

Aus der Klinik für Neurologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven Meuth

Tocilizumab in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
(NMOSD) und der anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierten
Erkrankung (MOGAD)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gero Lindenblatt

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Marius Ringelstein

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

Widmung

Meinen Eltern, die mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht haben, und meiner Schwester, die mich immer unterstützt haben.

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ringelstein M, Ayzenberg I, **Lindenblatt G**, Fischer K, Gahlen A, Novi G, et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* Januar 2022;9(1):e1100. (1)

Video-Zusammenfassung (*Online Video Summary*) (2)

I. Zusammenfassung (Deutsch)

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) und die anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung (*myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*, MOGAD) sind seltene, meist chronisch verlaufende, antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen des menschlichen zentralen Nervensystems. Die medikamentöse Langzeit-Therapie zielt primär auf die Vermeidung von Krankheitsschüben. Für die Aquaporin-4 (AQP4)-IgG-positive NMOSD existieren mehrere immunsuppressive Therapiekonzepte wie die B-Zell-Depletion, die Blockierung der Komplementkaskade und die Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blockade. Die hier vorgelegte bis dato größte Real-World-Studie belegt die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit des IL-6-Rezeptor (IL-6R)-Antikörpers Tocilizumab (TCZ) mit Behandlungsdauern bis zu 9 Jahren, nicht nur bei AQP4-IgG-positiver NMOSD, sondern auch in der bislang größten Kohorte bei MOGAD, für die bislang keine zugelassene Therapie verfügbar ist. Als Endpunkte zeigten sich deutliche Reduktionen der jährlichen Schubrate und der zerebralen und insbesondere spinalen MRT-Läsionen. Bei MOGAD-Patienten zeigte sich unter TCZ eine Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR, *annualized relapse rate*) von 2,07 auf 0,13 ($p < 0,01$), bei AQP4-positiven NMOSD-Patienten respektive von 1,69 auf 0,39 ($p < 0,001$). Schmerz und Visus blieben unter der Therapie stabil. Die Sicherheitsdaten zeigten keine relevanten, z. B. Neutropenie-bedingten Infektionen oder Tumoren. Diese Studie liefert Klasse-III-Evidenz dafür, dass TCZ die Wahrscheinlichkeit von Schüben sowohl bei Patienten mit NMOSD als auch mit MOGAD bei guter Verträglichkeit verringert. Die IL-6R-Blockade stellt somit eine verheißungsvolle, zukünftige Therapieoption der MOGAD dar und wird derzeit bereits in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie untersucht (Meteoroid-Studie).

II. Zusammenfassung (Englisch)

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) are rare, usually chronic antibody-mediated autoimmune diseases of the human central nervous system. The primary goal of pharmacological maintenance therapy is to prevent disease relapses. For aquaporin-4 (AQP4)-IgG-positive NMOSD, several immunosuppressive treatments are available, including B-cell depleting agents, inhibitors of the complement cascade, and interleukin-6 (IL-6) receptor blockade. This to date largest retrospective real-world study demonstrates the long-term efficacy and safety of the IL-6 receptor (IL-6R) antibody tocilizumab (TCZ) for up to 9 years, not only in AQP4-IgG-positive NMOSD, but also in MOGAD. For MOGAD, no approved therapies are available so far. Endpoints included significant reductions in annual relapse rate and MRI lesions, particularly of the spinal cord. In MOGAD patients, treatment with TCZ reduced the annualized relapse rate (ARR) from 2.07 to 0.13 ($p < 0.01$), and in AQP4-positive NMOSD patients from 1.69 to 0.39 ($p < 0.001$) respectively. Pain and visual acuity remained stable under therapy. Safety data showed no relevant, e. g. neutropenia-related infections or malignancies. This study provides Class III evidence that TCZ reduces the likelihood of relapses in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD, but also in MOGAD. Considering these findings, the IL-6R blockade represents a promising therapeutic option for MOGAD and is currently investigated in the prospective, multi-center, randomized, placebo-controlled Meteoroid trial.

III. Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>	ADEM	akute disseminierte Enzephalomyelitis
ADCC	<i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>	APC	Antigen-präsentierende Zelle
APRIL	<i>A Proliferation-Inducing-Ligand</i>	AQP4-IgG	anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G
ARR	<i>annualized relapse rate</i>	ASC	<i>antibody secreting cells</i>
AZA	Azathioprin	AZ	Allgemeinzustand
BAFF	<i>B-cell activating factor</i>	BBB	<i>blood-brain barrier</i>
C1q, C5a, C5b	Komplement 1q, 5a bzw. 5b	CADASIL	<i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>
CBA	<i>cell based assay</i>	CD	<i>cluster of differentiation</i>
CLIPPERS	<i>chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids</i>	CNS	<i>central nervous system</i>
CSF	<i>Liquor cerebrospinalis</i>	CV2/CRMP5	<i>collapsin response mediator-proteine</i>
CXCL	<i>C-X-C motif chemokine ligand</i>	EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>

Fc-Rezeptor	Rezeptor des konstanten Anteils eines Antikörpers	fCBA	<i>fixed cell based assay</i>
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>	FNH	fokale noduläre Hyperplasie
FSME	Frühsommer-Meningo-enzephalitis	GAD	Glutamat-Decarboxylase
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>	Gd	Gadolinium
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>	gp130	Glykoprotein 130
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>	HDS	Hochdosis-Steroide
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus	HWI	Harnwegsinfekt
IA	Immunadsorption	ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
IgG, IgM, IgA	Immunglobulin G, M bzw. A	IgLON5	<i>immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5</i>
IL-2R	Interleukin-2-Rezeptor	IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor	IL1ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antikörper
IPND	<i>International Panel for NMO Diagnosis</i>	IQR	<i>interquartile range</i>
IVIG	intravenöses Immunglobulin	IVMP	intravenöses Methylprednisolon
ICBA	<i>live cell based assay</i>	LDL	<i>low-density lipoprotein</i>

LDS	Niedrigdosis-Steroide	LETM	<i>longitudinally extensive transverse myelitis</i>
LONART	<i>late-onset neutropenia after rituximab therapy</i>	MAC	<i>membrane attack complex</i>
MCP-1	<i>monocyte chemotactic protein-1</i>	MD	Median
mIL-6R	membranständiger IL-6-Rezeptor	MIP-1a	<i>macrophage inflammatory protein-1 alpha</i>
MMF	Mycophenolat mofetil	MOGAD	<i>MOG-IgG antibody-associated disease</i>
MOG-EM	MOG-IgG Enzephalomyelitis	MOG-IgG	anti-Myelin- Oligodendrozyten- Glykoprotein- Immunglobulin G
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>	MRT	Magnetresonanztomographie
MRZ	Masern-Röteln-Zoster	MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat	MW	Mittelwert
NK	Natürliche Killerzellen	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMO	Neuromyelitis optica	NMOSD	<i>Neuromyelitis optica spectrum disorder</i>
NOMADMUS	<i>biobanque française de neuro-optico-myélite aiguë de Devic et des syndromes neurologiques apparentés</i>	ON	<i>optic neuritis</i>
PLEX	<i>plasma exchange</i>	RTX	Rituximab

SCS	<i>spinal cord sarcoidosis</i>	SD	<i>standard deviation</i>
SI	<i>Système international d'unités</i>	sIL-6R	löslicher IL-6-Rezeptor
SLE	Systemischer Lupus erythematodes	T1	T1-Relaxationszeit
T2	T2-Relaxationszeit	TCR	T-Zell-Rezeptor
TCZ	Tocilizumab	TGF-beta	<i>transforming growth factor beta</i>
Th	T-Helfer Zelle	TM	Transverse Myelitis
Treg	regulatorische T-Zelle	UTI	<i>urinary tract infection</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	ZNS	Zentrales Nervensystem

IV. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	NMO und NMOSD	2
1.2.1	MRT-Charakteristika.....	4
1.2.2	Pathophysiologie	6
1.2.3	Diagnosekriterien der NMOSD	9
1.2.4	Differentialdiagnosen	10
1.2.5	Red flags	13
1.3	MOGAD	15
1.3.1	MRT-Charakteristika.....	17
1.3.2	Pathophysiologie	18
1.3.3	Diagnosekriterien der MOGAD	19
1.3.4	Red flags	20
1.4	Interleukin-6	20
1.5	Tocilizumab.....	21
1.6	NEMOS.....	22
1.7	Therapien der NMOSD	22
1.7.1	Akuttherapie	22
1.7.2	Schubpräventive Langzeit-Immuntherapeutika.....	23
1.8	Therapien der MOGAD	26
1.8.1	Akuttherapie	26
1.8.2	Schubpräventive Langzeit-Immuntherapeutika.....	27
1.9	Zukünftige Therapie der NMOSD und MOGAD	28
1.10	Ziele der Arbeit	29
2	Material und Methoden	30
2.1	Demographische Daten der Kohorte.....	30

2.2	Ethikvotum	36
2.3	Statistische Auswertung.....	37
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Umstellung auf Tocilizumab.....	39
3.2	Tocilizumab verringert die ARR	39
3.3	Behinderung (EDSS)	43
3.4	Visus	46
3.5	Schübe unter der TCZ-Behandlung	46
3.6	Beendigung der TCZ-Therapie	48
3.7	Schmerzen.....	49
3.8	Antikörpertiter	50
3.9	Magnetresonanztomographie	50
3.10	Sicherheitsdaten	56
3.10.1	Infusionsbedingte Reaktionen und potentielle Nebenwirkungen	56
3.11	Laborveränderungen.....	57
4	Diskussion	59
4.1	Einschränkungen unserer Studie.....	62
4.2	Schlussfolgerungen	63
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	65
6	Anhang	76

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts waren Fallbeschreibungen von Patienten und Patientinnen mit den Symptomen einer Neuromyelitis optica (NMO) in der englischen, deutschen und französischen Literatur erschienen; so berichtete Abercrombie 1829 von einem Fall mit starkem Erbrechen, wiederholter Erblindung und spinalem Schmerz (3). Um 1840 wurden von den bekannten Ärzten Chelius und Himly Fälle einer Myelitis mit nachfolgender Amaurosis beobachtet; von Hocken sah einen kausalen Zusammenhang der Amaurosis als Folge einer spinalen Myelitis (4). Auch weitere deutsche Neurologen und Psychiater beschrieben Fälle von Sehnervenentzündungen mit gleichzeitigen entzündlichen Veränderungen des Hirnstamms, so dass der Begriff der *Neuroencephalitis optica* verwendet wurde (3). Unter den damaligen Ophthalmologen hatte sich die Bezeichnung der „Spinalen Amaurose“ etabliert (4). Viele der Patienten waren aufgrund der Rückenmarksentzündungen immobilisiert und entwickelten Druckgeschwüre (Dekubitus) mit nachfolgender Sepsis; diese oder eine respiratorische Insuffizienz führten nicht selten zum Tod der Patienten und dem Anschein einer monophasischen Erkrankung (4). Unter den sich entwickelten Therapieformen mit anfänglichen Aderlässen und Anwendung von Blutegeln konnten teilweise rückläufige Symptome beobachtet werden. Das Syndrom aus wiederholten Sehnerventzündungen und Rückenmarksläsionen wurde als *neuro-myélite optique aiguë* von Eugène Devic 1894 ausführlich beschrieben (3). Wenig später schlug erstmals Acchioté, welcher einen Fall einer Patientin mit beidseitiger Sehnerventzündung, Paraparese der Beine und Blasenstörung dokumentiert hatte, den Begriff der „Devic-Krankheit“ vor (3). Ein serologischer Ursprung als pathophysiologisches Korrelat wurde erstmals 1896 von Katz als eine im Blut zirkulierende Noxe vermutet (4).

1.2 NMO und NMOSD

Die Neuromyelitis optica bzw. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) ist eine schubartig verlaufende, autoimmun bedingte chronisch-entzündliche Erkrankung des menschlichen zentralen Nervensystems (ZNS) (5,6). Typische Symptome sind Sehstörungen im Rahmen einer Optikusneuritis (*optic neuritis*, ON), Lähmungen und Taubheit der Extremitäten oder auch Halbseitensymptome in Rahmen einer zervikothorakalen akuten longitudinal ausgedehnten Myelitis (*longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM). Darüber hinaus können starke Schmerzen und Depressionen auftreten. Im Gegensatz zu Patienten mit den klassischen klinischen und bildmorphologischen Charakteristika einer ON oder LETM konnten in den letzten 20 Jahren auch Patienten mit teils neuen klinischen Manifestationen und entsprechenden MRT-Läsionen identifiziert werden. Dies führte zur neuen Nomenklatur der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung. Als entscheidender pathophysiologischer Faktor finden sich bei ca. 80 % der Patienten mit der Diagnose NMO oder NMOSD im Serum sog. pathogene IgG1-Antikörper gegen den zellmembranständigen Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4), welcher in den Zellen des ZNS die häufigste Wasserkanalform ist (7–9). Nach lange erschwelter Abgrenzbarkeit der Erkrankung insbesondere gegenüber der Multiplen Sklerose (MS) konnten durch die Entdeckung des NMO-Antikörpers, als ein gegen AQP4 gerichteter IgG-Antikörper, im Jahr 2004/2005 die Krankheiten nun auch serologisch klarer differenziert werden (8). Auch histopathologisch konnten unterschiedliche Immunglobulin- und Komplementablagerungsmuster bei Patienten mit Multipler Sklerose und mit NMOSD gefunden werden – entlang der Myelinscheiden bzw. perivaskulär mit relevantem eosinophilem Anteil –, was die eigenständigen Krankheitsentitäten unterstreicht (10). Besonders zahlreich ist das AQP4-Kanalprotein in den fußförmigen Fortsätzen der Astrozyten exponiert; hier kommt es zur Bindung der Autoantikörper an AQP4 und zu einer Entzündungsreaktion mit nachfolgendem Untergang von Astrozyten und sekundär auch Oligodendrozyten und Neuronen (11,12). Da histopathologisch keine primäre Schädigung der Neuronen oder Oligodendrozyten nachweisbar ist (10), handelt es sich im Gegensatz zur Multiplen Sklerose hier primär um eine Astrozytopathie. In den restlichen ca.

20 % der Patienten mit einem klinischen NMO/NMOSD-Phänotyp können die AQP4-Antikörper mit den etablierten Methoden im Serum nicht nachgewiesen werden (13).

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der zuletzt 2015 aktualisierten Diagnosekriterien der NMOSD des *International Panel for NMO Diagnosis* (IPND) unter Berücksichtigung des positiven oder negativen Nachweises des AQP4-Antikörpers im Serum (14,15). Bei NMOSD-Patienten wurden neben den charakteristischen langstreckigen Myelitiden und Optikusneuritiden auch Läsionen im Zwischenhirn und periaquäduktalen Grau sowie in supratentoriellen Hirnbereichen gefunden; als ein mögliches dienzephales Syndrom ist eine Narkolepsie zu nennen; unstillbarer Singultus und Erbrechen entstehen durch einen entzündlichen Befall der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels (16), wobei dieses Syndrom bei AQP4-IgG-negativen Patienten deutlich seltener als bei AQP4-IgG-positiven Patienten vorkommt (6).

Demographisch überwiegt bei AQP4-Positivität der Anteil von Frauen deutlich den von Männern im Verhältnis 9 – 10:1, wohingegen bei Antikörper-negativen Patienten das Verhältnis weiblich zu männlich bei 3:1 liegt. Das mittlere Erstmanifestationsalter beträgt 39 Jahre gegenüber 29 Jahren bei MS (17). Einige nicht-kaukasische Populationen zeigen deutlich höhere Prävalenzen der NMOSD als hierzulande, z. B. die afroamerikanische Bevölkerung Nordamerikas oder ostasiatische Ethnien (6,18). Genetische Risiken für die Entwicklung einer AQP4-IgG-positiven NMOSD wurden für einige HLA- (*human leukocyte antigen*) Typen wie z.B. HLA-DRB1*03 in Europa beschrieben (19).

Die Krankheitsaktivität hat in über 80 % der gesamten Fälle einen schubartigen Verlauf (17), wobei dies für fast alle AQP4-IgG-positiven Patienten gilt, wohingegen bei AQP4-IgG-negativen Patienten auch monophasische Verläufe beobachtet werden (6). Die genaue Einordnung kann durch schubfreie Intervalle von mehreren Jahren zu Beginn der Erkrankung erschwert werden (6). Aufgrund der im Gegensatz zur MS meist inkompletten Remission der Schübe und relevanter bleibender Behinderung steht die Verhinderung neuer Schubereignisse im Fokus der medikamentösen Therapie.

1.2.1 MRT-Charakteristika

Zu den typischen MRT-Läsionen der NMOSD gehören ein- oder beidseitige Entzündungen des posterioren Anteils des Nervus opticus mit oft deutlicher Kontrastmittelaufnahme (siehe Abb. 1) sowie eine meist zervikothorakal lokalisierte langstreckige Myelitis über mind. 3 Segmente mit meist randständiger Kontrastmittelaufnahme und T1-hypointensem Zentrum (siehe Abb. 2).



Abb. 1: **Opticusneuritis bei NMOSD.**

(A) Kontrastmittel-aufnehmende Läsion im posterioren Anteil des Nervus opticus rechts. (B) starke Kontrastmittelaufnahme bilateraler posteriorer Opticusneuritiden mit Chiasma-Beteiligung. Mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet aus (20).

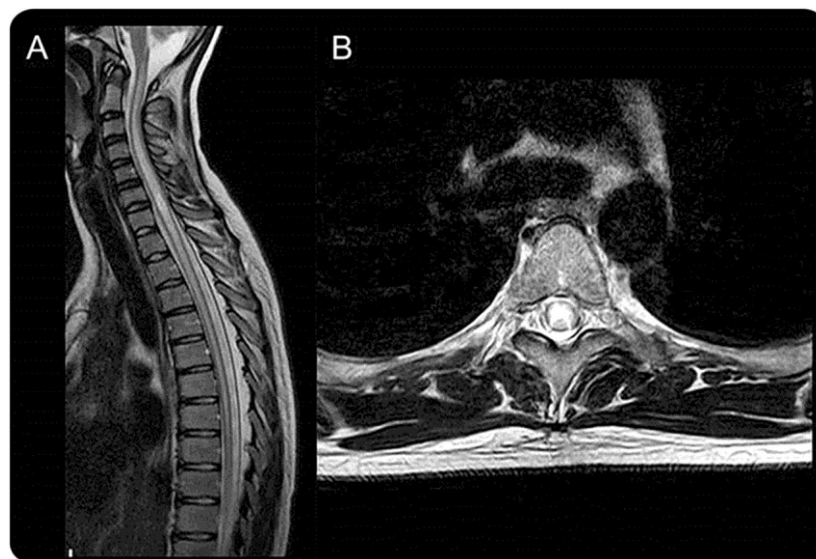


Abb. 2: **Longitudinal ausgedehnte Myelitis bei NMOSD.**

(A) Longitudinal ausgedehnte Rückenmarksläsion mit Beteiligung des thorakalen Marks. (B) Ausschließliche Beteiligung der grauen Substanz („H-förmiges Zeichen“). Mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet aus (20).

Unter den zerebralen Lokalisationsmustern seien als weitere Beispiele entzündliche Läsionen im Dienzephalon um den 3. Ventrikel, im Bereich der Area postrema am 4. Ventrikel, große tumefaktive hemisphärielle Läsionen, wolkenartige Läsionen und auch kortikale Läsionen genannt (siehe Abb. 3).

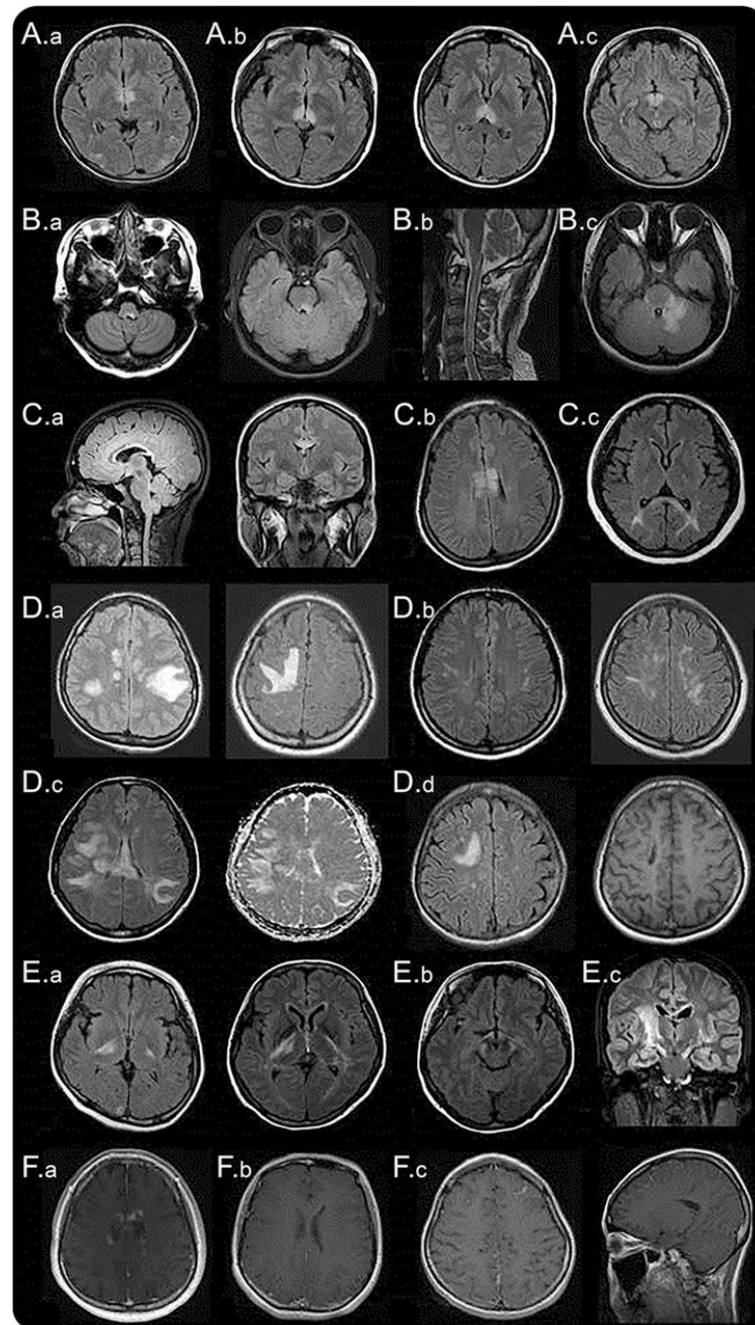


Abb. 3: **Zerebrale MRT-Läsionen von Patienten mit NMOSD.**

Dienzephalische Läsionen, die (A.a) den dritten Ventrikel und den Aquaeductus cerebri umgeben, (A.b) inklusive Thalamus, Hypothalamus und (A.c) der vorderen Grenze des Mittelhirns. (B.a) Dorsale Hirnstammläsion angrenzend an den vierten Ventrikel, (B.b) lineare Medulla-Läsion, die

mit einer zervikalen Rückenmarksläsion zusammenhängt, (B.c) ödematöse und ausgedehnte dorsale Hirnstammläsion mit Beteiligung des Kleinhirnstiels. (C.a) Kallosale Läsion unmittelbar neben dem Seitenventrikel entlang des Ependyms, (C.b) „marmoriertes Muster“ der Kallosalläsion, (C.c) „Bogenbrückenmuster“ der Kallosalläsion. (D.a) Tumefaktive Läsionen der weißen Substanz, (D.b) lange spindelförmige oder radiär verlaufende Läsion entlang der Faserbahnen, (D.c) ausgedehnte und konfluierende hemispärische Läsionen mit erhöhter Diffusivität in ADC-Karten als Hinweis auf vasogene Ödeme, (D.d) hemisphärische Läsionen in der chronischen Phase mit zystenähnlichen kavitären Veränderungen. (E.a) Läsionen des kortikospinalen Trakts mit Beteiligung des hinteren Schenkels der Capsula interna und (E.b) des Hirnschenkels im Mittelhirn, (E.c) longitudinal ausgedehnte Läsion entlang des Pyramidenbahnsystems, (F.a) Wolkenartige Kontrastmittelanreicherung, (F.b) lineare Anreicherung der ependymalen Oberfläche der Seitenventrikel, (F.c) meningeale Anreicherung. Mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet aus (20).

