

Aus dem Institut für Klinische Neuroimmunologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Eine retrospektive Kohortenanalyse: Klinische Charakteristika und  
Immuntherapien bei Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen  
und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten  
Erkrankungen  
am Institut für Klinische Neuroimmunologie

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Theresa Gruber

aus Kelheim  
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Tania Kümpfel

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Shahnaz Christina Azad

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Tanja Hochstrasser

Weitere Gutachter: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: \_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Geschichte der Neuromyelitis optica .....	1
1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung .....	3
1.2.1 Epidemiologie .....	3
1.2.2 NMOSD-typische Symptome .....	4
1.2.3 Pathophysiologie der Aquaporin 4-Antikörper seropositiven NMOSD .....	5
1.2.4 Pathophysiologie der doppelt-seronegativen NMOSD.....	6
1.2.5 Krankheitsverlauf.....	7
1.2.6 Diagnosekriterien der NMOSD .....	8
1.3 Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierte Erkrankung .....	10
1.3.1 Epidemiologie und klinische Charakteristika .....	10
1.3.2 Symptome und Krankheitsverlauf der MOGAD .....	11
1.3.3 Pathophysiologie.....	11
1.3.4 Diagnosekriterien der MOGAD.....	12
1.4 Differentialdiagnosen der NMOSD und MOGAD .....	13
1.5 Therapie der NMOSD und MOGAD .....	14
1.5.1 Schubbehandlung.....	14
1.5.2 Intervalltherapie der NMOSD .....	15
1.5.2.1 Monoklonale Antikörper.....	16
1.5.2.2 Klassische Immunsuppressiva .....	18
1.5.3 Intervalltherapie der MOGAD .....	19
1.6 Dauer der Behandlung und Nebenwirkungen unter Immuntherapie.....	20
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>22</b>
<b>3 Patienten und Methoden</b> .....	<b>24</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	24
3.2 Datenerhebung .....	24
3.3 Datenauswertung .....	25
3.3.1 Analysen zu Teil 1: Klinische Charakteristika und Komorbiditäten	25
3.3.2 Analysen zu Teil 2: Darstellung aller Immuntherapien.....	29
3.3.3 Analysen zu Teil 3: Langzeittherapien (≥ 24 Monate) mit Rituximab im Vergleich zu klassischen Immunsuppressiva .....	30
3.3.4 Analysen zu Teil 4: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum ..	32
3.3.5 Statistik .....	33
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
4.1 Teil 1: Klinische Charakteristika und Komorbiditäten .....	35

4.1.1	Geschlechterverteilung .....	38
4.1.2	Erkrankungsdauer in Jahren.....	38
4.1.3	Krankheitserstmanifestationen.....	39
4.1.4	Alter bei Erkrankungsbeginn und Spätmanifestationen .....	42
4.1.5	Erkrankungsschwere und Verlauf.....	45
4.1.6	Progressionsindex .....	47
4.1.7	Komorbiditäten: Autoimmun- und Tumorerkrankungen .....	48
4.1.7.1	Autoimmunerkrankungen .....	48
4.1.7.2	Tumorerkrankungen.....	50
4.1.8	Antikörperstatusverlauf .....	51
4.2	Teil 2: Immuntherapien .....	53
4.2.1	Therapieentwicklung im Langzeitverlauf.....	54
4.2.2	EDSS-Entwicklung unter Immuntherapie .....	57
4.2.2.1	EDSS-Entwicklung unter Rituximab-Therapie .....	57
4.2.2.2	EDSS-Entwicklung unter CIS-Therapie .....	60
4.2.3	Abbruchraten der Immuntherapien und deren Gründe .....	63
4.2.4	Nebenwirkungen unter Immuntherapie .....	67
4.3	Teil 3: Analysen im Detail zu einer Langzeittherapie mit Rituximab im Vergleich zu einer Langzeittherapie mit klassischen Immunsuppressiva. 69	
4.3.1	Erkrankungsschübe unter Langzeit-Immuntherapie .....	69
4.3.1.1	Schübe unter Rituximab-Langzeittherapie.....	69
4.3.1.2	Schübe unter CIS-Langzeittherapie .....	72
4.3.2	Therapiedauer und EDSS-Werte unter Langzeit-Immuntherapie ...	75
4.3.3	Nebenwirkungen unter Langzeit-Immuntherapien mit besonderem Fokus auf Infektionen .....	78
4.3.3.1	Nebenwirkungen unter Rituximab-Langzeittherapie.....	78
4.3.3.2	Nebenwirkungen unter CIS-Langzeittherapie .....	80
4.4	Teil 4: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum.....	81
4.4.1	Immunglobulinwerte im Serum und deren Veränderungen im Verlauf .....	81
4.4.2	Immunglobulinwerte im Serum und Auftreten von Infektionen ....	84
4.4.3	Prädiktoren für das Auftreten von Infekten unter Immuntherapie ..	86
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>88</b>
5.1	Teil 1: Klinische Charakteristika, Komorbiditäten und Antikörperverläufe .....	88
5.1.1	Geschlechterverteilung .....	89
5.1.2	Erstmanifestationen in den verschiedenen Kohorten.....	89
5.1.3	Alter bei Erkrankungsbeginn und Very-late-onset-NMOSD .....	91
5.1.4	Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere und Verlauf .....	91
5.1.5	Komorbiditäten: Koexistenzielle Autoimmunerkrankungen.....	93
5.1.6	Komorbiditäten: Tumorerkrankungen .....	93

