubprophylaxe bereits nach dem ersten Schubereignis erforderlich.
- Immunsuppressiva und B-Zell-depletierende Therapien in Off-label-Anwendung.
- Derzeit gibt es eine zugelassene Therapie zur Behandlung der NMOSD in Deutschland (Eculizumab), für zwei weitere Wirkstoffe (Inebilizumab und Satralizumab) läuft zur Zeit das Zulassungsverfahren (Stand Januar 2021).
- Für ausführliche Informationen zur Behandlung der NMOSD sei an dieser Stelle auf das Qualitätshandbuch MS/NMOSD des KKNMS verwiesen.⁶

Verbesserung der Residualsymptome¹⁸

(Schmerz, Spastik, Blasenstörungen, sensible Ataxie) durch symptomatische Therapie und rehabilitative Maßnahmen entsprechend den Prinzipien der Multiplen Sklerose (MS).

Therapie akuter Schübe⁶



Bei weiter bestehenden funktionellen Defiziten Fortführung der Therapie so rasch wie möglich.

2. Flowchart Schubtherapie (mod. nach Kompetenznetz Multiple Sklerose: Qualitätshandbuch MS/NMOSD. Ausgabe Januar 2020)

Literatur

- 1 Ganesh A. Practice Current – How do you treat neuromyelitis optica? *Neurol Clin Pract.* 2017; 7: 170-178
- 2 Pfeuffer S et al. NMO-Spektrum-Erkrankungen. *Akt Neurol* 2017; 44: 180-193
- 3 Pache F et al. Neuromyelitis Optica. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017; 85: 100-114
- 4 Weinshenker B, Wingerchuck DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663-679
- 5 Jarius S et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 14
- 6 Kompetenznetz Multiple Sklerose: Qualitätshandbuch MS/NMOSD. Ausgabe Januar 2020
- 7 Quek AM et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity *Arch Neurol.* 2012; 69(8): 1039-1043
- 8 Mealy MA, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis *ArchNeurol.* 2012; 69: 1176-1180
- 9 Lennon VA et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-2112
- 10 Uzawa A et al. Role of interleukin-6 in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013; 4: 167-172
- 11 Kleiter I et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses *Ann Neurol.* 2016; 79(2): 206-216
- 12 Wingerchuk DM et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-189
- 13 Jarius S, et al.: The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 2017; 264: 453-466.
- 14 Trebst C et al. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica-Studiengruppe. *Nervenarzt* 2010
- 15 Kleiter et al. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 70-83
- 16 Wingerchuk DM et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-815
- 17 Kleiter I et al. Apheresis Therapies for NMOSD Attacks: A Retrospective Study of 207 Therapeutic Interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e504
- 18 Trebst C Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen *Arzneimitteltherapie* 2018; 36: 237-246
- 19 Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120:2059-2069.

Bildnachweise

Titelbild: Ed Reschke/gettyimages.de

1. nach 1. Wingerchuk DM et al. *Neurology* 2015; 85: 177-189 und 2. Long Y et al. *Front Neurol* 2017; 28; 8: 62
2. mod. nach Kompetenznetz Multiple Sklerose: Qualitätshandbuch MS/NMOSD. Ausgabe Januar 2020

Weitere Informationen rund um die NMOSD finden Sie hier:

Neuromyelitis optica Studiengruppe

www.nemos-net.de

Qualitätshandbuch MS/NMOSD des KKNMS

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

www.dgn.org

Guthy-Jackson Charitable Foundation

www.guthyjacksonfoundation.org

Wissenschaftliche Beratung

PD Dr. med. Antonios Bayas

Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum Augsburg

PD Dr. med. Joachim Havla

Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München

PD Dr. med. Markus Krumbholz

Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Christoph Mayer

Neurologische Gemeinschaftspraxis im Bienenkorbhaus, Frankfurt/M.

Dr. med. Stefan Pfennigsdorf

Niedergelassener Augenarzt, Polch

PD Dr. med. Marius Ringelstein

1. Klinik für Neurologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;
2. Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN), LVR-Klinikum Düsseldorf

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Deutschland

© 2021

www.roche.de