1.2.2 Pathophysiologie

In Abb. 4 sind die wesentlichen pathophysiologischen Prozesse sowie Zielstrukturen der aktuellen krankheitsmodifizierenden medikamentösen Therapien illustriert: B-Zellen differenzieren sich in der Peripherie in Interaktion mit Th17-Zellen (T-Helfer-Zellen) zu bestimmten Plasmablasten und Plasmazellen, die unter bislang noch nicht verstandenen Bedingungen den pathogenen AQP4-Antikörper bilden. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des proinflammatorischen Interleukin-6 (IL-6), wodurch u. a. die Blut-Hirn-Schranke geschädigt wird und der AQP4-Antikörper in das ZNS eindringen und an die Astrozyten-Endfüßchen binden kann. Das dadurch aktivierte Komplementsystem führt über den Membranangriffskomplex zu einem Astrozytenuntergang, so dass die NMOSD als primäre Astrozytopathie zu klassifizieren ist. Sekundär kommt es zudem durch das Einwandern von weiteren Entzündungszellen (Neutrophile, Monozyten und Eosinophile) in das ZNS sowie die Aktivierung eines proinflammatorischen Milieus im ZNS selbst zu einer Demyelinisierung und schließlich einem Neuronenuntergang mit konsekutiven neurologischen Defiziten. B-Zellen, IL-6 und Komplementfaktoren spielen somit eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der NMOSD und stellen die Zielstrukturen aktueller Therapien dar.

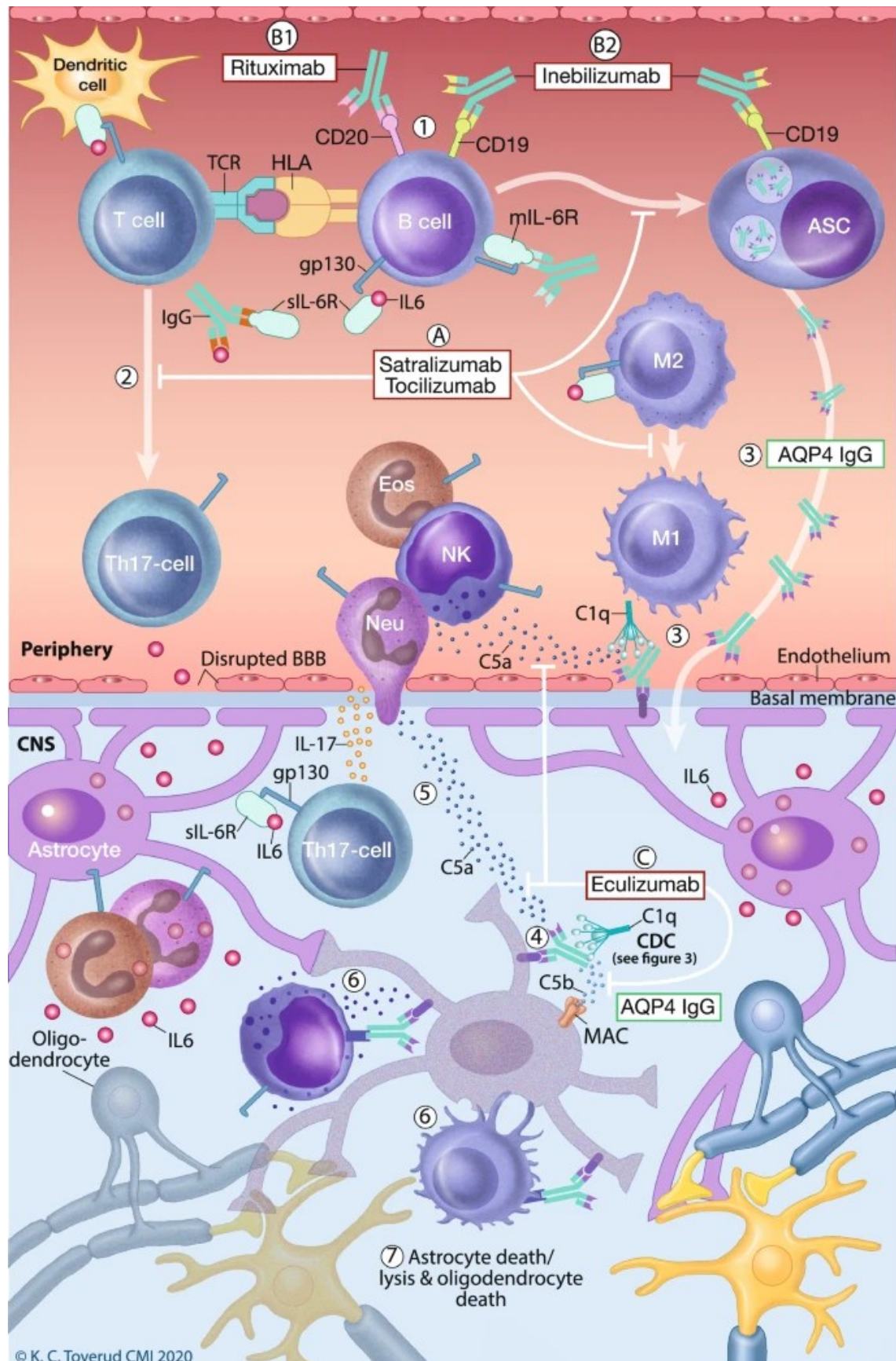


Abb. 4: **Pathogenese und Arzneimittelziele bei NMOSD.**

Aquaporin-4 (AQP4)-spezifische B-Zellen reifen und differenzieren in der Peripherie zu Gedächtniszellen oder AQP4-IgG-sezernierenden Zellen (1). T-Zellen können mit B-Zellen oder

dendritischen Zellen interagieren und differenzieren nach Stimuli, einschließlich IL-6, zu proinflammatorischen Th17-Zellen, die die Blut-Hirn-Schranke (BBB) zu überwinden scheinen; dies wird vermutet, da gegen AQP4-gerichtete sog. peptide 61-80-spezifische Th17-Zellen bei NMOSD-Patienten erhöht sind und erhöhte Interleukin-17 Konzentrationen im Serum und Liquor von NMOSD Patienten nachgewiesen wurden (21,22)(2). Entzündliche Bedingungen ermöglichen es sowohl Antikörpern als auch Komplementfaktoren, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und an AQP4 auf den Astrozyten-Endfüßchen zu binden (3). Dies aktiviert das Komplementsystem durch C1q-Bindung, was zur Bildung von C5a und C5b führt. C5b ist Teil des Membranangriffskomplexes (*membrane attack complex*, MAC) (4). C5a rekrutiert proinflammatorische Leukozyten, einschließlich Eosinophilen (Eos), Neutrophilen (Neu), natürlichen Killerzellen (NK) und Makrophagen (M) (5), die durch Fc-Rezeptor-Aktivierung zur antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität oder entzündlichen Degranulation fähig sind (6). Die durch diese Mechanismen angegriffenen Astrozyten werden zerstört, und Oligodendrozyten und Neuronen verlieren ihre unterstützenden Funktionen (7). Die IL-6-Rezeptor-Blocker Satralizumab und Tocilizumab (A) unterdrücken die Differenzierung von AQP4-IgG-Antikörper-sezernierenden Zellen (*antibody secreting cells*, ASC) sowie die Bildung von proinflammatorischen Th17-T-Zellen und M1-Makrophagen zugunsten von regulatorischen T-Zellen und M2-Makrophagen. Rituximab (B1) zerstört Zellen, die CD20 exprimieren (hauptsächlich naive und Gedächtnis-B-Zellen, aber auch einige T-Zellen), während Inebilizumab (B2) einen größeren Anteil des B-Zell-Repertoires mit CD19-exprimierenden Zellen, einschließlich einiger antikörpersezernierender Zellen, reduziert. Sowohl Rituximab als auch Inebilizumab depletieren antigenpräsentierende Gedächtnis-B-Zellen. Eculizumab (C) und auch Ravulizumab (hier nicht gesondert dargestellt) blockieren die Komplementkaskade durch Bindung an den Komplement-Faktor 5 (C5), wodurch die Bildung des MAC durch C5b und die Rekrutierung pro-inflammatorischer Zellen durch C5a gestoppt wird. Weitere Abkürzungen: TCR: T-Zell-Rezeptor, HLA: human-leucocyte-antigen, gp130: Glykoprotein130, CD: cluster of differentiation, CNS: zentrales Nervensystem.

Unveränderter Abdruck aus (23) mit Genehmigung von © Kari C. Toverud, Trygve Holmøy, Rune Alexander Høglund, Zsolt Illes, Kjell-Morten Myhr & Øivind Torkildsen, CC BY 4.0, via Wikimedia Commons (24).

1.2.3 Diagnosekriterien der NMOSD

NMOSD Diagnose-Kriterien: (übersetzt und modifiziert aus (15))

NMOSD mit positivem AQP4-IgG-Status:

1. mindestens 1 klinisches Kerncharakteristikum (s. u.)
2. positiver Test auf AQP4-IgG mit der bestmöglichen Methode (starke Empfehlung zum zellbasierten Assay (CBA, *cell based assay*))
3. Ausschluss alternativer Diagnosen

NMOSD ohne AQP4-IgG oder NMOSD mit unbekanntem AQP4-IgG Status:

1. mindestens 2 Kerncharakteristika im Rahmen einer oder mehrerer klinischer Attacken und Erfüllen aller folgender Anforderungen:
 - a. mindestens 1 Kerncharakteristikum muss eine Opticusneuritis, eine akute Myelitis mit LETM oder ein Area postrema-Syndrom sein
 - b. Räumliche Dissemination (2 oder mehr unterschiedliche Kerncharakteristika)
 - c. Erfüllen der zusätzlichen MRT-Kriterien (s. u.), sofern anwendbar
2. Negative Testung auf AQP4-IgG mit der besten vorhandenen Detektions-Methode, oder keine Testung verfügbar
3. Ausschluss alternativer Diagnosen

Klinische Kerncharakteristika

1. Optikusneuritis
2. Akute Myelitis
3. Area postrema-Syndrom: Episode mit nicht anders erklärtem Singultus oder Übelkeit mit Erbrechen
4. Akutes Hirnstammsyndrom
5. Symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephalas Syndrom mit NMOSD-typischen dienzephalen MRT-Läsionen
6. Symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischen Hirnläsionen

Zusätzliche MRT-Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG und NMOSD mit unbekanntem AQP4-IgG Status

1. Akute Optikusneuritis: erfordert (a) normales zerebrales MRT oder unspezifische *white matter lesions*, oder (b) eine Optikusläsion mit T2-Hyperintensität oder T1-gewichteter Gadolinium-Aufnahme über mind. die halbe N. opticus Länge oder Mitbeteiligung des Chiasma opticum
2. Akute Myelitis: erfordert assoziierte intramedulläre MRT-Läsionen über mind. 3 benachbarte Segmente oder eine fokale Myelonatrophie über mind. 3 benachbarte Segmente bei anamnestisch abgelaufener Myelitis
3. Area postrema-Syndrom: erfordert assoziierte Läsionen der dorsalen Medulla oblongata bzw. der Area postrema
4. Akutes Hirnstammsyndrom: erfordert assoziierte periependymale Hirnstammläsionen

1.2.4 Differentialdiagnosen

Da die aktuellen Diagnosekriterien auch den Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen fordern, sollen diese an dieser Stelle kurz genannt werden:

Multiple Sklerose

Die NMOSD galt über Jahrzehnte als eine Variante der Multiplen Sklerose (MS), weshalb die MS auch heute noch die wichtigste Differentialdiagnose der NMOSD darstellt. Wie bei der NMOSD besteht eine weibliche Dominanz, die für die MS aber weniger ausgeprägt ist (2-3:1 vs. 8-9:1). Sehnerventzündungen und Myelitiden sind ebenfalls häufige klinische Manifestationen der MS, bilden sich hier aber meist deutlich besser ohne schwere Sehbehinderung oder frühe Rollstuhlabhängigkeit zurück (25,26). Die typischen MRT-Läsionen sind im Nervus opticus und im Myelon kurzstreckig, zerebral zeigen sich charakteristische periventrikuläre und juxtakortikale Läsionen und sog. „Dawson-Finger“; nicht selten findet man stumme MRT-Läsionen. Liquorchemisch sind

positive oligoklonale Banden zu erwarten (26). Der klinische Verlauf kann ohne eindeutige Schubereignisse voranschreiten. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit ungeklärter schubartiger transverser Myelitis und den meisten Patienten mit einer sog. optikospinalen Multiplen Sklerose (MS) konnte schließlich eine NMO diagnostiziert werden (5).

MOGAD

In bis zu 40 % der AQP4-IgG-negativen NMOSD-Patienten waren kürzlich Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) detektierbar (27), so dass mittlerweile mit der NMOSD und der anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierten Erkrankung (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD) von zwei eigenen Krankheitsentitäten neben der MS ausgegangen wird. Im Gegensatz zur NMOSD kommen hier pädiatrische Fälle nicht selten i. F. einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) vor, zudem ist das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen (26). Motorische Symptome bilden sich im Vergleich zur MS oft besser zurück, durch Opticusneuritiden können wie bei der NMOSD starke Sehbehinderungen resultieren. MR-morphologisch werden anders als bei der NMOSD andere typische Regionen wie der mittlere Kleinhirnstiel und der Conus medullaris betroffen, zudem zeigen sich nicht selten wolkige unscharf begrenzte MRT-Läsionen (26).

Neurosarkoidose

Die Abgrenzung von langstreckigen Myelitiden bei der Neurosarkoidose gelingt zugunsten der NMOSD u. a. über die deutlichere Betonung des weiblichen Geschlechts, vorangegangene oder simultane Opticusneuritiden, unstillbares Erbrechen oder Schluckauf, rascheres Erreichen der maximalen Behinderung und das Vorhandensein anderer systemischer Autoimmunerkrankungen; im Gegenzug sprechen eine ausgeprägtere Liquorpleozytose und der Nachweis einer mediastinalen Lymphadenopathie für eine spinale Neurosarkoidose (SCS), exklusiv auch erhöhte ACE (*angiotensin converting enzyme*) -Werte (28,29). MR-

morphologisch zeigen sich bei der NMOSD ringförmige Kontrastmittelaufnahmen, hingegen ein subpiales Enhancement über mind. 2 Segmente und über mind. 2 Monate bei der SCS (28,29). Typisch und hilfreich bei der Abgrenzung zu anderen Myelitiden ist das sog. *trident-sign* („Dreizack-Zeichen“), welches einer Anreicherung im Bereich des Zentralkanals und subpial entspricht und an das Symbol erinnert (30).

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Im Rahmen einer anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) -Rezeptor-Enzephalitis kann es zu Opticusneuritiden kommen. Zudem werden mehrere Fälle von NMOSD-Patienten beschrieben, welche atypische Symptome wie psychiatrische Auffälligkeiten entwickelten und bei welchen sowohl der anti-AQP4- als auch der anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper positiv war i.S. eines *overlap*-Syndroms (31).

Nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen

Unter den weiteren Differentialdiagnosen finden sich: (übersetzt und modifiziert aus (18))

Behçet-Krankheit, rheumatische Erkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, Overlap-Syndrome, systemische Vaskulitis, primäre ZNS-Vaskulitis), Anti-GFAP-assoziierte Enzephalomyelitis, paraneoplastische neurologische Syndrome** (z. B. Anti-CV2/CRMP5, Anti-GAD65, Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Amphiphysin und bei Patienten mit diencephalischem Syndrom Anti-Ma2/Ta-IgG, Anti-IgLON5-Enzephalitis), para-/postinfektiöse Myelitis, para-/postvakzinale Myelitis, IgG4-assoziierte Erkrankung, Susac-Syndrom, CLIPPERS.

Als Infektiöse Erkrankungen sind zu nennen: Virale Myelitis (z. B. Varizella-Zoster-Virus, Enteroviren, Herpes-Simplex-Virus, Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, West-Nil-Virus, HIV, HTLV-1/2, FSME-Virus, Poliovirus), Neurotuberkulose, Neurosyphilis, Neuroborreliose, Bartonella henselae, andere seltene Infektionen.

Vaskuläre Ursachen sind Gefäßerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie: Rückenmarksinfarkt, spinale durale arteriovenöse Fistel, anteriore/posteriore ischämische (einschließlich nicht-arteriitische) Optikusneuropathie, Sinusthrombose (bilaterales Papillenödem), CADASIL.

Auch neoplastische Erkrankungen (bezieht sich auf komplexe autoimmune Störungen) können die Differentialdiagnose erschweren:

ZNS-Lymphom, intramedulläre Tumoren (z. B. Ependymom und Astrozytom, Hämangioblastom, selten andere).

Genetische und metabolische Erkrankungen:

Vitamin-B12-, Folsäure-, Vitamin-E-, Kupfer- oder Biotinidasemangel, Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, Leukodystrophien (einschließlich Alexander-Krankheit)

Idiopathische intrakranielle Hypertension (bilaterales Papillenödem), traumatische Rückenmarks-, Hirn-, Hirnstamm- oder Sehnervschädigung, kompressive Myelopathie.

1.2.5 Red flags

Als sog. *red flags* (rote Flaggen) werden klinische und laborchemische Merkmale bezeichnet, die äußerst ungewöhnlich für die NMOSD Diagnose sind und andere Ursachen vermuten lassen: (übersetzt und modifiziert aus (15))

- Progredienter klinischer Gesamtverlauf (neurologische Verschlechterung ohne Bezug zu Schüben; erwäge MS)
- Zeit bis zum Höhepunkt eines Schubs < 4 Stunden (erwäge Ischämie/Infarkt) oder kontinuierliche Verschlechterung für > 4 Wochen ab Beginn des Schubs (erwäge Sarkoidose oder Neoplasie)
- Partielle Transverse Myelitis (TM), insbesondere wenn sie nicht mit einer LETM-MRT-Läsion verbunden ist (erwäge MS)

- AQP4-IgG-Positivität nur im Liquor, nicht im Serum (kann in sehr seltenen Fällen ein echter positiver Befund sein; z. B. wenn Serumanalyse durch starkes Hintergrundsignal gestört ist oder kurz nach einer Plasmaaustauschtherapie (*plasma exchange*, PLEX); stets erneute Testung von Serum und Liquor in einem alternativen Assay erwägen)
- AQP4-IgM- und/oder AQP4-IgA-Positivität, aber AQP4-IgG-Negativität (klinische Bedeutung unbekannt; nicht ausreichend für die Diagnose einer seropositiven NMOSD)
- "Doppelte Positivität" für AQP4-IgG und MOG-IgG (extrem selten/unwahrscheinlich; Wiederholung beider Tests in allen Fällen empfohlen)
- Nachweis von Liquor-spezifischen oligoklonalen Banden (vorhanden bei $\leq 20\%$ der NMOSD-Fälle vs. $> 90\%$ bei MS [geringer in asiatischen und anderen Populationen])
- Vorhandensein einer bi- oder trispezifischen MRZ (Masern-Röteln-Zoster) - Reaktion (vorhanden bei etwa 67% der MS-Patienten, praktisch nicht vorhanden bei NMOSD)

Bildgebende MRT-Befunde

- Hirnbildgebung (T2-gewichtetes MRT) suggestiv für MS (MS-typisch): Läsionen mit Orientierung senkrecht zur lateralen Ventrikeloberfläche (Dawson-Finger), oder Läsionen angrenzend an den lateralen Ventrikel im unteren Temporallappen, oder juxtakortikale Läsionen, die subkortikale U-Fasern betreffen, oder kortikale Läsionen
- Rückenmarkscharakteristika, die mehr für MS als NMOSD sprechen: Läsionen < 3 vollständige Wirbelsegmente (sagittales T2), oder Läsionen, die überwiegend ($> 70\%$) im peripheren Rückenmark liegen (axiales T2), oder diffuse, unscharfe Signalveränderungen (T2, bei langjähriger oder progredienter MS)
- Läsionen mit persistierender (> 3 Monate) Kontrastmittelaufnahme (weder suggestiv für NMOSD noch für MS) oder persistierende Kontrastmittelaufnahme trotz Immuntherapie (erwäge Tumor/Lymphom oder Gefäßmalformation)

- Lineare perivaskuläre radiale Kontrastmittelaufnahme im Gehirn (erwäge GFAP-IgG-assoziierte Astrozytopathie und möglicherweise Neurosarkoidose, Vaskulitis, Lymphom)

Komorbiditäten

- Sarkoidose, etablierte oder verdächtige Befunde (z. B. mediastinale Lymphadenopathie, Fieber und Nachtschweiß, erhöhtes Serum-ACE oder erhöhter löslicher Interleukin-2 Rezeptor (IL-2R) - Spiegel, leptomeningeales Enhancement)
- Carcinom, etabliert oder mit verdächtigen klinischen, radiologischen oder laborchemischen Befunden; auch Lymphom oder paraneoplastische Erkrankung erwägen (z. B. CV2/CRMP5-assoziierte Optikusneuropathie und Myelopathie oder Anti-Ma-assoziiertes diencephalisches Syndrom)
- Chronische Infektion, etabliert oder mit verdächtigen Befunden (z. B. HIV, Syphilis, Tuberkulose).

1.3 MOGAD

Die anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung (*myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*, MOGAD) zählt wie auch die NMOSD zu den seltenen chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen des Menschen (26,27). Auf molekularbiologischer Ebene ist das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) auf der äußeren Lamelle der Myelinscheiden sowie auf den Zellkörpern der Oligodendrozyten im zentralen menschlichen Nervensystems lokalisiert und hat u. a. eine über das Komplementsystem laufende immunvermittelnde Funktion in entzündlichen Myelinläsionen (32,33); der Pathomechanismus von MOG-Antikörpern scheint in gleichen Teilen durch den Fc-gamma-Rezeptor (FcγR) vermittelt und über das Komplement 1q (C1q)-Fragment komplement-abhängig zu sein (34). Im Gegensatz zur NMOSD handelt es sich nicht primär um eine Astrozytopathie, sondern um eine demyelinisierende Autoimmunerkrankung.