5.1.7	Antikörperstatusverlauf .....	96
5.2	Teil 2: Immuntherapien .....	98
5.2.1	Therapieentwicklung im Langzeitverlauf .....	98
5.2.2	EDSS-Entwicklung unter Immuntherapie .....	100
5.2.3	Abbruchraten der Immuntherapien und deren Gründe .....	100
5.2.4	Nebenwirkungen unter Immuntherapie .....	101
5.3	Teil 3: Analyse der Langzeittherapien mit Rituximab und klassischen Immunsuppressiva.....	103
5.3.1	Erkrankungsschübe unter Langzeit-Immuntherapie .....	103
5.3.1.1	Schübe unter Rituximab-Langzeittherapie.....	103
5.3.1.2	Schübe unter CIS-Langzeittherapie .....	105
5.3.2	Therapiedauer und EDSS-Werte unter Langzeit-Immuntherapie .	106
5.3.3	Nebenwirkungen unter Langzeit-Immuntherapie mit besonderem Fokus auf Infektionen .....	108
5.4	Teil 4: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum.....	110
5.4.1	Immunglobulinwerte im Serum und deren Veränderungen im Verlauf .....	110
5.4.2	Immunglobulinwerte im Serum und Auftreten von Infektionen ...	111
5.4.3	Prädiktoren für das Auftreten von Infekten unter Immuntherapie	112
5.5	Diskussion der Methoden und Limitationen .....	113
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>115</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>119</b>
<b>8</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>122</b>
<b>9</b>	<b>Publikation .....</b>	<b>124</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>125</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>141</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>145</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>147</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>148</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>150</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>151</b>

# 1 Einleitung

Der Begriff Neuromyelitis optica ist zurückzuführen auf die Franzosen Eugène Devic (1858-1930) und Fernand Gault (1873-1936).

## 1.1 Geschichte der Neuromyelitis optica

Eugène Devic und sein Schüler Fernand Gault definierten 1894 mit der Beschreibung der Symptome einer 45-jährigen Patientin den Begriff *neuromyéélite optique*. Sie stellte sich ihnen mit Kopfschmerzen und allgemeiner Kraftlosigkeit vor und entwickelte innerhalb der wenigen Wochen bis zu ihrem Tod eine Inkontinenz, eine Paraplegie und eine Amaurose<sup>1,2</sup>.