Differentialdiagnostisch haben Patienten mit MOGAD und Patienten mit MS die pathophysiologische Demyelinisierung und Immunzellinfiltration gemeinsam; unterschiedlich sind jedoch die histopathologischen Befunde mit perivaskulär infiltrierten Makrophagen und einer CD4+ (*cluster of differentiation*)-T-Zell-Infiltration bei MOGAD und einer Infiltration von CD8+-T-Zellen bei MS (35). Die MS, die NMOSD und die MOGAD teilen gemeinsame Symptome wie Opticusneuritiden, längs ausgedehnte transverse Myelitiden oder Hirnstammsyndrome, diesen liegen jedoch magnetresonanz-morphologische, laborchemische, klinische und pathologische Unterschiede zugrunde (36–39). Im Gegensatz zur schubartig verlaufenden NMOSD kommen monophasische MOGAD Fälle vor; durch radiologische und serologische Befunde wird die Diagnosestellung erleichtert (40,41). Bzgl. der oft schwierigen Abgrenzung zur MS besteht eine große Bedeutung in der korrekten Diagnose, da sich sowohl die medikamentöse Langzeit-Therapie als auch die langfristige Prognose deutlich unterscheiden.

Die MOGAD scheint keine ethnische Häufung oder Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen aufzuweisen (42). Demographisch besteht ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis; die Inzidenz liegt bei ca. 1,6 – 3,4 pro 1 Millionen Menschen pro Jahr; die Prävalenz liegt bei ca. 20/1.000.000 (43,44). Klinisch manifestiert sich die MOGAD in den allermeisten Fällen durch eine Optikusneuritis (ca. 80 %), typisch sind dabei auch gleichzeitige bilaterale ON (bis zu 40 %). Häufig kommt es bereits als Erstmanifestation (bei ca. 30 %) zu longitudinal ausgedehnten transversen Myelitiden, im weiteren Krankheitsverlauf treten diese bei insgesamt 50 % der Patienten auf (41). Eine Besonderheit der MOGAD ist der häufigere Befall auch des Conus medullaris als bei NMOSD oder gar der MS (26). Seltener können auch kortikale Enzephalitiden samt epileptischer Anfälle, Kleinhirnläsionen oder auch Hirnnervenausfälle auftreten (26). Das für die AQP4-IgG-positive NMOSD relativ typische Area postrema-Syndrom mit Erbrechen und Singultus tritt bei MOGAD Patienten deutlich seltener auf (42,45).

Liquorchemisch findet sich bei MOGAD, abhängig von einer Schub- oder Remissionsphase, eine Pleozytose von oft über 50 Zellen/ μ l. Liquorspezifische oligoklonale Banden (Typ 2 oder 3) sind in über 90 % der MS-Patienten

nachweisbar, aber nur in 10 – 15 % der MOGAD Patienten detektierbar; die MS-typische MRZ-Reaktion ist bei MOGAD-Patienten nahezu nie detektierbar.

1.3.1 MRT-Charakteristika

Die typischen MOGAD-Läsionen sind in Abb. 5 dargestellt. Charakteristisch ist die Lokalisation der spinalen Läsionen im zentralen Grau des Myelons, so dass im spinalen MRT mit axialer T2-Wichtung in 30 – 50 % der Myelitiden ein hyperintenses sog. „H-Zeichen“ erkennbar ist (h) (46). Erstaunlicherweise zeigen die meisten spinalen Läsionen eine rasche und vollständige Rückbildung, vor allem bei Kindern (26). Die Opticusneuritiden bei der MOGAD zeigen im Gegensatz zur NMOSD oder MS meist eine typische randständige Kontrastmittel-Aufnahme der perineuralen Strukturen (a) (47). Zudem finden sich bei der MOGAD oft unscharf begrenzte zerebrale Läsionen, welche meist den Pons, die mittleren Kleinhirnschenkel, die Thalami, das Marklager und den Cortex befallen (j – o) (26). Die Optikusneuritiden dehnen sich bei der AQP4-IgG-positiven NMOSD und MOGAD häufig langstreckig, also über mind. 50% der Länge des Sehnervs aus (a, c); im Gegensatz dazu liegen typischerweise kürzere Läsionen bei der MS vor. Die Lokalisation liegt bei NMOSD vor allem im posterioren Teil des Sehnervs und bei MOGAD im anteriorem Teil (19). Eine Beteiligung des Chiasma opticum kommt meist bei NMOSD und quasi nicht bei MS-Patienten vor (48).

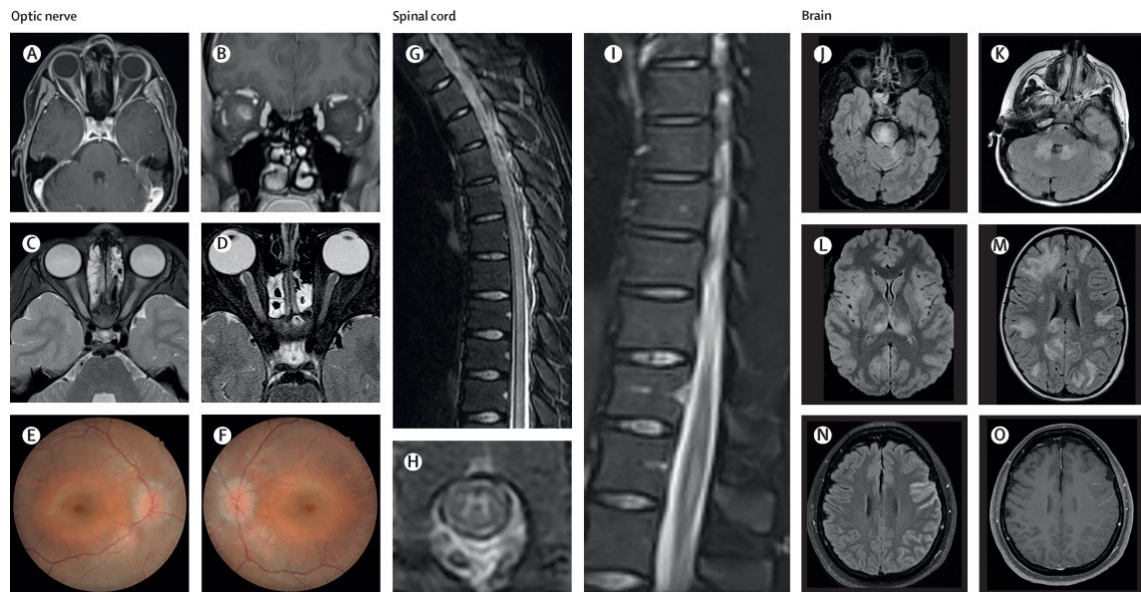


Abb. 5: **MRT-Charakteristika bei MOGAD.**

MRT-Aufnahmen, die die Merkmale zeigen, die entweder als häufig oder einzigartig für Patienten mit MOGAD hervorgehoben werden. (A) Perineurale Optikuscheidenanreicherung (mit diffuser Beteiligung des Orbitafettgewebes und Kontrastmittel-Anreicherung des Sehnervs). (B) Schwellung und Kontrastmittel-Anreicherung des rechten Sehnervs (koronare Ansicht). (C) Bilaterale, longitudinal ausgedehnte T2-Hyperintensität des Sehnervs. (D) Radiologisch sichtbare Schwellung der Papille. (E+F) Papillenödem des rechten Auges und linken Auges in der Funduskopie. (G) Longitudinal ausgedehnte T2-hyperintense Läsion im thorakalen Rückenmark. (H) Zentrale Rückenmarksbeteiligung mit H-Zeichen in der axialen Sequenz. (I) Konusläsion. (J) T2-hyperintense pontine Läsion. (K) Bilaterale T2-hyperintense Läsionen der mittleren Kleinhirnstiele. (L) Bilaterale T2-hyperintense Läsionen, die die Thalami betreffen. (M) Große, unscharf begrenzte T2-hyperintense Läsionen der supratentoriellen weißen Substanz. (N) Kortikale Hyperintensität in der *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) mit (O) assoziierter leptomeningealer Anreicherung. E, F wurden mit Genehmigung von Elsevier aus Ramanathan et al. (49) reproduziert.

Abkürzungen: MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung, *Optic nerve*: Nervus opticus, *Spinal cord*: Rückenmark, *Brain*: Gehirn.

Reprinted from *The Lancet Neurology*, Vol. 22, Issue 3, Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, u. a., *Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria*, Pages 268 - 282, Copyright (2023), with permission from Elsevier. (26)

1.3.2 Pathophysiologie

Nach der aktuell favorisierten Hypothese bilden sich aus MOG-spezifischen B-Zellen die Antikörper-sezernierenden Plasmazellen (siehe Abb. 6). Die MOG-Antikörper gelangen zusammen mit aktivierten CD4-positiven T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS. Unter dem Einfluss verschiedener Zytokine wie u. a. IL-6, *C-X-C Motif Chemokine Ligand* (CXCL12) und *B-cell activating factor*

(BAFF) kommt es zur Antikörper-Antigen-Bindung an den Nervenscheiden und zur Aktivierung von Mikroglia bzw. Makrophagen (50).

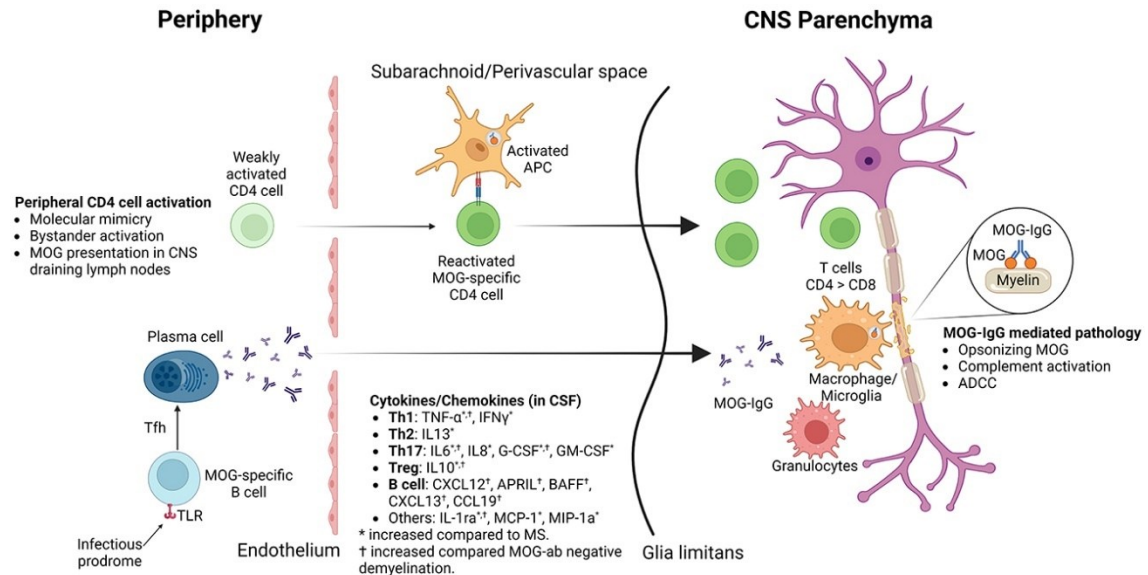


Abb. 6: **outside-in Modell bei MOGAD.**

Das vorherrschende Konzept für Autoimmunität bei MOGAD ist das Outside-in-Modell, bei dem Autoantikörper und aktivierte Immunzellen im peripheren Blut zum Zeitpunkt des Angriffs/-Rückfalls die Blut-Hirn-Schranke überwinden.

Abkürzungen: CD: cluster of differentiation, MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, CNS: zentrales Nervensystem, APC: Antigen-präsentierende Zelle, ADCC: *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, CSF: Liquor cerebrospinalis, Th: T-Helferzelle, Treg: regulatorische T-Zelle, CXCL: *C-X-C Motif Chemokine Ligand*, APRIL: *A Proliferation-Inducing-Ligand*, BAFF: *B-cell activating factor*, MCP-1: monocyte chemotactic protein-1, MIP-1a: macrophage inflammatory protein-1 alpha, IL1ra: Interleukin-1 Rezeptor-Antikörper.

Unveränderter Abdruck aus (50) mit Genehmigung von © 2023 Corbali and Chitnis, CC BY 4.0, via Wikimedia Commons (24).

1.3.3 Diagnosekriterien der MOGAD

Im Jahr 2023 wurden von einem internationalen Expertenpanel aktuelle Diagnosekriterien vorgeschlagen (26), welche die Diagnose MOGAD unter folgenden Kriterien erlaubt:

1. ein typisches klinisches demyelinisierendes Ereignis
2. Serologischer Nachweis von MOG-IgG mittels a) fixierten zellbasierten Tests (fCBA) mit einem Titer $\geq 1:100$ oder b) eindeutig positiven lebend-zellbasiertem Test (ICBA))

In allen anderen Fällen mit schwach positivem Test ($\geq 1:10$ und $< 1:100$ im fCBA, oder schwach positiv im ICBA), fehlender Titerangabe eines sicher positiven Tests oder alleinigem Nachweis von MOG-IgG im Liquor werden mindestens ein unterstützendes klinisches oder MRT-Kriterium, ein negativer AQP4-IgG Status und der Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen, einschliesslich der MS, gefordert, um die Diagnose stellen zu können.

1.3.4 Red flags

(übersetzt aus (26))

- fortschreitende neurologische Verschlechterung ohne das Vorliegen von Schüben
- rasche Verschlechterung der klinischen Defizite vom Beginn bis zum Maximum innerhalb von Minuten bis Stunden
- keine Besserung nach Behandlung eines akuten Schubs mit hochdosierten Kortikosteroiden
- MRT-Befunde von scharf begrenzten T2-hyperintensiven Läsionen in einem Muster, das die Dissemination-im-Raum-Kriterien für Multiple Sklerose erfüllt – insbesondere, wenn zusätzlich oligoklonale Banden im Liquor vorhanden sind sowie im Verlauf neue stumme T2-hyperintense Herde auftreten und die meisten früheren T2-hyperintensiven Läsionen bestehen bleiben
- Kontrastmittelanreicherung der Läsion, die 6 Monate oder länger anhält

1.4 Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) wird als pleiotropes Zytokin u. a. von T- und B-Zellen, Monozyten, Keratinozyten, Fibroblasten, Gliazellen, Neuronen und Endothelzellen gebildet (51,52). Es gehört zur Familie der Neuropoietine (neurotrophinartige Zytokine) und ist an Entzündungsprozessen, Neurogenese, antigen-

spezifischer Immunantwort und der Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie dem C-reaktiven Protein beteiligt (51,52). Darüber hinaus spielt es auch in der Hämatopoese und Onkogenese eine Rolle (53). IL-6 fördert zudem die Antikörper-Produktion in B-Zellen (54). Es fördert die Entwicklung proinflammatorischer T-Helfer Zellen (Th17) zusammen mit *tumor growth factor* (TGF) - beta und inhibiert die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (53). Die Th17-Zellen sind entscheidend an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und bakteriellen Entzündungsreaktionen beteiligt (53). Ebenfalls wird IL-6 eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krankheiten wie rheumatoider Arthritis, Riesenzell-Arteriitis und dem Systemischen Lupus Erythematoses zugeschrieben (55). Nach einer Gewebsverletzung können Neurone, Astrozyten, Mikroglia und Endothel-Zellen IL-6 sezernieren (52). Über den sog. *trans-signaling* Mechanismus kann der Komplex aus IL-6 und löslichem IL-6-Rezeptor mit Bindung an gp130 auch auf andere Zellen einwirken (54).

Laborchemische Untersuchungen konnten eine entscheidende Rolle von IL-6 in der NMOSD sowie der MOGAD nachweisen (56,57). Während der Krankheitsschübe, und seltener auch nach Remissionen, konnten deutlich erhöhte IL-6-Konzentrationen im Serum und Liquor nachgewiesen werden (7,58). Auch bei der NMOSD sorgt die IL-6-medierte Differenzierung proinflammatorischer Th17-Zellen (56,59) für eine fortlaufende Entzündung, hier fördert es das Überleben von Plasmablasten und deren Sekretion von AQP4-IgG (60). Eine wichtige Wirkung hat IL-6 auch auf die Blut-Hirn-Schranke (61), welche über eine IL-6-vermittelte gesteigerte Produktion von *vascular endothelial growth factor* (VEGF) durchlässiger für Entzündungszellen wird (54).

1.5 Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den IL-6 Rezeptor; es ist u. a. für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis unter dem Handelsnamen RoActemra in Europa bzw. Actemra außerhalb der EU zugelassen. (62). In der Therapie des Systemischen Lupus erythematoses konnte Tocilizumab die pathogenen spezifischen CD38^{high}CD19^{low}IgD^{negative}

Plasmazellen reduzieren (63); als *add-on* bzw. Monotherapie bewirkte es bei der NMOSD in ersten retrospektiven Fallserien, u. a. aus der Klinik für Neurologie der Universität Düsseldorf, eine Abnahme von jährlicher Schubrate, der Behinderung nach der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), Schmerz und AQP4-IgG Konzentrationen (64–67). Zudem konnte es das Überleben von AQP4-Antikörper produzierenden Plasmablasten bei NMO-Patienten verringern (60). In der offenen multizentrischen randomisierten Phase II TANGO Studie konnte TCZ im Vergleich mit Azathioprin eine Überlegenheit bzgl. der Schubreduktion sowie belastbare Sicherheitsdaten zeigen (68).

1.6 NEMOS

Die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) (69) ist ein Deutschland-weites Netzwerk aus primären, sekundären und tertiären Referenzzentren. Die Gründung im Jahr 2008 entstand aus dem Wunsch, das Verständnis der NMOSD und der klinisch ähnlichen Erkrankung der MOG-Enzephalomyelitis (MOG-EM) bzw. MOGAD zu erweitern (40,41). Die Gruppe hat zahlreiche Ergebnisse aus nationalen und internationalen multizentrischen Studien sowie Diagnose- und Therapieempfehlung zu NMOSD und MOGAD publiziert (1,6,18,70–76).

1.7 Therapien der NMOSD

1.7.1 Akuttherapie

Die akute Schubtherapie der NMOSD besteht wie bei der Multiplen Sklerose in einer Hochdosis-Kortisonstoßtherapie mit meist 1000 mg Methylprednisolon täglich über 5 Tage. Alternativ oder zur Therapieeskalation wird ein wiederholtes Plasmaaustauschverfahren mittels Plasmapherese oder Immunadsorption empfohlen (77,78,70).

1.7.2 Schubpräventive Langzeit-Immuntherapeutika

Klassische Immunsuppressiva

Das klassische Immunsuppressivum Azathioprin zeigte einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf der NMO, wobei eine Steroid-Kombinationstherapie aufgrund des langsamen Wirkeintritts von Azathioprin empfohlen wird; regelmäßige Laborkontrollen sind zu beachten (79). In der o. g. TANGO Studie war Azathioprin hinsichtlich der Schubratenreduktion gegenüber Tocilizumab allerdings unterlegen (68); Mycophenolat mofetil konnte die Schubhäufigkeit ebenfalls reduzieren und den Grad der Behinderung stabilisieren (80). Mitoxantron und Cyclophosphamid sollten aufgrund potentieller Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität und Leukämie bzw. Leukozytopenie nur bei schweren, anderweitig therapierefraktären Krankheitsverläufen eingesetzt werden (75). Immunglobuline konnten bei Kontraindikationen gegenüber anderen medikamentösen Therapien und insbesondere bei Kindern einen positiven Therapieeffekt zeigen (81,82). Interferone führten sogar zu vermehrten Schüben (83), auch Natalizumab und Fingolimod bewirkten eine Exazerbation (76); Rituximab zeigt eine Reduktion der Schubrate, depletiert jedoch nicht die CD19+ Antikörper-produzierenden Plasmablasten (64).

Komplement-Blockade

Eculizumab

Eculizumab inhibiert als monoklonaler Antikörper gegen das Komplement-Protein C5 mit hoher Affinität dessen Spaltung in C5a und C5b. Somit wird die Bildung des terminalen Komplement-Komplexes C5b-9 und schließlich des *membrane attack complex* (MAC) verhindert (84). Erwachsene mit der Diagnose NMOSD oder generalisierte Myasthenia gravis erhalten den Wirkstoff mit folgender Dosisempfehlung in Form einer Kurzinfusion über 35 Minuten (84):

- 900 mg i. v. pro Woche in den ersten 4 Wochen
- 1200 mg i. v. als fünfte Dosis in der Folgeweche

- 1200 mg i. v. alle 2 Wochen als Dauertherapie

Eculizumab führte in der PREVENT Studie 2019 zu einer deutlichen Reduktion der adjustierten jährlichen Schubrate, woraufhin Eculizumab als erste Substanz zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger AQP4-IgG-positiver NMOSD in Deutschland und Europa zugelassen wurde (85).

Ravulizumab

Analog zu Eculizumab ist Ravulizumab ebenfalls ein Antikörper gegen das C5-Komplement-Molekül, allerdings bei längerer Wirkdauer. Denn Ravulizumab unterscheidet sich von Eculizumab an vier Stellen durch Abweichungen in der Aminosäuresequenz in der schweren Kette, wodurch sich die Antikörperhalbwertszeit erhöht und die Substanz weniger häufig verabreicht werden muss. Je nach Körpergewicht (KG) wird eine einmalige *loading dose* von 2.400 – 3.000 mg infundiert. Eine Erhaltungstherapie wird 2 Wochen später begonnen und je nach Körpergewicht mit 3.000 – 3.600 mg i. v. alle 8 Wochen durchgeführt (86). Der Wirkstoff ist seit der CHAMPION-NMOSD Studie 2023 in der EU für Erwachsene mit AQP4-IgG-positiver NMOSD zugelassen (87).

IL-6-Rezeptor-Blockade

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein humanisierter IL-6-Rezeptor-Antikörper, welcher in mehreren kleinen Fallserien und retrospektiven Datenanalysen in intravenöser bzw. in subkutaner Form eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate sowie einen relevanten Anteil an Schubfreiheiten aufweisen konnte (1,64,66,67,88,89). Darüber hinaus reduzierte es in zwei Studien auch die Schmerzintensität (66,67) und in einer Studie die Fatigue (66). Vor der Anwendung sollten latente Infektionen wie Tuberkulose oder Hepatitis B ausgeschlossen werden. Die Dosis für Patienten mit z. B. Rheumatoider Arthritis beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (KG)

i. v. alle 4 Wochen; bei einem Körpergewicht über 100 kg beträgt die maximale Dosis 800 mg pro Infusion (62).

Satralizumab

Satralizumab, ebenfalls ein humanisierter IL-6-Rezeptor-Antikörper, kann abhängig vom pH-Wert im Endosom vom IL-6-Rezeptor dissoziieren und nach Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor über die Plasmamembran wieder freigesetzt werden. Es handelt sich somit um einen sog. regenerierenden Antikörper („recycling antibody“), der eine längere Plasmahalbwertszeit erlaubt. In zwei internationalen multizentrischen Placebo-kontrollierten Phase III-Studien mit doppelblinder Phase und open-label Erweiterung (SAkuraMoon) (90) wurde der IL-6-Rezeptor-Antikörper Satralizumab sowohl als Monotherapie (SAkuraStar) als auch in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva (SAkuraSky) angewendet; dabei konnten Wirksamkeit und langfristige Sicherheitsdaten bestätigt werden (91,92). Vor der Anwendung sollten latente Infektionen wie Tuberkulose oder Hepatitis B ausgeschlossen werden. Als *loading dose* werden 120 mg s. c. insgesamt 3 x im Abstand von jeweils 2 Wochen appliziert; danach erfolgt eine Injektion von 120 mg alle 4 Wochen (93). Satralizumab ist seit 2021 als einziger subkutaner Wirkstoff zur Therapie der AQP4-IgG-positiven NMOSD in Deutschland zugelassen.

B-Zell Depletion

Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen CD20-positive B-Zellen und führt zu deren Depletion. In der randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie RIN-1 aus Japan (94) konnte die Effektivität von Rituximab bei AQP4-IgG-positiven NMOSD Patienten nachgewiesen werden, dies führte aufgrund der kleinen Patientenkohorten (19 Patienten pro Arm) aber nur zur Zulassung in Japan, nicht aber in der EU und den USA.

Inebilizumab

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CD19-positive B-Zellen, einschließlich CD19-positiver Subpopulationen von antikörperproduzierenden Plasmazellen, wodurch eine tiefere B-Zell-Depletion, als durch CD20-Antikörper erreicht wird. In der randomisierten Placebo-kontrollierten Phase III N-Momentum Studie und ihrer *open label extension* konnte eine signifikante Abnahme der Attackenrate und der EDSS-Progression von NMOSD-Patienten gezeigt werden (95). Die *loading dose* besteht aus 2 Infusionen à 300 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen; die Erhaltungsdosis beträgt 300 mg i. v. alle 6 Monate (96). Der Wirkstoff wurde 2022 in Deutschland zugelassen.

1.8 Therapien der MOGAD

1.8.1 Akuttherapie

Die Schubtherapie besteht wie bei der NMOSD aus einem hochdosierten Steroidpuls mit Methylprednisolon 500 – 1000 mg/d über 3 – 5 Tage. Bei milden Schüben können niedrig-dosierte orale Steroide gewählt werden (42,97,98). Meist kommt es zu einem guten Ansprechen der Schubsymptomatik auf Steroide, häufig auch mit einer partiellen oder sogar vollständigen Rückbildung von schubbedingten MRT-Veränderungen. Nach den Schüben wird eine orale Cortison-Erhaltungstherapie in einer Dosierung von mindestens 12,5 mg für mindestens 3 Monate empfohlen, um Rückfälle zu vermeiden (99). Zur Schubbehandlung bei sehr schwerer Symptomatik können ergänzend zu den Steroiden oder alleine intravenöse Immunglobuline (IVIG) verabreicht oder Austauschverfahren (PLEX/Immunadsorption [IA]) durchgeführt werden (100,101), wobei keine der Akuttherapien bislang in randomisierten kontrollierten Studien untersucht bzw. zugelassen wurden.

1.8.2 Schubpräventive Langzeit-Immuntherapeutika

Klassische Immunsuppressiva

MOGAD-Patienten zeigen unter einer Schubtherapie mit Steroiden ein gutes Ansprechen (99). Um Steroide einzusparen, können Azathioprin und Mycophenolat mofetil eingesetzt werden. In einer chinesischen prospektiven Studie mit 79 Patienten über einen *follow-up* Zeitraum von über 1 Jahr zeigte sich unter Therapie mit Mycophenolat mofetil eine Reduktion des Schubrisikos um 86 % (102). Eine andere Studie zeigte die beste Wirksamkeit einer MMF-Therapie bei hohen Tagesdosen von 2000 mg (103). Azathioprin konnte in kleinen Fallserien einen positiven Effekt auf die Schubrate zeigen (42,104). Die Nachteile der beiden oral verfügbaren und kostengünstigen Therapien müssen jedoch bedacht werden i. S. eines erhöhten Risikos für Infektionen und Malignome.

B-Zell Depletion

Die CD20+-B-Zelldepletion durch Rituximab (RTX) ergab in einer Kohorte von 121 Patienten mit MOGAD eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate bei ca. 80 % der Patienten, von denen alle mind. zwei Schubereignisse aufwiesen; bei den restlichen ca. 20 % der Patienten mit nur einem Schub vor RTX-Beginn betrug der Anteil an Schubfreiheit ca. 70%, bei Patienten mit mind. 2 Schüben vor RTX insgesamt 37 %; obwohl die zirkulierenden B-Zellen in der relapsierenden Gruppe stark reduziert waren, lag der Vorhersagewert bzgl. einer 2-Jahres-Schubfreiheit in der first-line bzw. second/third-line Therapie jedoch nur bei 55 % respektive 18 % (105). MOG-Patienten können unter RTX sogar Schübe und die *Late-onset neutropenia after rituximab therapy* (LONART) entwickeln (106).

1.9 Zukünftige Therapie der NMOSD und MOGAD

Bislang konnten verschiedene medikamentöse Wirkprinzipien in relevanten Studien zur Therapie der NMOSD, insbesondere bei AQP4-IgG-positiven Patienten, als wirksam und sicher dargestellt werden:

die Komplementinhibition (85,87), die CD19/20-vermittelte B-Zell-Depletion (94,95) und die Interleukin-6-Rezeptor-Blockade (91,92). Weitere Untersuchungen zu B-Zell- oder Plasmazell-basierten Therapien mit Ublituximab, T4406F telitacicept, und Bortezomib laufen (107–109).

Entsprechende Erkenntnisse bei MOGAD sind noch rar und es gibt bislang keine zugelassene Therapie. Gegenstand neuer Studien zu MOGAD ist u. a. die CAR T-Zell Therapie, welche auf CD19-positive B-Zellen wirkt und in Einzelfällen untersucht wurde (110); hier konnte eine Phase I Studie bei 11 Patienten eine deutliche Reduktion der Schubrate über 5 Monate zeigen bei gleichzeitig hämatologisch-toxischen Nebenwirkungen sowie in Form eines Zytokinfreisetzungssyndroms (111). Zudem sind derzeit 4 Studien in der Rekrutierungsphase bzgl. Azathioprin, Tocilizumab, Satralizumab und Rozanolixizumab:

Azathioprin inhibiert die de novo Purin-Synthese in T-Lymphozyten und somit deren Proliferation, zudem wirkt es hemmend auf anti-apoptotische Signalwege dieser Zellen (112). Es wird bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z. B. der NMOSD, dem Systemischen Lupus erythematoses, der Autoimmunhepatitis und Myositiden eingesetzt und zeigt ausreichende Sicherheitsdaten bzgl. einer Schwangerschaft (112). Eine aktuelle randomisierte, multizentrische Phase III Studie in Frankreich (MOGwAI) untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Langzeitbehinderung bei Erwachsenen mit MOGAD unter Therapie mit Azathioprin im Vergleich zu Placebo nach einer ersten Krankheitsattacke (113).

Eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase II/III Studie in China (TOMATO) befindet sich aktuell in der Rekrutierungsphase von MOGAD-Patienten ab 12 Jahren zur Evaluation von Schubprophylaxe und Reduktion der Behinderung unter intravenöser Gabe von Tocilizumab 8 mg/kg KG alle 4

Wochen zusammen mit oralem Prednison im Vergleich zur Monotherapie mit Prednison; ein Einschlusskriterium ist mindestens 1 Schub in den letzten 12 Monaten bzw. mindestens 2 Schübe in den letzten 24 Monaten (114).

Zudem rekrutiert momentan eine internationale randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie MOGAD-Patienten zwecks Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Satralizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Standardimmuntherapie (Meteoroid) (115).

Eine weitere internationale randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie mit *Open-Label Extension Period* untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit des neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) - Antikörpers Rozanolixizumab bei Erwachsenen unter 90 Jahren mit MOGAD (cosMOG) (116).

1.10 Ziele der Arbeit

In dieser retrospektiven multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Interleukin-6-Rezeptor-Antikörpers Tocilizumab bei Patienten mit NMOSD, aber auch in einer bis dato ersten und größten MOGAD-Kohorte weltweit untersucht. Dazu wurde eine Kohorte von 57 AQP4-IgG-positiven bzw. AQP4-IgG-negativen NMOSD-Patienten und MOGAD-Patienten bzgl. Effektivität und Sicherheit der Therapie analysiert. Als Endpunkte wurden die jährliche Schubrate, die Behinderung mittels *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), MRT-Läsionen, der Visus, die Schmerzintensität sowie die Veränderung der Antikörper-Titer untersucht. Die Sicherheitsdaten betrafen das Auftreten von Infektionen, Infusionsreaktionen, Leukopenie und das Auftreten von Tumoren.

Das Therapieprinzip der IL-6-Rezeptor-Blockade erscheint nicht nur bei der AQP4-IgG-positiven NMOSD effektiv, sondern auch auf die MOGAD übertragbar zu sein, wie ähnliche entzündliche Liquorprofile der beiden Erkrankungen mit erhöhten IL-6-Konzentrationen nahe legen (57,117,118).

2 Material und Methoden

2.1 Demographische Daten der Kohorte

In dieser Kohorte befanden sich 57 Patienten mit rezidivierender MOGAD (n = 14) (40), klassischer AQP4-IgG-positiver NMOSD (n = 36) oder doppelt-seronegativer NMOSD (n = 7); dabei wurden Patienten mit einer ADEM und nachweisbaren MOG-Antikörpern ausgeschlossen.

Kriterien und Antikörperstatus

In der NMOSD-Gruppe erfüllten 5/7 doppelt-seronegative (71 %) und 27/36 AQP4-IgG-positiv (75 %) Patienten die 2006 NMO-Diagnosekriterien (14), während alle AQP4-IgG-positiven und doppelt-seronegativen Patienten die 2015 NMOSD-Diagnosekriterien erfüllten (15). In der MOGAD-Gruppe erfüllten 7 Patienten (50 %) die 2015 revidierten internationalen Konsensus-Diagnosekriterien für NMOSD (15). Von den 36 AQP4-IgG-positiven NMOSD Patienten hatten 26 einen negativen MOG-IgG-Status, die anderen 10 Patienten wurden nicht auf das Vorhandensein von MOG-IgG getestet. Alle anderen 47/57 (83 %) Patienten wurden auf beide Antikörper getestet, keiner war doppelt positiv.

Zentren

Die Patienten waren hauptsächlich kaukasischer Abstammung (n = 50; siehe Tabelle 1) und wurden in neurologischen Abteilungen von 23 tertiären Referenzzentren in Deutschland, dem europäischen Ausland sowie den USA behandelt. In Deutschland trugen 13 Zentren bei, welche sämtlich Mitglieder der Deutschen Neuromyelitis optica Studiengruppe [NEMOS] (69) sind: Augsburg, Berlin, Bochum, Düsseldorf, Essen, Greifswald, Hamburg (Altona), Hamburg (UKE), Heidelberg, München (LMU), München (TUM). In dieser Liste sowie in Tabelle 2 erscheinen 2 deutsche Zentren nicht als zuletzt behandelnde Kliniken, da 2 Patienten das behandelnde Zentrum wechselten (ein Patient wurde

zuerst in Würzburg und später in München (TUM) behandelt, eine Patientin wechselte von Hannover nach Heidelberg). Aus Frankreich beteiligten sich 5 Zentren mit Patienten aus der NOMADMUS-Kohorte (119): Lille, Marseille, Paris, Straßburg und Toulouse; aus Österreich (Wien), Italien (Genua), der Schweiz (Zürich), dem Vereinigten Königreich (Liverpool) und den Vereinigten Staaten von Amerika (Baltimore) trug jeweils 1 Zentrum zur Kohorte bei.

Tabelle 1: Demographische Daten und Vortherapien der Patienten mit MOGAD und NMOSD.

Kohorte	MOGAD (n=14)	AQP4-IgG+ (n=36)	Doppelt- seronegativ (n=7)	Gesamt (n=57)
Ethnizität, n (%)				
Kaukasisch	13 (93)	30 (83)	7 (100)	50 (88)
Afrikanisch	–	3 (8)	–	3 (5)
Arabisch	1 (7)	2 (6)	–	3 (5)
Lateinamerikanisch	–	1 (3)	–	1 (2)
Geschlecht, n: weiblich/männlich (% weiblich)	5/9 (35)	33/3 (91)	6/1 (85)	44/13 (77)
AQP4 Serostatus, n: pos/neg (% positiv)	0/14 (0)	36/36 (100)	0/7 (0)	36/21 (63)
MOG Serostatus, n: pos/neg/NA ^a (% positiv)	14/0/0 (100)	0/26/10 (0)	0/7/0 (0)	14/33/10 (25)
NMO gemäß 2006 Kriterien, n: ja/nein (% ja)	4/10 (28)	27/9 (75)	5/2 (71)	36/21 (63)
NMO gemäß 2015 Kriterien, n: ja/nein (% ja)	7/7 (50)	36/0 (100)	7/0 (100)	50/7 (87)
Alter bei Erstmanifestation, Jahre: MW (SD)	35,5 (14,7)	36,1 (15,2)	42,7 (11,5)	36,8 (14,6)
Krankheitsdauer vor TCZ, Jahre: MD (IQR)	2,2 (1,2 – 3,4)	5,5 (1,2 – 9,0)	2,4 (2,3 – 5,1)	2,9 (1,3 – 8,2)
Schübe unter letzter Immuntherapie, n: MD (IQR)	1,5 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	3,0 (1,5 – 3,0)	1,0 (1,0 – 2,0)
Schübe der letzten 2 Jahre vor TCZ, n: MD (IQR)	3,5 (2,2 – 5,0)	3,0 (2,0 – 5,0)	6,0 (2,5 – 6,0)	3,0 (2,0 – 5,0)
Alter bei TCZ-Beginn, Jahre: MW (SD)	38,4 (15,0)	42,8 (14,6)	46,5 (10,8)	42,2 (14,3)
Anzahl der TCZ Infusionen, n: MW (SD)	26,9 (21,7)	37,6 (31,1)	28,4 (21,9)	34,0 (28,2)
TCZ Intervalle, d: MW (SD)	30,8 (4,6)	32,1 (4,6)	30,4 (0,8)	31,6 (4,3)
	16,3	27,9	30,4	23,8
TCZ Behandlungsdauer, Monate: MD (IQR)	(14,2 – 44,6)	(12,9 – 53,2)	(10,3 – 38,1)	(13,0 – 51,1)
Anzahl der Schübe vor TCZ, n: MD (IQR)	6,0 (4,2 – 8,0)	5,0 (3,0 – 10,2)	6,0 (5,5 – 8,5)	6,0 (3,0 – 9,0)
Anzahl der Schübe unter TCZ, n: MD (IQR)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1,0)	1,0 (0 – 2,0)	0 (0 – 1,0)
EDSS vor TCZ: MD (IQR)	2,75 (2,0 – 3,5)	6,25 (3,0 – 7,6)	5,0 (4,5 – 5,8)	4,5 (3,0 – 7,0)
EDSS unter TCZ: MD (IQR)	2,0 (1,2 – 2,9)	4,25 (2,5 – 7,0)	5,0 (3,5 – 6,8)	3,5 (2,0 – 6,5)
Immuntherapien vor TCZ, n (%):				
Rituximab	14 (100)	36 (100)	7 (100)	57 (100)
Azathioprin	3 (21)	13 (36)	2 (29)	18 (32)
Mycofenolat mofetil	3 (21)	7 (19)	1 (14)	11 (19)
Niedrig-dosierte Steroid-Monotherapie	4 (29)	7 (19)	0 (0)	11 (19)
Methotrexat	1 (7)	7 (19)	3 (43)	11 (19)
Cyclophosphamid	2 (14)	8 (22)	1 (14)	11 (19)
IVIG	3 (21)	4 (11)	0 (0)	7 (12)
Interferon-beta	0 (0)	5 (14)	1 (14)	6 (11)

Kohorte	MOGAD (n=14)	AQP4-IgG+ (n=36)	Doppelt- seronegativ (n=7)	Gesamt (n=57)
Mitoxantron	0 (0)	5 (14)	0 (0)	5 (9)
Glatirameracetat	0 (0)	2 (6)	1 (14)	3 (5)
Natalizumab	0 (0)	1 (3)	1 (14)	2 (4)
Langzeit-Plasmaaustausch	1 (7)	1 (3)	0 (0)	2 (4)
Alemtuzumab	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (2)
Fingolimod	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (2)
Ciclosporin A	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (2)
Belimumab	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Etanercept	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (2)

Abkürzungen: AQP4: Aquaporin-4; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; MOGAD: anti-MOG assoziierte Erkrankung; NMO: Neuromyelitis optica; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; TCZ: Tocilizumab, IVIG: intravenöse Immunglobuline, NA: *not available*, ^a : 10 AQP4+ Patienten hatten einen unbekannten MOG-AK-Status, MW: Mittelwert, MD: Median, SD: Standardabweichung, IQR: *interquartile range*.

Tabelle mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

Tabelle 2: **Beteiligte Zentren (in alphabetischer Reihenfolge) und Anzahl der Patienten.**

Zentrum	Patienten (n)	
Augsburg	1	1,8 %
Baltimore (USA)	1	1,8 %
Berlin	1	1,8 %
Bochum	7	12,3 %
Düsseldorf	7	12,3 %
Essen	2	3,5 %
Genua (ITA)	5	8,8 %
Greifswald	1	1,8 %
Hamburg (Altona)	2	3,5 %
Hamburg (UKE)	2	3,5 %
Heidelberg	1	1,8 %
Lille (FRA)	2	3,5 %
Liverpool (UK)	2	3,5 %
Marseille (FRA)	3	5,3 %
München (LMU)	2	3,5 %
München (TUM)	3	5,3 %
Paris (FRA)	2	3,5 %
Straßburg (FRA)	1	1,8 %
Toulouse (FRA)	4	7,0 %
Wien (AUT)	4	7,0 %
Zürich (SUI)	4	7,0 %
gesamt	57	

Anzahl und Anteil der Patienten aus Zentren in Deutschland, Frankreich (FRA), Italien (ITA), der Schweiz (SUI), Österreich (AUT), dem Vereinigten Königreich (UK) und den USA. Die Zentren

Würzburg und Hannover sind nicht als zuletzt behandelnde Zentren aufgelistet, da deren 2 Patienten nach München bzw. Heidelberg wechselten.

Die berücksichtigte Behandlungsperiode unter Tocilizumab erstreckte sich von Dezember 2010 bis November 2019.

Ethnien und Krankheitsmanifestation

Von den 57 Patienten waren 44 weiblich (77 %) und 13 männlich (23 %). Die Kohorte bestand aus Kaukasiern (n = 50; 88 %), Afrikanern (n = 3; 5 %), Arabern (n = 3; 5 %) und Lateinamerikanern (n = 1; 2 %). Der Anteil weiblicher Patientinnen war bei AQP4-IgG-positiver NMOSD deutlich größer als der von Patientinnen mit MOGAD (91 % vs. 35 % weiblich). Das mittlere Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung lag bei 36 Jahren mit einer Spanne von 6 bis 76 Jahren. Bei der letzten Vorstellung lag das mittlere Alter bei 45 Jahren mit einer Spanne von 11 bis 78 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsmanifestation war für Patienten mit MOGAD oder AQP4-IgG-positiver NMOSD ähnlich (35,5 bzw. 36,1 Jahre, $p = 0,89$), ebenso wie das Alter bei Beginn der TCZ-Behandlung (38,4 bzw. 42,8 Jahre, $p = 0,35$). Bei Krankheitsmanifestation waren fünf Patienten jünger als 18 Jahre, und 3 von ihnen waren auch bei Beginn der TCZ-Behandlung noch jünger als 18 Jahre. Die Krankheitsdauer der Patienten vor TCZ-Beginn lag bei AQP4-IgG-positiver NMOSD im Median bei 5,5 Jahren, wohingegen Patienten mit MOGAD eine mediane Krankheitsdauer vor TCZ von 2,2 Jahren hatten ($p = 0,13$).

Schübe und Behinderung

Zu Beginn der TCZ-Therapie war die AQP4-IgG-positive NMOSD-Subgruppe klinisch schwerer betroffen als die MOGAD-Gruppe (medianer EDSS-Score 6,25 vs. 2,75; $p < 0,01$). Die doppelt-seronegativen Patienten erlitten mehr Schubereignisse als die beiden anderen Subgruppen, sowohl unter der letzten Immuntherapie vor TCZ (median 3,0 vs. 1,0), als auch in den vorangegangenen 2 Jahren vor TCZ-Beginn (6,0 vs. 3,0) (siehe Tabelle 1). Während der gesamten Zeit vor TCZ-Beginn (mediane Behandlungsdauer von 2,9 Jahren) hatten die

Patienten im Median 6,0 Schübe (Spanne 1 – 30). Unter der letzten Immuntherapie vor TCZ kam es im Mittel zu 1,8 Schüben (Spanne 0 – 14). In den letzten 2 Jahren vor TCZ kam es im Mittel zu 3,7 Schüben (Spanne 0 – 10). Die Patienten waren bei Beginn der Therapie mit TCZ im Durchschnitt 42 Jahre alt (Spanne 7 – 77) (siehe Tabelle 1). Das *follow-up* belief sich auf durchschnittlich 35,1 Monate (Spanne 2,9 – 108).

Komedikation

Eine zusätzliche Dauerimmuntherapie bestand bei 18 Patienten (32 %), primär aufgrund der Krankheitsaktivität, und bei 2 Patienten (4 %) aufgrund von Komorbiditäten. Die Therapien auf Grund der NMO-Aktivität umfassten Hochdosis-Methylprednisolon (hoch-dosierte Steroide, HDS), niedrig-dosiertes Prednisolon (niedrig-dosierte Steroide, NDS), Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA), Mycophenolat mofetil (MMF), intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Rituximab (RTX). Bzgl. der Komorbiditäten wurden 1 Patient wegen Psoriasis mit Methotrexat und 1 Patient wegen chronischer Polyarthrititis mit niedrig-dosiertem Prednisolon behandelt. Bei einem Drittel der Patienten (20/57) wurde TCZ als Zusatztherapie verabreicht; bei zweien davon aufgrund von Begleiterkrankungen (Psoriasis, behandelt mit Methotrexat; chronische Polyarthrititis mit oraler niedrig-dosierter-Steroid-Monotherapie). Weitere Begleitmedikationen umfassten NDS (n = 10), MTX (n = 4), MMF (n = 2), AZA (n = 1), IVIG (n = 1), RTX (n = 1) und monatliche Hochdosis-Steroide (HDS; n = 1), die bei 3 Patienten <6 Monate und bei 17 Patienten >6 Monate während der TCZ-Behandlung verabreicht wurden.

Schub-Definition

Ein Schub wurde definiert als eindeutig neues neurologisches Symptom oder als deutliche akute Verschlechterung vorheriger neurologischer Defizite – gepaart mit objektiven klinischen Anzeichen, die mindestens 24 Stunden andauerten und einem entzündlichen Ereignis im ZNS zugeschrieben wurden, bestätigt durch den behandelnden Arzt.

Vorthérapien

Vor der TCZ-Therapie wurden alle Patienten gemäß etablierten Therapieempfehlungen mit verschiedenen Immuntherapien vorbehandelt, insbesondere mit Rituximab, welches bei allen Patienten eingesetzt worden war (Tabelle 1, Abb. 15, Abb. 16). In den letzten 24, 12 und 6 Monaten vor dem Therapie-Wechsel zu TCZ wurden 53/57 (93 %), 44/57 (77 %) und 31/57 (54 %) der Patienten mit RTX behandelt. Vor Beginn der TCZ-Therapie wurde die B-Zell-Zahl in einem medianen Abstand zum TCZ-Beginn von 0,9 Monaten (IQR 0,4 – 1,9) bei 33/57 (58 %) Patienten bestimmt, davon bei 25/36 (69 %) AQP4-IgG-positiver NMOSD, bei 6/14 (43 %) mit MOGAD und bei 2/7 (29 %) doppelt-seronegativen Patienten. Von diesen 33 Patienten zeigten 28 (85 %) Patienten (21/25 [84 %] AQP4-IgG-positive NMOSD, 5/6 [83 %] MOGAD und 2/2 [100 %] doppelt-seronegative Patienten) stark reduzierte oder sogar depletierte B-Zellen.

Endpunkte und longitudinale Daten

Zwecks Bestimmung der longitudinalen Entwicklung von EDSS-Werten, Antikörper-Titern und MRT-Läsionen wurden Subgruppen aus den Patienten gebildet, von welchen entsprechende Datenpunkte vor und unter Tocilizumab-Therapie vorhanden waren; von einigen Patienten konnten diese Daten jeweils nur zu einem Zeitpunkt zur Verfügung gestellt werden.

Die Analyse der klinischen und paraklinischen Daten erfolgte retrospektiv durch Aktenrecherche.

Die Patienten wurden kontinuierlich in den jeweiligen beteiligten Zentren behandelt, welche auf klinische Neuroimmunologie spezialisiert sind. Dabei wurden die Patienten regelmäßig hinsichtlich Schüben, dem Grad an Behinderung (EDSS) und der Schmerzausprägung untersucht. Bzgl. der paraklinischen Auswertung wurden MRT-Bilder, AQP4- und MOG-IgG Antikörper, Blutfettwerte etc. ausgewertet. AQP4-IgG- und MOG-IgG-Antikörper wurden ausschließlich mittels zellbasierter Assays (CBA) gemessen.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die jährliche (annualisierte) Schubrate (*annualized relapse rate*, ARR).

Sicherheitssignale

Als Sicherheitssignale wurden infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen, Tumoren, kardiovaskuläre Ereignisse und Standardlaboruntersuchungen definiert und untersucht.

Die Höhe der AQP4-IgG-Titer und des EDSS-Scores sowie das Vorhandensein bzw. die Intensität chronischer Schmerzen (Kategorien: mild = 1, mäßig = 2 oder schwer = 3) wurden zu Beginn der TCZ-Therapie und, falls verfügbar, beim letzten *follow-up* während der TCZ-Therapie erhoben.

In gleicher Weise wurden kraniale MRTs und spinale MRTs des zervikothorakalen Rückenmarks, sofern verfügbar, ausgewertet, sofern verfügbar: die Kategorisierung als „aktiv“ bzw. „inaktiv“ erfolgte unter Berücksichtigung des Vorhandenseins bzw. der Abwesenheit neuer T2- oder kontrastmittelanreichernder Läsionen.

2.2 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum zum Studienprotokoll „Datenbank der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)“ mit der Nummer #3419 liegt vor. Dieses erlaubt die retrospektive Analyse von Patientendaten aus der NEMOS Datenbank.

Die Prüfung und Genehmigung des Projektes erfolgte durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und von jedem teilnehmenden Zentrum durch deren lokale Ethikkommissionen gemäß *International Council for Harmonisation* und *Good Clinical Practice* (ICH/GCP) eingeholt. Alle Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis.

2.3 Statistische Auswertung

Als Maß der Krankheitsaktivität hat sich die Bestimmung der sog. jährlichen (annualisierten) Schubrate (*annualized relapse rate*, ARR) als sinnvoll erwiesen, da sie die Krankheitsschübe pro Jahr angibt. Im Allgemeinen wurde die ARR berechnet, indem die Anzahl der Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Wechsel zu TCZ durch 2 geteilt wurde. Auch bei den 19 Patienten, die eine Vorbehandlungsphase vor dem TCZ-Beginn von weniger als 2 Jahren aufwiesen (Median 1,1 Jahre), wurde die Gesamtzahl der Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre vor TCZ-Beginn kategorisch durch 2 geteilt, da somit eine realistische Einschätzung der wahren Schubrate bei zuvor fehlenden klinischen Hinweisen für eine Krankheitsaktivität möglich war.

Für die Patienten mit einer TCZ-Therapiedauer über 1 Jahr wurde die ARR durch Teilung der Schubanzahl durch 2 kalkuliert. Bei 13 Patienten mit einer *follow-up*-Periode von weniger als 1 Jahr (Median 0,5 Jahre) während der TCZ-Behandlung wurde die Berechnung allerdings angepasst: die Anzahl der Schübe wurde hier durch die konkrete Behandlungsdauer geteilt und somit auf 1 Jahr extrapoliert. Um eine mögliche Unter- bzw. Überschätzung des schubfreien Anteils in der letzteren Gruppe zu vermeiden, wurden die 13 Patienten mit Behandlungsdauern von weniger als 12 Monaten in weiteren Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

In der deskriptiven Analyse werden die Werte als Mittelwert oder Median mit den entsprechenden Streuungsmaßen (z.B. Spanne, Standardabweichung oder Interquartilsabstand) angegeben. In allen Fällen konnte die Annahme einer Normalverteilung nicht bestätigt werden. Daher wurden nur nicht-parametrische Tests verwendet. Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei verwandten Stichproben wie der ARR vor dem Wechsel zu TCZ und der ARR unter TCZ-Therapie zu testen, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Bei gepaarten kategorialen Daten mit dichotomen Merkmalen wurde der exakte Binomialtest verwendet. Für Zählraten wie Schübe haben wir auch eine bedingungslose Poisson-Regression angewendet. Statistische Ergebnisse werden als p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. P-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine Anpassung für Mehrfachvergleiche

vorgenommen. Zur statistischen Auswertung der Daten wurden Excel (Version 2016 für Windows, Microsoft) und R (Version 3.6.3 für Windows, The R Foundation, R-Project.org) (120) verwendet. Die Visualisierung der Krankheitsverläufe wurde mit Draw (LibreOffice 6.3.4.2 für macOS, The Document Foundation) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Umstellung auf Tocilizumab

Aufgrund von Krankheitsaktivität wurden 45 (79 %) Patienten auf eine Therapie mit TCZ umgestellt, wegen Nebenwirkungen der Vortherapie weitere 5/57 Patienten (9 %) und 6/57 (10 %) wegen gleichzeitiger Krankheitsaktivität und unerwünschter Ereignisse. Bei einem Patienten war der Nachweis neutralisierender Antikörper gegen RTX der Grund für den Wechsel der Behandlung.

Tocilizumab wurde intravenös (mittlere Anzahl von 34 Infusionen, Spanne 3 – 109) bei 56 Patienten (98 %) in einem mittleren Intervall von 31,6 Tagen (Spanne 26,1 – 44,2 Tage) und mit einer mittleren Dosis von 8,0 mg/kg Körpergewicht (Spanne 6,0 – 12,0 mg/kg Körpergewicht) verabreicht; bei einem Patienten (2 %) subkutan mit wöchentlichen Injektionen von 162 mg.

Das Intervall zwischen dem letzten Schub und dem Beginn der TCZ-Therapie war für alle Gruppen ähnlich, d. h. 2,2 Monate (Median, IQR 1,1 – 5,1) für Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD, 3,2 Monate (Median, IQR 1,5 – 4,8) für die MOGAD-Untergruppe und 2,4 Monate (Median, IQR 1,7 – 6,2) für doppelt-seronegative Patienten.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 23,8 Monate (IQR 13,0 – 51,1), wobei Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD die längste TCZ-Exposition aufwiesen (27,1 Monate) im Vergleich zu MOGAD (16,3 Monate) und doppelt-seronegativen (30,4 Monate) Patienten.

3.2 Tocilizumab verringert die ARR

Unter der Therapie mit TCZ zeigte sich eine Reduktion der medianen ARR bei Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD von 1,5 auf 0 ($p < 0,001$, 95% CI 0 – 0,2) im Vergleich zu den letzten 2 Jahren vor Beginn von TCZ. Insbesondere konnte bei MOGAD-Patienten eine ähnliche mediane ARR-Reduktion von 1,75

auf 0 ($p < 0,01$, 95% CI 1,3 – 2,6) verzeichnet werden. Bei Patienten mit doppelt-seronegativer NMOSD war die mediane ARR-Reduktion weniger ausgeprägt, aber immer noch signifikant (von 3,0 auf 0,2 [$p < 0,05$, 95% CI 0,3 – 2,8]). Für die gesamte Kohorte sank die mediane ARR von 1,5 auf 0 ($p < 0,001$, 95% CI 1,1 – 1,8). Bemerkenswert ist, dass die ARR-Reduktionen auch nachweisbar waren, wenn die Analyse auf Patienten beschränkt war, die TCZ für mindestens 12 Monate erhielten, einschließlich MOGAD und AQP4-IgG-positive NMOSD, jedoch nicht bei doppelt-seronegativen Patienten (siehe Abb. 7, Abb. 8, Abb. 9, Abb. 10).

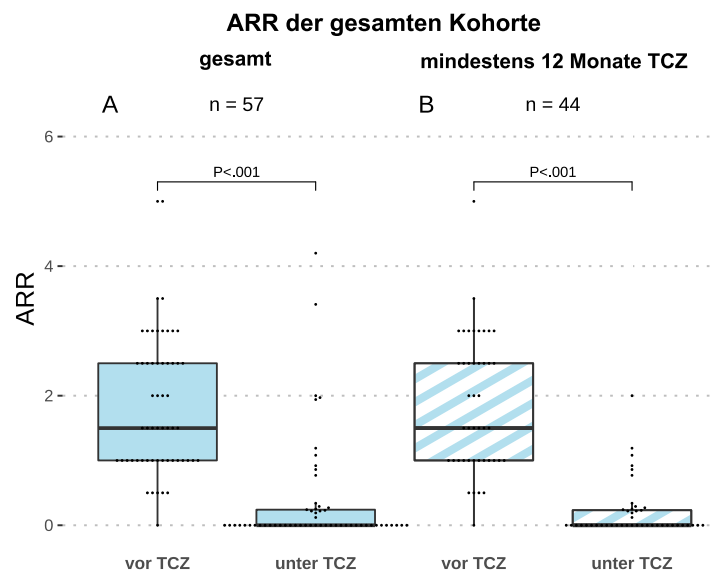


Abb. 7: ARR-Verlauf in der gesamten Kohorte, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).
 Abkürzungen: ARR: jährliche Schubrate, TCZ: Tocilizumab.
 Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

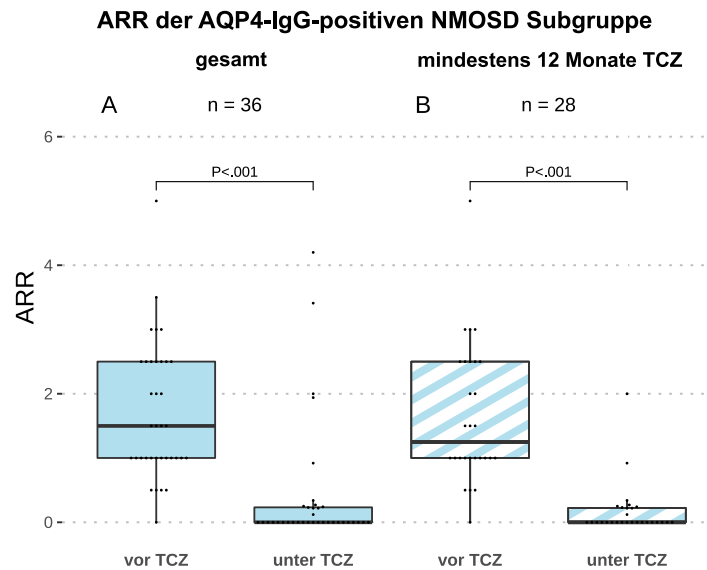


Abb. 8: **ARR-Verlauf in der gesamten AQP4-IgG-positiven Subgruppe, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).**

Abkürzungen: ARR: jährliche Schubrate, TCZ: Tocilizumab, AQP4: Aquaporin-4, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

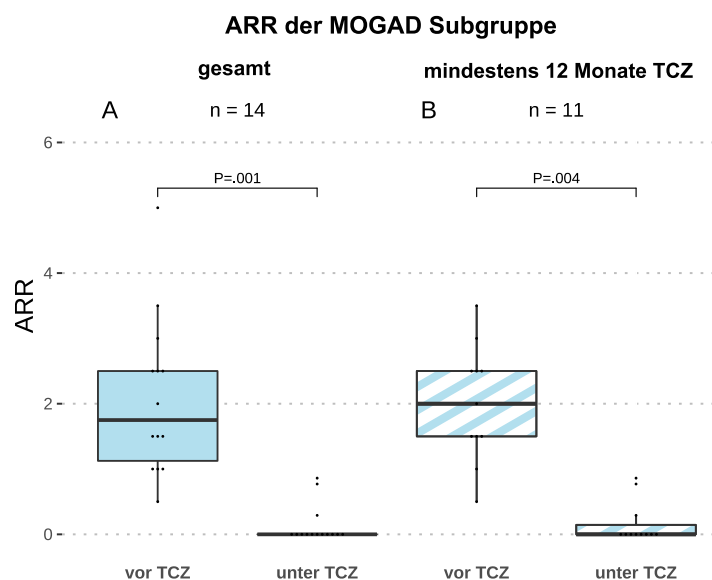


Abb. 9: **ARR-Verlauf in der gesamten MOGAD Subgruppe, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).**

Abkürzungen: ARR: jährliche Schubrate, TCZ: Tocilizumab, MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

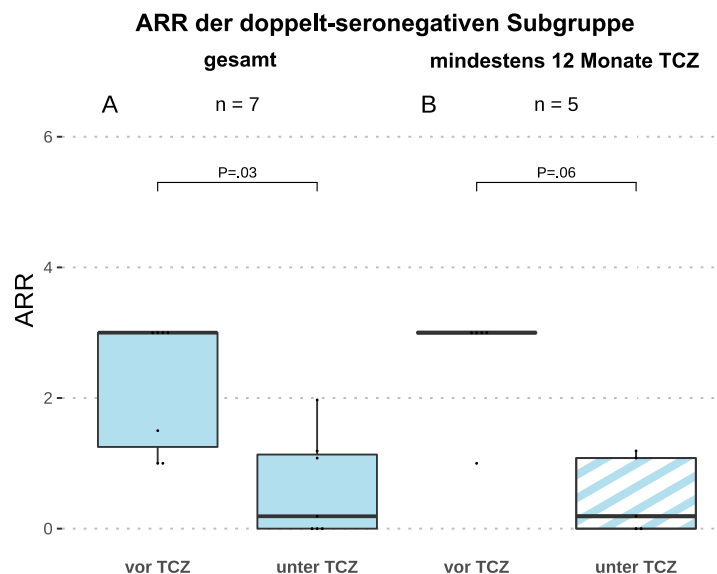


Abb. 10: **ARR-Verlauf in der gesamten doppelt-seronegativen Subgruppe, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).**

Abkürzungen: ARR: jährliche Schubrate, TCZ: Tocilizumab.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

3/14 (21,4 %) Patienten mit MOGAD und 14/36 (39 %) Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD erlitten während der TCZ-Behandlung mindestens einen Schub, und 2/14 (14,3 %) Patienten mit MOGAD bzw. 2/36 (5,6 %) Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD zwei oder mehr Schübe. Sechzig Prozent aller Patienten waren schubfrei (79 % bei MOGAD, 56 % bei AQP4-IgG-positiver NMOSD und 43 % bei doppelt-seronegativer NMOSD). In der Analyse von Patienten, die mindestens 12 Monate lang mit TCZ behandelt wurden, blieben 26/44 (59 %) aller Patienten, 8/11 (73 %) mit MOGAD, 16/28 (57 %) mit AQP4-IgG-positiver NMOSD und 2/5 (40 %) mit doppelt-seronegativer Erkrankung schubfrei.

Die mediane Zeit bis zum ersten Schub betrug 9 Monate (Spanne 0,5 – 47) für die gesamte Gruppe, 9,4 Monate für MOGAD (Spanne 9 – 15), 4,4 Monate für AQP4-IgG-positive NMOSD (Spanne 0,5 – 47) und 12,2 Monate für die doppelt-seronegative NMOSD (Spanne 2,6 – 18,9). Eine nicht-konditionale Poisson-Regression-Analyse zeigte einen durchschnittlichen Anstieg der Schübe um 16 % pro Jahr unter TCZ-Therapie, was darauf hindeutet, dass ein Schub im Gesamtkollektiv unter TCZ erst nach 5 Jahren zu erwarten ist ($p < 0,03$). Darüber

hinaus hatten doppelt-seronegative Patienten im Durchschnitt 2,6 Mal so viele Schübe wie Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD ($p < 0,03$), und in der MOGAD-Untergruppe traten 8 % weniger Schübe auf als bei AQP4-IgG-positiver NMOSD, was allerdings kein signifikanter Unterschied war ($p = 0,86$).

Beim Vergleich von Patienten, die mit TCZ plus begleitender Immuntherapie (20/57) behandelt wurden, mit denen, die nur TCZ als Monotherapie erhielten (37/57), war die ARR in der Zusatztherapiegruppe in den 2 Jahren vor dem Beginn von TCZ höher (Median 2,0 [IQR 1 – 3] vs. 1,5 [IQR 1 – 2,5]) sowie während der TCZ-Therapie (0,2 [IQR 0 – 0,8] vs. 0 [IQR 0 – 0]). In Übereinstimmung damit erreichten 40 % der Patienten in der Zusatztherapiegruppe eine Schubfreiheit, während es in der Monotherapiegruppe 78 % waren.

Beim Vergleich der beiden Gruppen von Patienten, die zu TCZ wechselten, entweder aufgrund anhaltender Krankheitsaktivität oder wegen Nebenwirkungen, lag die mediane ARR in der ersten Gruppe bei 2,0 (IQR 1,0 – 2,5) während der 2 Jahre vor TCZ und bei 0 (IQR 0 – 0,2) während der TCZ-Therapie, während die mediane ARR in der zweiten Gruppe bei 1,0 (IQR 0,5 – 1,0) bzw. 0 (IQR 0 – 0) für beide Intervalle lag.

3.3 Behinderung (EDSS)

Der mediane EDSS-Score sank signifikant in beiden seropositiven Gruppen, bei MOGAD von 2,75 auf 2,0 ($p < 0,031$) und bei AQP4-IgG-positiver NMOSD von 6,25 auf 4,25 ($p < 0,003$). Der mediane EDSS-Score blieb stabil bei 5,0 in 7/7 doppelt-seronegativen Patienten ($p < 0,77$). Wenn nur Patienten eingeschlossen wurden, die länger als 12 Monate mit TCZ behandelt worden waren, blieb die EDSS-Score-Verbesserung der gesamten Kohorte und der AQP4-IgG-positiven NMOSD Subgruppe weiterhin signifikant. Der EDSS-Score verschlechterte sich nur bei 5/57 (9 %) Patienten der gesamten Kohorte, d. h. bei keinem Patienten mit MOGAD, 3/36 (8 %) Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD und 2/7 (29 %) doppelt-seronegativen Patienten.

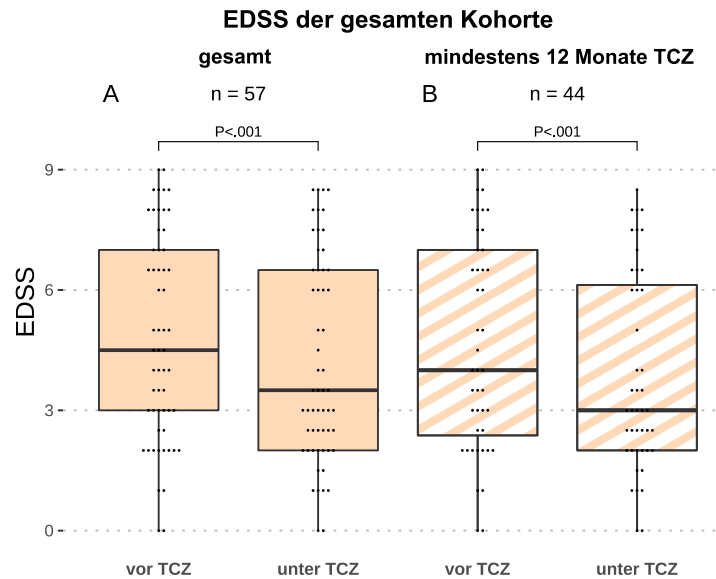


Abb. 11: **EDSS-Verlauf in der gesamten Kohorte, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).**

Abkürzungen: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, TCZ: Tocilizumab.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

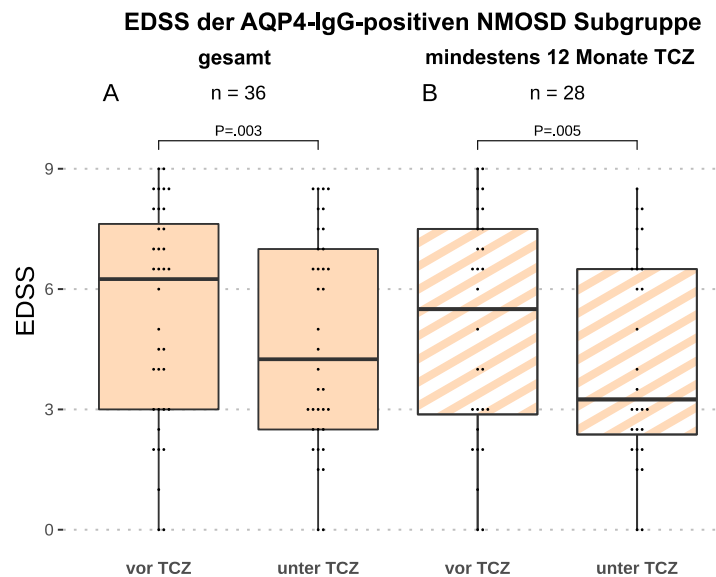


Abb. 12: **EDSS-Verlauf in der AQP4-IgG-positiven Subgruppe, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).**

Abkürzungen: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, TCZ: Tocilizumab, AQP4: Aquaporin-4, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

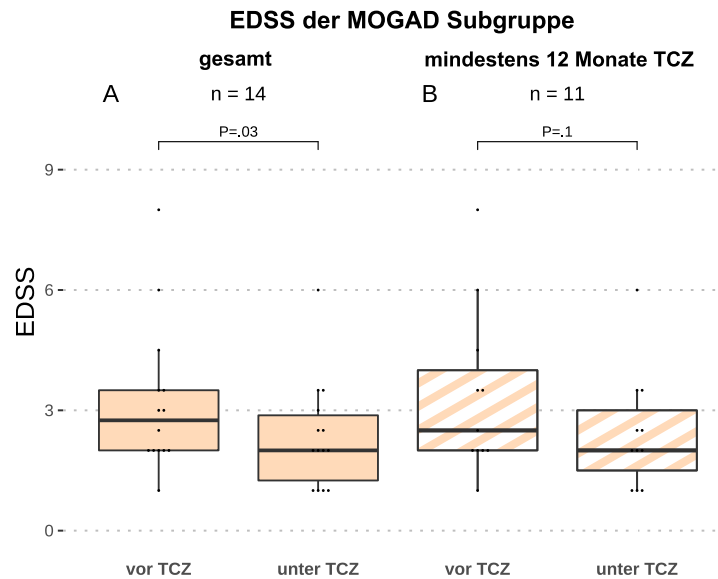


Abb. 13: EDSS-Verlauf in der MOGAD Subgruppe, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).

Abkürzungen: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, TCZ: Tocilizumab, MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

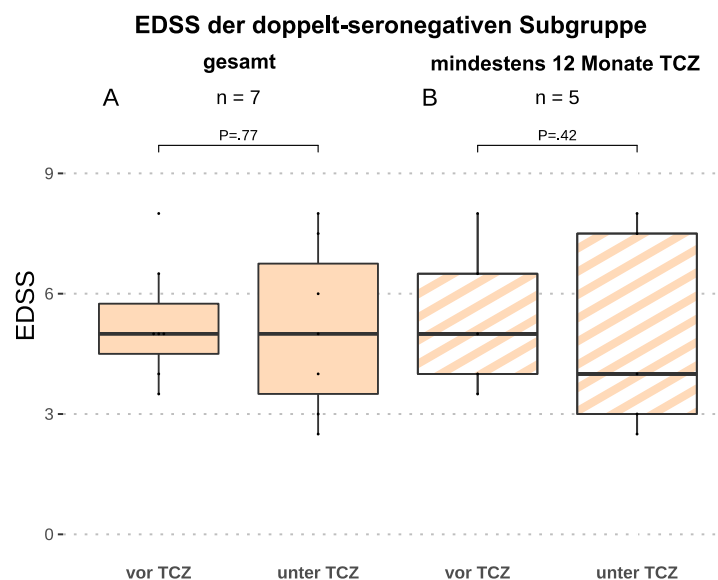


Abb. 14: EDSS-Verlauf in der doppelt-seronegativen Subgruppe, unabhängig von der Behandlungsdauer (A) und in der Subgruppe von Patienten, die mind. 12 Monate mit TCZ behandelt wurden (B).

Abkürzungen: EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, TCZ: Tocilizumab.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

3.4 Visus

Der Visus (rechtes Auge) vor TCZ lag im Mittel bei 0,59, unter TCZ bei 0,67. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,22$). Der Visus (linkes Auge) vor TCZ lag im Mittel bei 0,58, unter TCZ bei 0,62. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,14$).

3.5 Schübe unter der TCZ-Behandlung

Beim Vergleich von Patienten, die während der TCZ-Behandlung Schübe erlitten, mit denen, die keine Schübe erlitten (über die verschiedenen Untergruppen hinweg), waren relapsierende Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD bei Krankheitsmanifestation jünger als nicht-relapsierende Patienten (relapsierend vs. nicht-relapsierend, median 31,4 vs. 36,4 Jahre). Bei Beginn der TCZ-Therapie waren MOGAD- und doppelt-seronegative Patienten, die später Schübe erlitten, älter als nicht-relapsierende Patienten, während relapsierende und nicht-relapsierende AQP4-IgG-positive Patienten ein vergleichbares Alter hatten (relapsierend vs. nicht-relapsierend, AQP4-IgG-positiv median 43,7 vs. 43,6 Jahre; MOGAD 48,5 vs. 41,2; doppelt-seronegative 50,7 vs. 37,8). Relapsierende Patienten hatten eine längere Krankheitsdauer als nicht-relapsierende in den AQP4-IgG-positiven und MOGAD-Gruppen (AQP4-IgG-positiv NMOSD median 8,76 vs. 2,93 Jahre; MOGAD 3,33 vs. 2,11). Das Geschlecht hatte in allen Untergruppen keinen Einfluss auf die Schübe. Unter der TCZ-Therapie traten die meisten Myelitis- und ON-Schübe bei AQP4-IgG-positiver NMOSD und doppelt-seronegativen Patienten auf (AQP4-IgG-positiv NMOSD: Myelitis [14], ON [4]; MOGAD: Myelitis [2], ON + Myelitis [1]; doppelt-seronegativ: Myelitis [4]) (siehe Abb. 15 und Abb. 16).

Vorthherapien und Tocilizumab-Behandlung der AQP4-IgG-positiven NMOSD Patienten

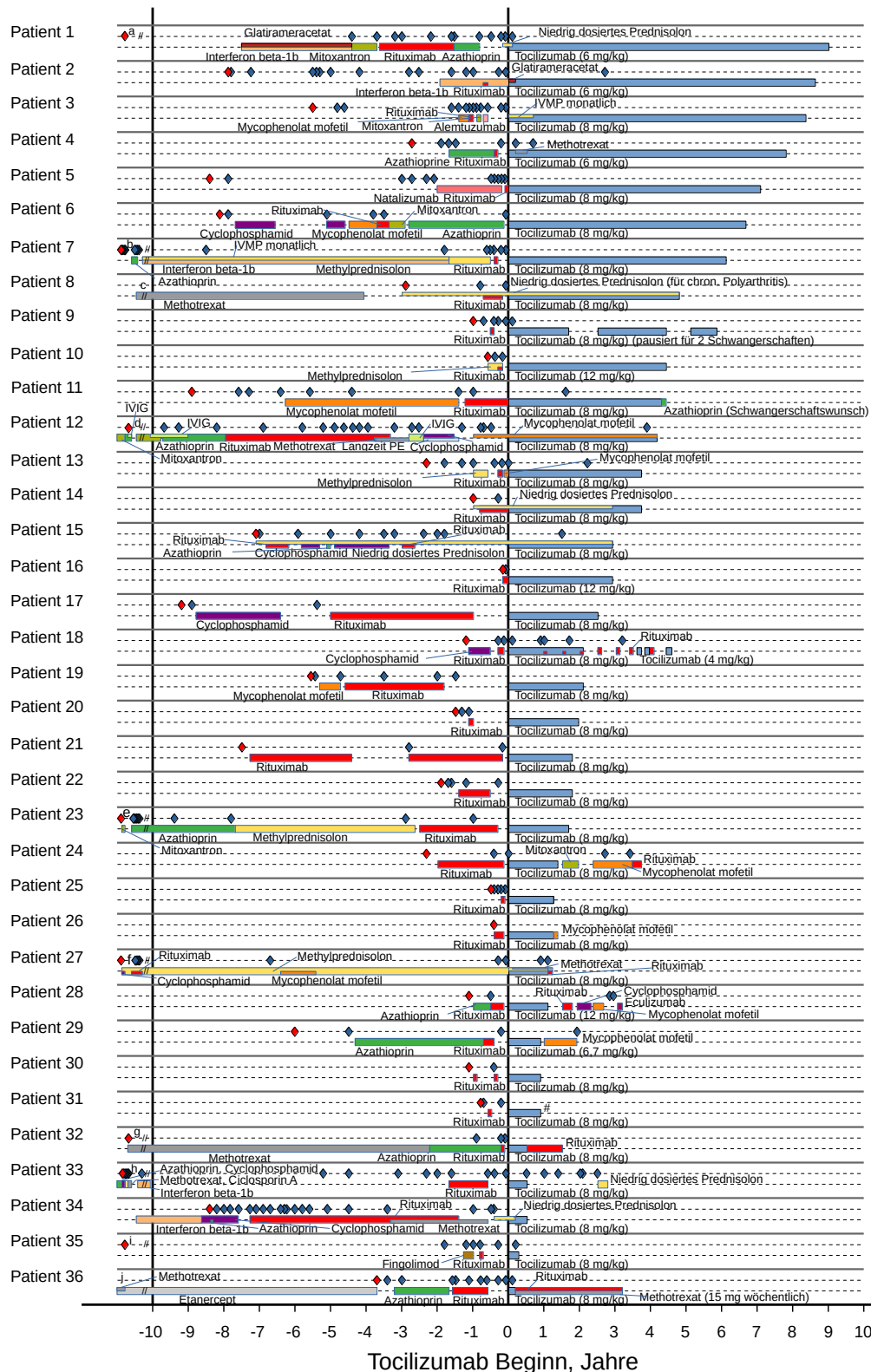


Abb. 15: Krankheitsverläufe und individuelle Immuntherapien der 36 AQP4-IgG-positiven NMOSD-Patienten.

Erstmalige Attacken sind als rote Diamanten dargestellt, weitere Attacken als blaue Diamanten. Abkürzungen: AQP4: Aquaporin-4, IVIG: intravenös verabreichte Immunglobuline, NMOSD:

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung, IVMP: intravenös verabreichtes Methylprednisolon, PE: *plasma exchange* (Plasmaaustauschverfahren), SLE: Systemischer Lupus erythematodes. (a) Zwölf Jahre vor Tocilizumab-Beginn. (b) Vierundzwanzig Jahre vor TCZ-Beginn. (c) Therapie einer chronischen Polyarthrit 2,5 Jahre vor TCZ-Beginn. (d) Fünfzehn Jahre vor TCZ-Beginn. (e and f) Sechzehn Jahre vor TCZ-Beginn. (g) Zehneinhalb Jahre vor TCZ-Beginn. (h) Zweiundzwanzig Jahre vor TCZ-Beginn. (i) Elfeinhalb Jahre vor TCZ-Beginn. (j) Psoriasis Therapie; Aufflammen einer Psoriasis remittierte schließlich vollständig unter Rituximab; # Nachbeobachtungsverlust.

Abbildungen mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

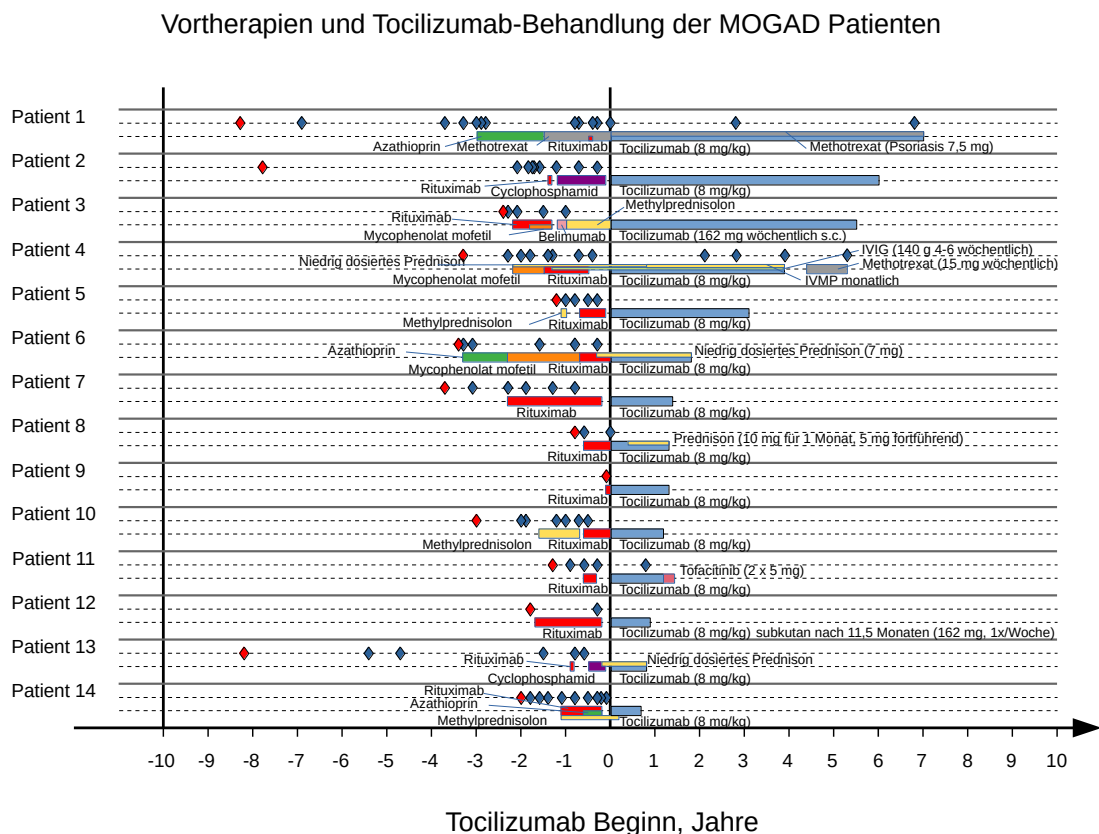


Abb. 16: **Krankheitsverläufe und individuelle Immuntherapien der 14 MOGAD-Patienten.** Erstmalige Attacken sind als rote Diamanten dargestellt, weitere Attacken als blaue Diamanten. Abkürzungen: IVIG: intravenös verabreichte Immunglobuline, IVMP: intravenös verabreichtes Methylprednisolon, MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung. Abbildungen mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

3.6 Beendigung der TCZ-Therapie

Die TCZ-Therapie wurde bei 20/57 Patienten (35,1 %; 15/36 [41,7 %] AQP4-IgG-positive NMOSD, 2/14 [14 %] MOGAD und 3/7 [42,9 %] doppelt-seronegative

Patienten) nach 14,5 Monaten (Median; Spanne 2,9 – 53,9) beendet. 45 % (9/20) dieser Patienten setzten TCZ aus allgemeinen Gründen wie Schwangerschaft, geplanter Schwangerschaft und Patientenpräferenz (z.B. für orale Medikamente) ab, 6 der 20 Patienten (2 AQP4-IgG-positive NMOSD, 3 doppelt-seronegative Erkrankung und 1 MOGAD) beendeten die Therapie aufgrund fortbestehender Krankheitsschüben oder MRT-Aktivität, 5/20 Patienten (alle AQP4-IgG-positive NMOSD) setzten die Behandlung wegen vermuteter Nebenwirkungen wie Ileus (n = 1), Nephritis und Urtikaria im Kontext eines systemischen Lupus erythematodes (SLE; n = 1), Psoriasis-Exazerbation (n = 1) und oberen Atemwegsinfektionen (n = 3) ab, und zu 2 Patienten verlor sich im Verlauf der Kontakt. Zwei Patienten, die TCZ absetzten, begannen die Behandlung nach Abschluss der Schwangerschaft bzw. Behandlung des Ileus erneut. Von den 11 Patienten mit Krankheitsaktivität oder vermuteten Nebenwirkungen erhielten 6 Patienten (55 %) TCZ als Zusatztherapie, und 5 Patienten (45 %) zeigten Schubaktivität, 256 Tage (Median, IQR 73 – 329) nach Beginn der TCZ-Therapie.

Nach Beendigung der TCZ-Behandlung erfolgte eine Therapieumstellung von 6 Patienten auf Rituximab, von 3 Patienten auf Mycophenolat mofetil, von 3 Patienten auf Methotrexat, von 2 Patienten auf Mitoxantron, von 2 Patienten auf orale Steroide und von je einem Patienten auf Tofacitinib bzw. auf Azathioprin bzw. auf Infliximab.

3.7 Schmerzen

Bei der Erstdiagnose berichteten 28/51 Patienten (55 %) über chronische Schmerzen, mit einer medianen Schmerzintensität von 2,0 (IQR 1 – 3; Daten von 27 Patienten). Das Vorhandensein und die Intensität der Schmerzen änderten sich während der TCZ-Behandlung nicht, da 25/52 Patienten (48 %) weiterhin chronische Schmerzen mit einer medianen Intensität von 2,0 (IQR 1 – 3; Daten von 24 Patienten) beim letzten *follow-up* aufwiesen, unabhängig vom AQP4-IgG/MOG-IgG-Serostatus.

3.8 Antikörpertiter

Hinsichtlich der AQP4-IgG-Immunreaktivität zeigten die meisten Patienten (12/16) nach Beginn der TCZ-Behandlung verringerte oder stabile Titer. Längsschnittlich bewertete MOG-IgG-Antikörpertiter waren nur bei 2 von 14 Patienten verfügbar und zeigten ein ähnliches Muster wie bei AQP4-IgG-positiver NMOSD, d. h. eine Abnahme von 1:320 auf 1:32 bzw. von 1:1.280 auf 1:10 (siehe Abb. 17).

Antikörper-Titerverläufe von AQP4-IgG-positiven NMOSD Patienten (n=15)

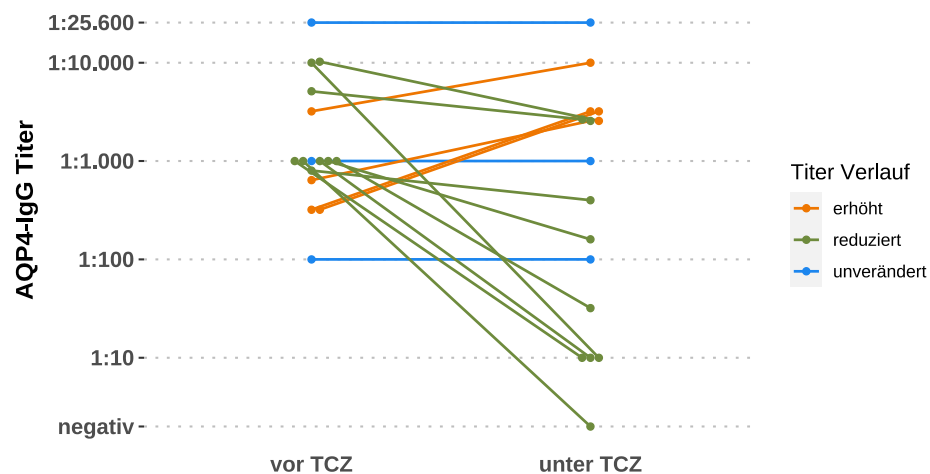


Abb. 17: Antikörper-Titerverläufe von 15 AQP4-IgG-positiven NMOSD Patienten.

Abkürzungen: TCZ: Tocilizumab, AQP4: Aquaporin-4, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung.

Abbildungen mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

3.9 Magnetresonanztomographie

Unter Berücksichtigung longitudinaler zerebraler Magnetresonanztomographien sank der Anteil der Patienten mit Nachweis neuer T2- oder kontrastmittelanreichernder Läsionen signifikant von 43,5 % bei TCZ-Beginn (20/46 Patienten mit verfügbaren Längsschnittdaten) auf 15,2 % (7/46 Patienten; $p = 0,007$) beim letzten verfügbaren MRT-follow-up unter TCZ-Therapie nach im

Mittel 31,6 Monaten (Spanne 4,2 – 95,8). Dieser Rückgang von neuen /aktiven Läsionen war bei MOGAD (Veränderung von 7/13 [53,8 %] auf 1/13 Patienten [7,7 %]; $p = 0,031$) nachweisbar, jedoch nicht in Subgruppen der AQP4-IgG-positiven NMOSD (9/26 [34,6 %] auf 3/26 [11,5 %]; $p = 0,146$) oder der doppelt-seronegativen Erkrankung (4/7 [57,1 %] auf 3/7 [42,9 %]; $p = 1$) (siehe Abb. 18, Abb. 19, Abb. 20, Abb. 21).

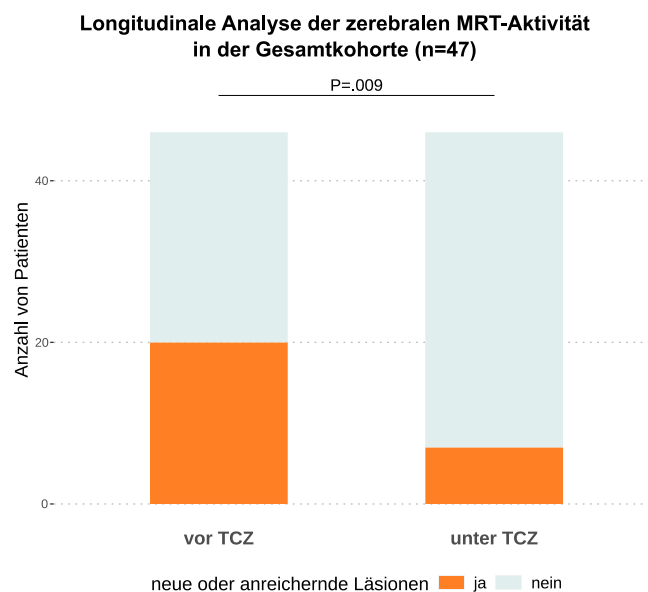


Abb. 18: Longitudinale Analyse der Gesamtkohorte hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im zerebralen MRT vor und unter TCZ-Therapie. Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab. Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

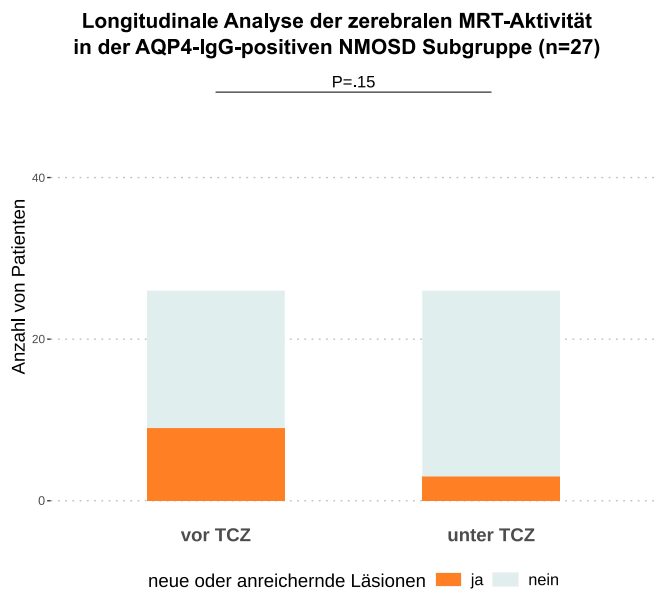


Abb. 19: Longitudinale Analyse der AQP4-IgG-positiven NMOSD Subgruppe hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im zerebralen MRT vor und unter TCZ-Therapie. Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab, AQP4: Aquaporin-4, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung. Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

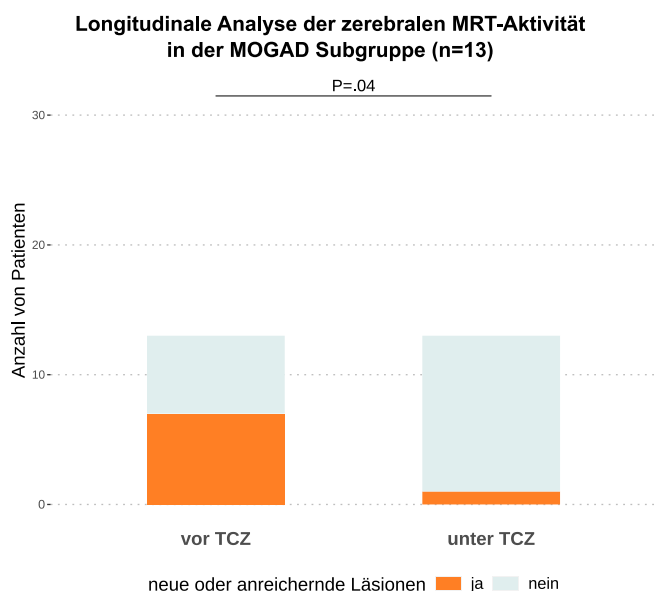


Abb. 20: Longitudinale Analyse der MOGAD Subgruppe hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im zerebralen MRT vor und unter TCZ-Therapie. Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab, MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung. Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

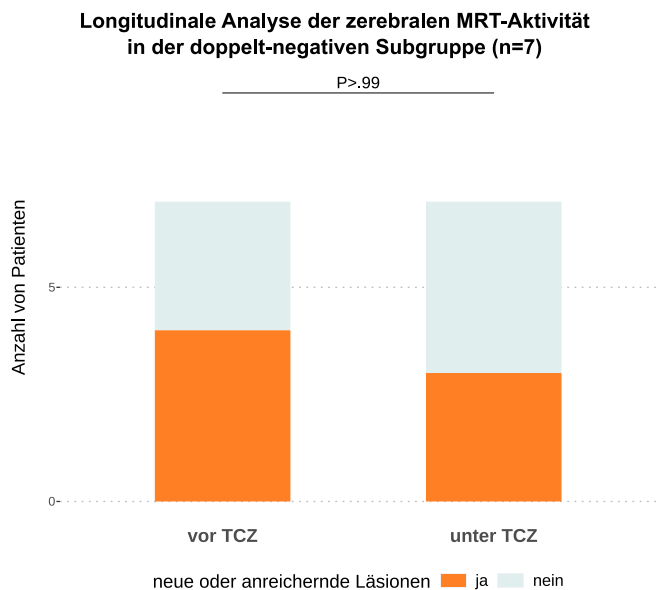


Abb. 21: Longitudinale Analyse der doppelt-negativen Subgruppe hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im zerebralen MRT vor und unter TCZ-Therapie.

Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab.

Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

Bei der spinalen MRT sank der Anteil der Patienten mit aktiven Scans von 71,4 % (25/35 Patienten) bei TCZ-Therapiebeginn auf 28,6 % (10/35; $p < 0,001$) unter TCZ (Mittelwert 40,5 Monate; Spanne 3,7 – 111,3). Dieser Effekt wurde hauptsächlich durch die AQP4-IgG-positive NMOSD-Subgruppe getrieben, mit einem Rückgang von 74,1 % (20/27) auf 25,9 % (7/27) der Patienten während TCZ ($p < 0,001$). Für doppelt-seronegative NMOSD und MOGAD blieb der Anteil der Patienten mit aktiven Scans während TCZ niedrig und stabil (siehe Abb. 22, Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25).

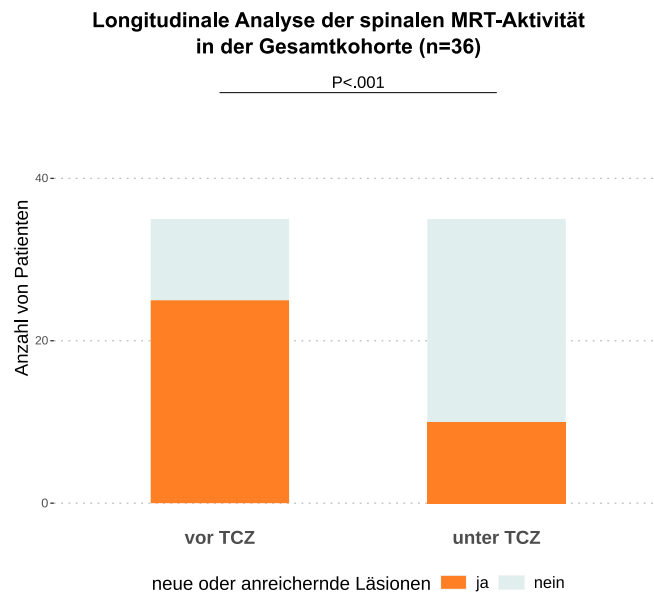


Abb. 22: **Longitudinale Analyse der Gesamtkohorte hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im spinalen MRT vor und unter TCZ-Therapie.**
 Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab.
 Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

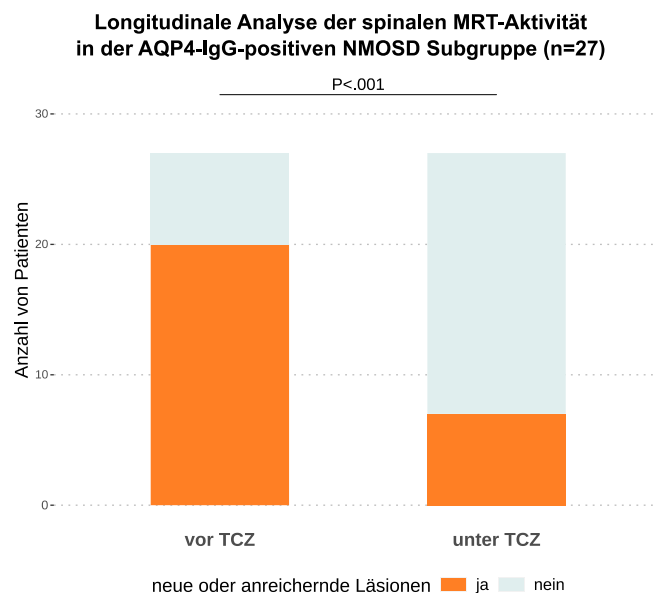


Abb. 23: **Longitudinale Analyse der AQP4-IgG-positiven Subgruppe hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im spinalen MRT vor und unter TCZ-Therapie.**
 Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab, AQP4: Aquaporin-4, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung.
 Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

**Longitudinale Analyse der spinalen MRT-Aktivität
in der MOGAD Subgruppe (n=7)**

P=,48

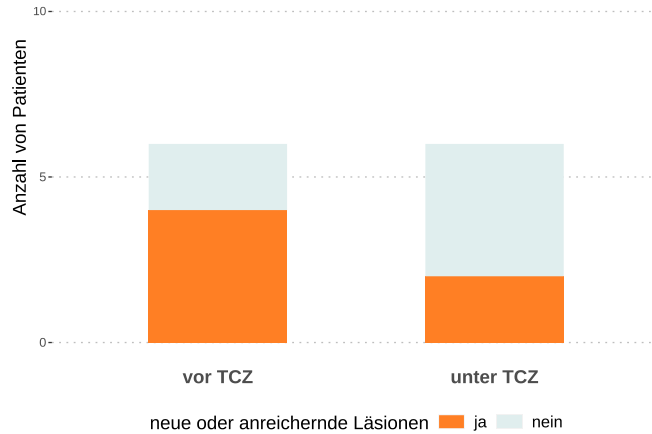


Abb. 24: Longitudinale Analyse der MOGAD Subgruppe hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im spinalen MRT vor und unter TCZ-Therapie.
Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab, MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung.
Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

**Longitudinale Analyse der spinalen MRT-Aktivität
in der doppelt-negativen Subgruppe (n=2)**

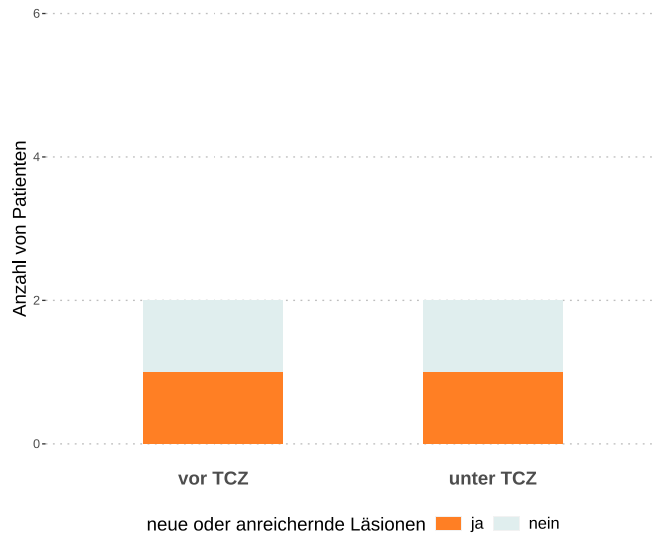


Abb. 25: Longitudinale Analyse der doppelt-negativen Subgruppe hinsichtlich neuer oder KM-anreichernder Läsionen im spinalen MRT vor und unter TCZ-Therapie.
Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie, TCZ: Tocilizumab.
Ausschnitt einer Abbildung mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

3.10 Sicherheitsdaten

3.10.1 Infusionsbedingte Reaktionen und potentielle Nebenwirkungen

Reaktionen während oder kurz nach der TCZ-Infusion traten bei 7/57 (12,3 %) Patienten auf und umfassten Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Beinschwellungen, Hautausschläge, leichte Blutergüsse und Blähungen.

Potentielle Nebenwirkungen der TCZ-Therapie umfassten u.a. Infektionen (33 %) und hierbei wiederkehrende Harnwegsinfektionen (HWI, bei 16 % der Patienten), Infektionen der oberen Atemwege, Erkältungen, Bronchitis und Lungenentzündung (bei 16 %), Mund- oder Lippeninfektionen (bei 7 %; einschließlich Herpes-simplex-Virus, Geschwüre und Candidiasis), ein Erysipel und Hautläsionen, die mit einem SLE vereinbar waren (bei 5 %), und eine (Pyelo-) Nephritis (bei 3,5 %).

Bei 19/57 (33 %) Patienten bestanden 23 Autoimmun-Komorbiditäten, darunter Hashimoto-Thyreoiditis (7), SLE (5), Psoriasis (4), Sjögren-Syndrom (2) sowie Vitiligo, Polyarthritis, Immunthrombozytopenie, Myasthenia gravis und Morbus Crohn (jeweils n=1). Eine Verschlechterung eines SLE und einer Psoriasis während der TCZ-Therapie trat bei 4 Patienten (jeweils 2 aus jeder Gruppe) auf und führte bei 2 dieser 19 (11 %) Patienten (beide AQP-IgG-positive NMOSD) zum Abbruch der TCZ-Therapie.

Es traten keine neuen Krebserkrankungen auf. Ein Fall von fokaler nodulärer Hyperplasie der Leber wurde während der TCZ-Behandlung diagnostiziert.

Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 3 Patienten auf, darunter ein non-ST-Hebungs-Myokardinfarkt nach der ersten Infusion, eine tiefe Venenthrombose und ein leichter Blutdruckanstieg.

Ein Todesfall aufgrund einer wiederkehrenden Lungenentzündung trat 2 Monate nach Absetzen einer 6-monatigen TCZ-Behandlung auf, wurde jedoch von dem behandelnden Arzt nicht als behandlungsbedingt angesehen, da die 58-jährige

Patientin im Rahmen einer schweren AQP4-IgG-positiven NMOSD mit begleitendem SLE sowie einem Uteruskarzinom, einschließlich Operation und Bestrahlung, multimorbide vorerkrankt war.

TCZ-behandelte Patienten mit zusätzlichen Immuntherapien erlitten häufiger eine Lungenentzündung im Vergleich zur Monotherapie-Gruppe (18 % vs. 6 %); andere Nebenwirkungen wie die Reaktivierung chronischer latenter Infektionen (5 % vs. 6 %) waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

3.11 Laborveränderungen

Neutropenie während der TCZ-Therapie, mit einer maximalen Zellzahlreduktion von 61 % unterhalb des unteren Referenzwertes, trat bei 10/57 (18 %) Patienten auf, von denen 3 Patienten eine begleitende Immuntherapie erhielten (MTX, RTX und LDS). Diese 10 Patienten hatten jedoch kein häufigeres Auftreten von typischen neutropeniebedingten Erkrankungen wie Harnwegsinfektionen, Lungenentzündungen und anderen (unspezifischen) Infektionen. Vorübergehende und milde bis moderate Erhöhungen von Leberenzymen und Lipase (2- bis 3-fach über dem oberen Referenzwert) wurden bei 20/57 (35,1 %) Patienten beobachtet. Insbesondere die Alaninaminotransferase war mindestens einmal bei 17/57 (29,8 %) Patienten während der TCZ-Behandlung erhöht und stieg von 28,2 U/L (Mittelwert; Spanne 8 – 90; zu Beginn der TCZ-Therapie) auf 75,6 U/L (Spanne 21 – 179; $p < 0,001$). Die mittleren Gesamtcholesterinwerte stiegen während der TCZ-Therapie leicht an, von 195,3 mg/dL ($n = 37/57$; Spanne 59 – 311) auf 203,8 mg/dL ($n = 44/57$; Spanne 85 – 372; $p = 0,5554$), wobei keine Veränderungen innerhalb der Subgruppen auftraten. Ähnlich blieben die Cholesterinwerte für niedrigdichtes Lipoprotein (LDL) und hochdichtes Lipoprotein (HDL) während der TCZ-Therapie stabil (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: **Sicherheitsprofil von Tocilizumab bei Patienten mit MOGAD und NMOSD.**

Kohorte	MOGAD (n=14)	AQP4-IgG+ (n=36)	Doppelt seronegativ (n=7)	Gesamt (n=57)
Infusion-bezogene Reaktionen, n (%):	1 (7%)	6 (17%)	0 (0%)	7 (12%)
Infektionen:				
Rezidivierende Harnwegsinfekte:	1 (7%)	7 (19%)	1 (14%)	9 (16%)
Virale Infekte der oberen Atemwege/Erkältungen/ Bronchitis/Pneumonie	2 (14%)	5 (14%)	2 (29%)	9 (16%)
Orale oder Lippeninfektionen:	0 (0%)	4 (11%)	0 (0%)	4 (7%)
Erysipele und Hautläsionen wie bei SLE:	0 (0%)	3 (8%)	0 (0%)	3 (5%)
(Pyelo-)Nephritis:	1 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (4%)
Reaktivierung chronisch-latenter Infektionen, n (%):	0 (0%)	3 (8%)	0 (0%)	3 (5%)
Tumore, n (%):	0 (0%)	1 ^a (3%)	0 (0%)	1 ^a (2%)
Kardiovaskuläre Ereignisse, n (%):	0 (0%)	3 (8%)	1 (14%)	4 (7%)
Neutropenie, n (%):	2 (14%)	8 (22%)	0 (0%)	10 (17%)
Leberenzym-Veränderungen, n (%):	2 (14%)	12 (33%)	6 (86%)	20 (35%)
Cholesterol vor TCZ, mg/dl: MW (SD)	195,8 (42,2)	190,5 (65,0)	220,3 (66,8)	195,3 (58,5)
Cholesterol unter TCZ, mg/dl: MW (SD)	199,6 (66,3)	199,9 (46,2)	235,2 (80,4)	203,8 (56,6)
LDL vor TCZ, mg/dl: MW (SD)	126,9 (50,0)	114,0 (47,4)	140,7 (54,5)	121,0 (48,0)
LDL unter TCZ, mg/dl: MW (SD)	129,8 (44,9)	119,2 (43,3)	166,3 (49,5)	126,4 (44,9)
HDL vor TCZ, mg/dl: MW (SD)	60,6 (21,4)	59,4 (22,7)	66,3 (35,7)	60,5 (22,8)
HDL unter TCZ, mg/dl: MW (SD)	70,7 (40,3)	69,8 (41,9)	57,8 (38,5)	68,9 (40,2)

Abkürzungen: AQP4: Aquaporin-4, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein (SI-Umrechnungsfaktoren: zur Konvertierung der Werte für Cholesterol, LDL und HDL zu mmol/l muss mit 0,0259 multipliziert werden), MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, MOGAD: anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein assoziierte Erkrankung, NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung, SLE: Systemischer Lupus erythematodes, TCZ Tocilizumab, ^a FNH (fokale noduläre Hyperplasie), MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Tabelle mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet und übersetzt aus (1).

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert (1).

4 Diskussion

Die hier vorgelegte Studie zeigt Real-World Daten zur IL-6-Rezeptor-Blockade in MOGAD und AQP4-IgG-positiver bzw. -negativer NMOSD. Unter der Therapie mit Tocilizumab (in 65 % als Monotherapie verabreicht) zeigte sich eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate und der MRT-Läsionen in der seropositiven NMOSD- und der MOGAD-Subgruppe. Nach einer Vormedikation mit Rituximab und anderen klassischen Immuntherapien wie z. B. Azathioprin, Mycophenolat mofetil und niedrig-dosierter Steroid-Monotherapie profitierten die meisten Patienten von einem Wechsel auf TCZ. Bemerkenswert ist der lange *follow-up*-Zeitraum bis zu 9 Jahren in dieser Studie im Vergleich zu wenigen anderen Studien in diesem Feld.

Erste Fallberichte, u.a. aus der Klinik für Neurologie der Uniklinik Düsseldorf, aus den Jahren 2011 (65) und kleinere retrospektive Fallserien aus unserer Arbeitsgruppe (n=8 (67); n=3 (64)) und der Kollegen aus Japan (n=7 (66)) der Jahre 2013/14/15 hatten bereits signifikante positive Effekte von Tocilizumab auf die Schubfrequenz, den Grad der Behinderung, Fatigue, den Antikörper-Titer und insbesondere Schmerzen bei der AQP4-IgG-positiven NMOSD zeigen können.

Eine Überlegenheit von Tocilizumab gegenüber einer Therapie mit Azathioprin konnte im Jahr 2020 in der TANGO-Studie gezeigt werden, in der 56 Patienten unter TCZ im Vergleich zu 52 Patienten unter AZA weniger Schübe einer NMOSD erlitten (68), wobei der *follow-up* Zeitraum nur 60 bis 90 Wochen betrug.

Der IL-6-Rezeptor-Antikörper Satralizumab, eine Art technische Weiterentwicklung des Tocilizumabs, wurde in der SAKuraStar-Studie (91) als Monotherapie mit Placebo verglichen und als wirksam bzgl. der Schubratenreduktion und Sicherheit beschrieben; die Schwesterstudie SAKuraSky (92) zeigte gleichartige Ergebnisse auch für eine Kombinationstherapie von Satralizumab mit klassischen Immunsuppressiva, insbesondere bei AQP4-IgG-positiver NMOSD. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen hiermit überein.

Unsere 36 Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD erreichten einen *follow-up*-Zeitraum bis zu 9 Jahren, was aufgrund unserer o. g. langjährigen Vorerfahrungen mit IL-6-Rezeptor-Antikörpern weltweit außergewöhnlich ist.

Die mittlere ARR sank während der TCZ-Therapie signifikant um 80 % in der Gesamtkohorte und um 76 % in der AQP4-IgG-positiven Subgruppe. Auch die spinale MRT-Aktivität zeigte bei den AQP4-IgG-positiven Patienten unter TCZ eine signifikante Abnahme. Die AQP4-IgG-Titer und die EDSS-Scores, als Messwerte des Behinderungsgrades, waren bei den meisten Patienten ebenfalls unter Tocilizumab ebenfalls rückläufig. Diese klinischen und bildgebenden Befunde stimmen mit denen in kleineren retrospektiven Fallserien und der TANGO-Studie überein (67,68,88,121). Ein positiver Effekt einer IL-6-Rezeptor-Blockade auf Schmerzen bei NMOSD-Patienten, wie er bereits in kleineren Fallserien berichtet worden war (64,66), konnte in unserer Studie, aber auch in der SAKuraSky-Studie zu Satralizumab nicht bestätigt werden (92).

Für die MOGAD gibt es bislang keine zugelassene schubprophylaktische Therapie. Einen potentiellen Therapieeffekt durch eine IL-6-Rezeptor-Blockade durch Tocilizumab oder Satralizumab legen aber Arbeiten nahe, die eine Hochregulierung des IL-6 im Liquor, ähnlich der Erhöhung bei AQP4-IgG-positiver NMOSD zeigen konnten (57,118). MOGAD zeigt bei Erwachsenen mit ausreichend langer Beobachtungszeit von über 5 Jahren in ca. 80 % einen schubförmig-rezidivierenden Verlauf (42), worunter teils schwere Behinderungen entstehen können.

Die 14 MOGAD-Patienten in unserer Studie wurden über fast 3 Jahre mit TCZ behandelt und profitierten überwiegend von der Behandlung. So sank die ARR um 93 %, der mediane EDSS-Score wurde von 2,75 auf 2,0 über eine mittlere TCZ-Behandlungsdauer von 31 Monaten reduziert, und ein signifikanter positiver Effekt war auch bzgl. der zerebralen MRT-Läsionen nachweisbar.

Wie bereits erwähnt zeigte sich der positive Effekt auf die ARR-Reduktion konstant auch nach Ausschluss der Patienten mit einer Behandlungsdauer unter 12 Monaten. Die meisten Patienten mit MOGAD (79 % bzw. 73 % für die Patienten, die länger als 12 Monate behandelt wurden) blieben schubfrei. Bei 57 % von ihnen wurde TCZ als Monotherapie eingesetzt. Die übrigen 6 Patienten

wurden zusätzlich mit LDS (n = 4), monatlichen HDS plus IVIG (n = 1) oder MTX (aufgrund einer Psoriasis, n = 1) behandelt.

Bei 21 % der Patienten mit MOGAD trat während der TCZ-Behandlung ein einzelner Schub auf, bei 14 % kam es zu 2 Schüben und bei nur einem Patienten zu 4 Schüben. Eine kleine ebenfalls retrospektive Studie von 10 Patienten mit MOGAD über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 28,6 Monaten konnte eine Schubfreiheit und bildmorphologische Stabilität konstatieren, ebenso einen guten Effekt auf den Schmerz; außer letzterem stimmen unsere Ergebnisse hiermit überein (122). In unserer Kohorte konnte unter TCZ kein Effekt auf den Schmerz gefunden werden, ebenso zeigten sich die spinalen MRT-Läsionen ohne signifikante Reduktion bei allerdings nur noch sehr kleinen analysierbaren Fallzahlen.

Die Wirkung von *add-on* Therapien konnte in unserer Studie keinen eindeutigen Vorteil zeigen, was die Verwendung von TCZ als Monotherapie unterstützt.

Die Sicherheitssignale waren im erwarteten Bereich, entsprechend der üblichen Anwendung von TCZ in der klinischen Praxis. Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 12 % aller Patienten auf, und Infektionen der Harnwege oder Atemwege wurden mit ähnlicher Häufigkeit berichtet.

Bei Patienten mit bereits bestehendem SLE (n = 2) und Psoriasis (n = 2) konnte eine (Re-)Aktivierung oder Verschlechterung der entzündlichen Aktivität beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass diese Patienten besonders überwacht werden sollten.

Laborchemisch konnten eine milde bis moderate Neutropenie bei 18 % und Veränderungen der Leberenzymwerte bei 35 % der Patienten gefunden werden. Der Gesamtcholesterinspiegel sowie die HDL- und LDL-Cholesterinwerte blieben während der TCZ-Therapie stabil (67).

Andere potentiell schubprophylaktische Medikationen zur Behandlung der MOGAD wurden bislang ebenfalls nur in wenigen kleinen Kohorten retrospektiv analysiert:

Speziell die CD20-vermittelte B-Zell-Depletion, welche eine sehr gute Wirksamkeit in der AQP4-IgG-positiven NMOSD zeigt, konnte bei MOGAD einen

relevanten Anteil der Patienten trotz nachweisbarer B-Zell-Depletion nicht vor weiteren Schüben schützen (104,105,123).

Unter einer Therapie mit Azathioprin erlitten 82 % der MOG-IgG-positiven Patienten mindestens einen Schub, was teilweise dem verzögerten Wirkungseintritt und der fehlenden Steroidbegleittherapie zugeschrieben wurde (42).

Eine retrospektive Studie zur IVIG-Erhaltungstherapie bei MOGAD-Patienten zeigte hingegen eine deutliche Reduktion der Schubrate bei einer Minimaldosis von 1 g/kg KG alle 4 Wochen (124), so dass es sich hierbei um einen für die Zukunft relevanten Behandlungsansatz handeln könnte.

Eine Studie aus China konnte zudem zeigen, dass Mycophenolat mofetil in MOGAD Rückfälle verhindern kann, insbesondere bei gleichzeitiger oraler Prednisolonbehandlung (102).

Eine Kohorte von insgesamt 125 Patienten konnte eine Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) durch eine Therapie mit Mycophenolat mofetil, Rituximab und Azathioprin im Vergleich zu unbehandelten erwachsenen Patienten mit MOGAD zeigen; demgegenüber konnte dies durch die Gabe von Methotrexat, Mitoxantron und Cyclophosphamid oder klassische MS-Therapeutika nicht erreicht werden (125).

4.1 Einschränkungen unserer Studie

Bei einer teilweise kurzen Therapiedauer von nur wenigen Monaten kann die tatsächliche jährliche Schubrate (ARR) von einigen Patienten nicht valide extrapoliert werden. Daher betrachteten wir in einer Subgruppenanalyse nur die Patienten, die mindestens 12 Monate mit Tocilizumab behandelt wurden, und konnten jeweils dennoch eine ähnliche ARR verzeichnen.

Als weitere mögliche Limitation der Studie muss die Bewertung der unter TCZ rückläufigen klinischen und paraklinischen Parameter diskutiert werden: bei den meisten Patienten wurde die TCZ-Therapie in oder kurz nach einer akuten

Schubphase initiiert, als die Patienten schubbedingt einen hohen EDSS aufwiesen. Der letzte EDSS unter TCZ wurde dem hingegen meist während einer Remissionsphase erhoben und war dadurch häufig niedriger, was aber nicht als alleiniger Therapieeffekt des TCZ gewertet werden kann. Ähnliche Effekte könnten Einfluss auf die positive Entwicklung der zerebralen und spinalen MRT-Aktivität gehabt haben.

Einschränkend wirkte sich insbesondere auch das retrospektive und multizentrische Design dieser Studie aus: es lagen unterschiedliche TCZ-Behandlungsregimes und MRT-Protokolle vor, auch fehlten Titer-Daten oder gänzliche Angaben zu MOG-IgG-Tests von 10/36 (28 %) AQP4-IgG-positiven Patienten. Dahingehend kann aber konstatiert werden, dass bei AQP4-IgG-positiven Patienten so gut wie keine MOG-Positivität zu erwarten ist, so dass dieser Punkt vernachlässigbar ist (27).

Eine weitere Einschränkung ist die relativ kleine Stichprobengröße, was angesichts der Seltenheit von NMOSD und MOGAD in Verbindung mit einer seltenen off-label-Behandlung mit TCZ jedoch gerechtfertigt ist.

4.2 Schlussfolgerungen

Trotz der genannten Einschränkungen unterstützt diese bis dato größte Real-World-Studie einerseits die langfristige Effektivität und Sicherheit einer IL-6-Rezeptor-Blockade mit Tocilizumab in der Behandlung insbesondere RTX-refraktärer AQP4-IgG-positiver NMOSD-Patienten mit einer Therapiedauer von bis zu 9 Jahren. Andererseits legen unsere Ergebnisse in einer der bislang größten publizierten IL-6R-Antikörper behandelten MOGAD-Kohorten eine ähnliche Rolle nahe und unterstreichen die Notwendigkeit von randomisierten, kontrollierten Studien mit dem Ziel einer ersten zugelassenen Therapie auch dieser Erkrankung. Auch auf Grundlage unserer Daten führt die Firma Hoffmann-La Roche daher derzeit eine randomisierte kontrollierte Studie von Satralizumab vs. Placebo bei Patienten mit schubförmiger MOGAD durch (Meteoroid-Studie; (115)) und UCB Biopharma untersucht in einem ähnlichen Setting den FcRn-Inhibitor Rozanolixizumab vs. Placebo in der cosMOG Studie (116). Die

vorgelegte Studie liefert Klasse-III-Evidenz dafür, dass TCZ die Wahrscheinlichkeit von Schüben bei Patienten mit refraktärer MOGAD und NMOSD verringert.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, u. a. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* Januar 2022;9(1):e1100.
2. Video summary of „Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG–Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders“ by Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. [Internet]. Verfügbar unter: <https://youtu.be/RyCBgqoHhkc>
3. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. Bd. 10, *J Neuroinflammation.* 2013. S. 8.
4. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. Part 2: „Spinal amaurosis“, or how it all began. Bd. 16, *J Neuroinflammation.* 2019. S. 280.
5. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica (Devic’s syndrome). Bd. 122, *Handb Clin Neurol.* 2014. S. 581–99.
6. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, u. a. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. Bd. 9, *J Neuroinflammation.* 2012. S. 14.
7. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Bd. 6, *Nat Rev Neurol.* 2010. S. 383–92.
8. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, u. a. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Bd. 364, *Lancet.* 2004. S. 2106–12.
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. Bd. 202, *J Exp Med.* 2005. S. 473–7.
10. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, u. a. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic’s neuromyelitis optica. *Brain.* Juli 2002;125(Pt 7):1450–61.
11. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Bd. 10, *Nat Rev Neurol.* 2014. S. 493–506.
12. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica produced by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Acta Neuropathol Commun.* 11. Juli 2019;7(1):112.

13. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. Bd. 9, Front Neurol. 2018. S. 888.
14. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Bd. 66, Neurology. 2006. S. 1485–9.
15. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, u. a. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Bd. 85, Neurology. 2015. S. 177–89.
16. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, u. a. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. Neurology. 23. Oktober 2018;91(17):e1642–51.
17. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. Bd. 68, Neurology. 2007. S. 603–5.
18. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, u. a. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol. Juli 2023;270(7):3341–68.
19. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 22. Oktober 2020;6(1):85.
20. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, u. a. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology. 17. März 2015;84(11):1165–73.
21. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, Nelson PA, Stroud RM, Cree BAC, u. a. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. Ann Neurol. Juli 2012;72(1):53–64.
22. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. Int J Neurosci. Dezember 2016;126(12):1051–60.
23. Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, Myhr KM, Torkildsen Ø. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol. Dezember 2021;268(12):4522–36.
24. Creative Commons Lizenz 4.0. Last accessed September 19, 2025. [Internet]. Verfügbar unter: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
25. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, u. a. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. Oktober 2025;24(10):850–65.

26. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, u. a. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* März 2023;22(3):268–82.
27. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, u. a. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *Bd. 13, J Neuroinflammation.* 2016. S. 279.
28. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, Aksamit AJ, Pittock SJ, Keegan BM, u. a. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis. *Ann Neurol.* März 2016;79(3):437–47.
29. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* November 2021;8(6):e1084.
30. Zalewski NL, Krecke KN, Weinshenker BG, Aksamit AJ, Conway BL, McKeon A, u. a. Central canal enhancement and the trident sign in spinal cord sarcoidosis. *Neurology.* 16. August 2016;87(7):743–4.
31. Tao S, Zhang Y, Ye H, Guo D. AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) coexisting with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis: A case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord.* Oktober 2019;35:185–92.
32. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem.* Januar 1999;72(1):1–9.
33. Williams JL, Kithcart AP, Smith KM, Shawler T, Cox GM, Whitacre CC. Memory cells specific for myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) govern the transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Bd. 234, J Neuroimmunol.* 2011. S. 84–92.
34. Mader S, Ho S, Wong HK, Baier S, Winklmeier S, Riemer C, u. a. Dissection of complement and Fc-receptor-mediated pathomechanisms of autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28. März 2023;120(13):e2300648120.
35. Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, u. a. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain.* 1. Mai 2020;143(5):1431–46.
36. Salama S, Khan M, Shanechi A, Levy M, Izbudak I. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler.* 2020. S. 1352458519893093.
37. Hacohen Y, Palace J. Time to separate MOG-Ab-associated disease from AQP4-Ab-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Bd. 90, Neurology.* 2018. S. 947–8.

38. Mader S, Kümpfel T, Meinl E. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases. *Curr Opin Neurol*. Juni 2020;33(3):362–71.
39. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, Endmayr V, Hochmeister S, u. a. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*. Mai 2020;139(5):875–92.
40. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, u. a. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. Bd. 15, *J Neuroinflammation*. 2018. S. 134.
41. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, u. a. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. September 2021;20(9):762–72.
42. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, u. a. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. Bd. 13, *J Neuroinflammation*. 2016. S. 280.
43. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, u. a. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oktober 2020;91(10):1126–8.
44. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom RF, u. a. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler*. Juni 2020;26(7):806–14.
45. Hyun JW, Kwon YN, Kim SM, Lee HL, Jeong WK, Lee HJ, u. a. Value of Area Postrema Syndrome in Differentiating Adults With AQP4 vs. MOG Antibodies. Bd. 11, *Front Neurol*. 2020. S. 396.
46. Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Cohen M, u. a. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. *Mult Scler*. Juli 2020;26(8):936–44.
47. Chen JJ, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, López-Chiriboga ASS, Fryer JP, Leavitt JA, u. a. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol*. November 2018;195:8–15.
48. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson APD, u. a. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. April 2016;22(4):470–82.

49. Ramanathan S, Fraser C, Curnow SR, Ghaly M, Leventer RJ, Lechner-Scott J, u. a. Uveitis and optic perineuritis in the context of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositivity. *Eur J Neurol*. August 2019;26(8):1137-e75.
50. Corbali O, Chitnis T. Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Front Neurol*. 2023;14:1137998.
51. Ataie-Kachoie P, Pourgholami MH, Morris DL. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. April 2013;24(2):163–73.
52. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254–66.
53. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Bd. 40, Eur J Immunol*. 2010. S. 1830–5.
54. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227–36.
55. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. Juni 2018;17(6):395–412.
56. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, u. a. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 3. September 2020;7(5):e841.
57. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, u. a. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *Bd. 89, J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018. S. 927–36.
58. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, u. a. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Bd. 16, Mult Scler*. 2010. S. 1443–52.
59. Agasing AM, Wu Q, Khatri B, Borisow N, Ruprecht K, Brandt AU, u. a. Transcriptomics and proteomics reveal a cooperation between interferon and T-helper 17 cells in neuromyelitis optica. *Nat Commun*. 5. Juni 2020;11(1):2856.
60. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, u. a. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Bd. 108, Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. S. 3701–6.
61. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, Shimizu F, Yamamoto E, u. a. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Bd. 4, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017. S. e311.

62. RoActemra SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Last accessed August 23, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf
63. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, u. a. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum.* Februar 2010;62(2):542–52.
64. Ayzenberg I, Kleiter I, Schroder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, u. a. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *Bd. 70, JAMA Neurol.* 2013. S. 394–7.
65. Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, u. a. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol.* 1. März 2013;70(3):390–3.
66. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, u. a. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Bd. 82, Neurology.* 2014. S. 1302–6.
67. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stogbauer F, u. a. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Bd. 72, JAMA Neurol.* 2015. S. 756–63.
68. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, u. a. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Bd. 19, Lancet Neurol.* 2020. S. 391–401.
69. NEMOS - Neuromyelitis optica Study Group. Accessed June 22, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: <https://nemos-net.de>
70. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, u. a. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* Januar 2024;271(1):141–76.
71. Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O, u. a. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol.* März 2016;263(3):575–82.
72. Asseoyer S, Henke E, Trebst C, Hümmert MW, Wildemann B, Jarius S, u. a. Pain, depression, and quality of life in adults with MOG-antibody-associated disease. *Eur J Neurol.* Mai 2021;28(5):1645–58.
73. Hümmert MW, Schöppe LM, Bellmann-Strobl J, Siebert N, Paul F, Duchow A, u. a. Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO

Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCENMO Study. *Neurology*. 15. März 2022;98(11):e1184–96.

74. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporeal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, u. a. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation*. 3. September 2020;17(1):261.
75. Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kümpfel T, Schippling S, Wildemann B, u. a. [Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Consensus recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group]. *Bd. 82, Nervenarzt*. 2011. S. 768–77.
76. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, u. a. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Bd. 261, J Neurol*. 2014. S. 1–16.
77. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, u. a. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Bd. 79, Ann Neurol*. 2016. S. 206–16.
78. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Hellwig K, u. a. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Bd. 5, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018. S. e504.
79. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. Oktober 1998;51(4):1219–20.
80. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, u. a. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. September 2009;66(9):1128–33.
81. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci*. Mai 2004;31(2):265–7.
82. Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*. 2007;46(19):1671–2.
83. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, u. a. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology*. 19. Oktober 2010;75(16):1423–7.
84. SOLIRIS PRESCRIBING INFORMATION. Last accessed June 25, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125166s431lbl.edt.pdf

85. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, u. a. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Bd. 381, N Engl J Med. 2019. S. 614–25.
86. ULTOMIRIS SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Last accessed Aug 9, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf
87. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, u. a. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Ann Neurol. Juni 2023;93(6):1053–68.
88. Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. Bd. 39, Mult Scler Relat Disord. 2019. S. 101920.
89. Lotan I, McGowan R, Levy M. Anti-IL-6 Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review of Safety and Efficacy. Bd. 19, Curr Neuroparmacol. 2021. S. 220–32.
90. Bennett JL, Fujihara K, Saiz A, Traboulsee AL, Greenberg BM, Weinshenker BG, u. a. Long-Term Efficacy and Safety of Satralizumab in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From the SAKuraMoon Open-Label Extension Study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. September 2025;12(5):e200450.
91. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, u. a. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Bd. 19, Lancet Neurol. 2020. S. 402–12.
92. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, u. a. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Bd. 381, N Engl J Med. 2019. S. 2114–24.
93. Enspryng SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Last accessed August 27, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_en.pdf
94. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, u. a. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Bd. 19, Lancet Neurol. 2020. S. 298–306.
95. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, u. a. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Bd. 394, Lancet. 2019. S. 1352–63.

96. Uplizna SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Last accessed August 28, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220629156033/anx_156033_en.pdf
97. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, u. a. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Bd. 140, Brain*. 2017. S. 3128–38.
98. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, u. a. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *Bd. 89, J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018. S. 127–37.
99. Trewin BP, Dale RC, Qiu J, Chu M, Jeyakumar N, Dela Cruz F, u. a. Oral corticosteroid dosage and taper duration at onset in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease influences time to first relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 16. Oktober 2024;95(11):1054–63.
100. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, u. a. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022;13:885218.
101. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, u. a. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. November 2020;29:41–53.
102. Li S, Ren H, Xu Y, Xu T, Zhang Y, Yin H, u. a. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: A prospective study. *Bd. 7, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020.
103. Wang M, Zeng P, Du C, Xue H, Cui Z, Zhang H, u. a. Differential efficacy of mycophenolate mofetil in adults with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Mult Scler Relat Disord*. August 2021;53:103035.
104. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, Jitprapaikulsan J, Dubey D, Lopez Chiriboga ASS, u. a. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 14. Juli 2020;95(2):e111–20.
105. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, u. a. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Bd. 44, Mult Scler Relat Disord*. 2020. S. 102251.
106. Biotti D, Lerebours F, Bonneville F, Ciron J, Clanet M, Brassat D. Late-onset neutropenia and neurological relapse, during long-term rituximab therapy in myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody spectrum disorder. *Bd. 24, Mult Scler*. 2018. S. 1645–7.

107. Mealy MA, Levy M. A pilot safety study of ublituximab, a monoclonal antibody against CD20, in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Medicine (Baltimore)*. Juni 2019;98(25):e15944.
108. Ding J, Jiang X, Cai Y, Pan S, Deng Y, Gao M, u. a. Telitacicept following plasma exchange in the treatment of subjects with recurrent neuromyelitis optica spectrum disorders: A single-center, single-arm, open-label study. *CNS Neurosci Ther*. Oktober 2022;28(10):1613–23.
109. Zhang C, Tian DC, Yang CS, Han B, Wang J, Yang L, u. a. Safety and Efficacy of Bortezomib in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 1. August 2017;74(8):1010–2.
110. Cabrera-Maqueda JM, Sepulveda M, García RR, Muñoz-Sánchez G, Martínez-Cibrian N, Ortiz-Maldonado V, u. a. CD19-Directed CAR T-Cells in a Patient With Refractory MOGAD: Clinical and Immunologic Follow-Up for 1 Year. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. September 2024;11(5):e200292.
111. Aghajanian H, Rurik JG, Epstein JA. CAR-based therapies: opportunities for immuno-medicine beyond cancer. *Nat Metab*. Februar 2022;4(2):163–9.
112. Carnero Contentti E, de Oliveira Boldrini V, Casallas-Vanegas A, Gluscevic S, Koc ER, Samadzadeh S, u. a. Future treatments for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: the clinical trial landscape. *Expert Opin Emerg Drugs*. 24. September 2025;1–15.
113. Hospices Civils de Lyon. A Randomized, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Azathioprine for the Prevention of Relapse in Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG)-Antibody Associated Disease. Last accessed October 18, 2025. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Jan. Report No.: NCT05349006. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349006>
114. Zhang C. A Randomized, Controlled, Multicenter Study To Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab In Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD). Last accessed October 18, 2025. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Sep. Report No.: NCT06452537. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06452537>
115. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab as Monotherapy or in Addition to Baseline Therapy in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease (MOGAD). Last accessed October 18, 2025. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Sep. Report No.: NCT05271409. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05271409>
116. UCB Biopharma SRL. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase 3, Pivotal Study With an Open-Label Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Participants With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody-Associated Disease (MOG-AD). Last accessed October 18, 2025. [Internet].

clinicaltrials.gov; 2025 Aug. Report No.: NCT05063162. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063162>

117. Kothur K, Wienholt L, Tantsis EM, Earl J, Bandodkar S, Prelog K, u. a. B Cell, Th17, and Neutrophil Related Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokines Are Elevated in MOG Antibody Associated Demyelination. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149411.
118. Uzawa A, Mori M, Masuda H, Muto M, Ohtani R, Aoyama S, u. a. Contributions of CSF interleukin-6 elevation to the pathogenesis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Mult Scler*. Juli 2024;30(8):977–82.
119. NOMADMUS Study. Last accessed August 11, 2024. [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.edmus.org/en/studies/nomadmus.html>
120. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Last accessed June 24, 2020. [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.r-project.org/>
121. Araki M. Blockade of IL-6 signaling in neuromyelitis optica. Bd. 130, *Neurochem Int*. 2019. S. 104315.
122. Elsbernd PM, Hoffman WR, Carter JL, Wingerchuk DM. Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): A case-series and review. Bd. 48, *Mult Scler Relat Disord*. 2021. S. 102696.
123. Durozard P, Rico A, Boutiere C, Maarouf A, Lacroix R, Cointe S, u. a. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. Bd. 87, *Ann Neurol*. 2020. S. 256–66.
124. Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, Levy M, Lotan I, Wilf-Yarkoni A, u. a. Association of Maintenance Intravenous Immunoglobulin With Prevention of Relapse in Adult Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol*. 1. Mai 2022;79(5):518–25.
125. Cobo-Calvo A, Sepulveda M, Rollot F, Armangue T, Ruiz A, Maillart E, u. a. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. Bd. 16, *J Neuroinflammation*. 2019. S. 134.

6 Anhang

Abb. 1, Abb. 2 und Abb. 3 wurden mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. wiederverwendet aus Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, u. a. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 17. März 2015;84(11):1165–73.

Abb. 4 wurde unter der Creative Commons Lizenz 4.0 wiederverwendet: „Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder“, Trygve Holmøy, Rune Alexander Høglund, Zsolt Illes, Kjell-Morten Myhr & Øivind Torkildsen, CC BY 4.0, via Wikimedia Commons.

Abb. 5 wurde mit Genehmigung von Elsevier reproduziert: "Reprinted from *The Lancet Neurology*, Vol. 22, Issue 3, Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, u. a., Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria, Pages 268 - 282, Copyright (2023), with permission from Elsevier." Die Bilder E und F in Abb. 1 wurden wiederum mit weiterer Genehmigung von John Wiley and Sons reproduziert: "Reprinted from *European Journal of Neurology*, Vol 26(8), Ramanathan S, Fraser C, Curnow SR, Ghaly M, Leventer RJ, Lechner-Scott J, u. a., Uveitis and optic perineuritis in the context of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositivity, Pages 1137-e75, Copyright (2019), with permission from John Wiley and Sons."

Abb. 6 wurde unter der Creative Commons Lizenz 4.0 wiederverwendet: „Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease“, Corbali and Chitnis, CC BY 4.0, via Wikimedia Commons.

Abb. 7, Abb. 8, Abb. 9, Abb. 10, Abb. 11, Abb. 12, Abb. 13, Abb. 14, Abb. 15, Abb. 16, Abb. 17, Abb. 18, Abb. 19, Abb. 20, Abb. 21, Abb. 22, Abb. 23, Abb. 24 und Abb. 25 sowie Tabelle 1 und Tabelle 3 wurden von mir erstellt und mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. aus (1) wiederverwendet und übersetzt („Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur“).

Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich für die sehr gute Betreuung durch PD Dr. med. Marius Ringelstein bedanken. Zu jeder Zeit stand mit ihm ein geduldiger Experte mit exzellentem Rat zur Verfügung.

Mein großer Dank gilt auch Univ.-Prof. Dr. med. M. Schott, welcher sich als Co-Betreuer bereit erklärt hat, und mir diese Promotion damit ebenfalls ermöglicht hat.

Nicht zu unterschätzen war die freundliche Expertise von Univ.-Prof. Dr. med. Orhan Aktas.

In speziellen statistischen Fragen zu linearen Modellen konnte Prof. Dr. med. Philipp Albrecht hilfreich zur Seite stehen.

Für spezielle statistische Fragen konnte ich mich jederzeit auf die kompetente und freundliche Hilfe von Fr. Dr. med. Katinka Fischer verlassen.

Ein großer Dank geht an meine Freundin Britta, die großes Verständnis aufgebracht und mich geduldig unterstützt hat.