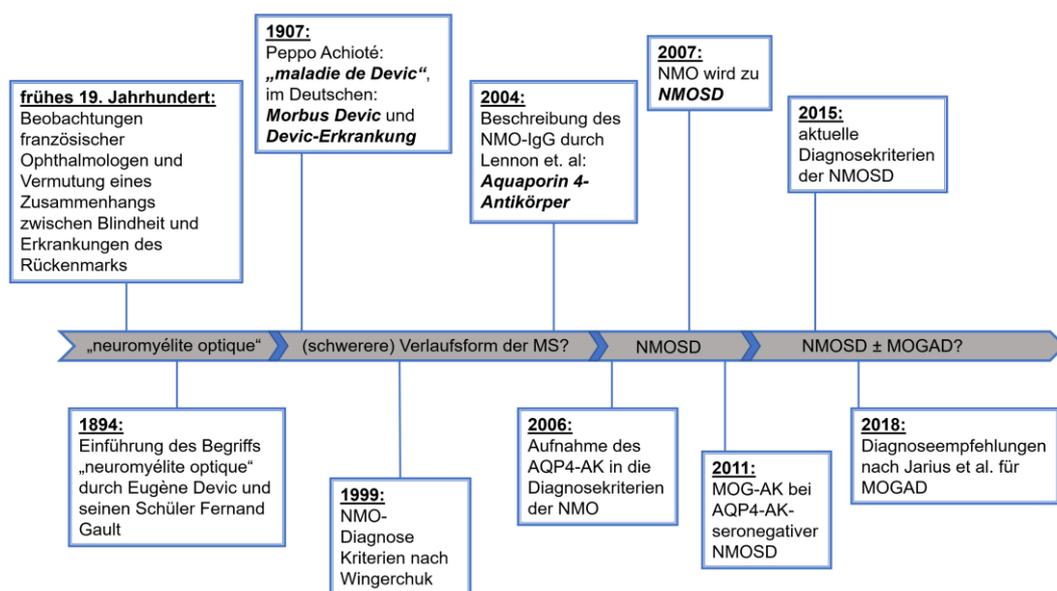
Vor der Prägung dieses Begriffs beobachteten französische Ophthalmologen bereits im frühen 19. Jahrhundert ähnliche Symptome bei ihren Patienten. Julius Sichel (1802-1886) vermutete, dass deren Blindheit auch Ausdruck einer Erkrankung des Rückenmarks und des Nervensystems sein könnte. Deswegen sollten Patienten, die unter Blindheit leiden, stets neurologisch untersucht werden, um einen möglichen Zusammenhang mit Rückenmarkserkrankungen auszuschließen. Mit den Veröffentlichungen von Devic und Gault jedoch geriet dies, sowie auch viele Beschreibungen aus früheren Zeiten, in Vergessenheit<sup>2</sup>.

Peppo Achioté, ein Arzt aus Konstantinopel (1870-1916), nannte die von den beiden Franzosen beschriebene Krankheit 1907 *maladie de Devic*, woraus sich die deutschen Begriffe *Morbus Devic* und *Devic-Erkrankung* entwickelten<sup>2</sup>.

Lange Zeit galt die Neuromyelitis optica (NMO) als schwerere Verlaufsform der multiplen Sklerose (MS). Die Ansicht beider als unterschiedliche Krankheitsentitäten wurde 2004 gebahnt. Lennon et al. beschrieben einen Immunglobulin G-Antikörper (IgG-AK), der mit hoher Spezifität bei NMO-Patienten nachweisbar ist, nicht jedoch bei MS-Patienten. Sie bezeichneten diesen Antikörper als NMO-IgG, der im Serum von fast dreiviertel aller mit NMO diagnostizierten Patienten zu finden ist<sup>3</sup>. Außerdem konnten sie ihn bei der Hälfte aller Patienten, die ein hohes Risiko für eine spätere NMO-Diagnose hatten, auffindig machen. Diese hatten beispielsweise eine longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM) oder

wiederkehrende Optikusneuritiden<sup>3</sup>. Das NMO-IgG bindet an den Aquaporin 4-Kanal im Gehirn, ein Wasserkanal, der fortan namensgebend für das NMO-IgG war: Aquaporin 4-Antikörper (AQP4-AK) oder Aquaporin 4-IgG<sup>4</sup>.

2006 wurde der AQP4-AK in die Diagnosekriterien der NMO mitaufgenommen. Ein Jahr später wurde der Begriff Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, kurz NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorders) eingeführt. Daraufhin konnten AQP4-AK-seropositive Patienten mit NMO im Anfangsstadium bereits nach dem ersten Schub und mit nur einer klinischen Manifestation als NMOSD diagnostiziert werden.



**Abbildung 1:** Die Geschichte der Neuromyelitis optica

Dieses Spektrum umfasst u.a. isolierte Optikusneuritiden oder eine LETM in Assoziation mit systemischen Autoimmunerkrankungen wie einem Lupus Erythematoses (LE) sowie diencephale, cerebrale oder Hirnstammläsionen<sup>5</sup>. 2015 formulierten Wingerchuk et al. die aktuell gültigen Diagnosekriterien, die eine Diagnose auch bei Patienten mit negativem oder nicht bekanntem Antikörperstatus erlauben<sup>6</sup>.

## 1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Die NMOSD ist eine sehr seltene Autoimmunerkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS)<sup>1</sup>. Sie kommt weltweit vor und unterscheidet sich in ihrer Inzidenz und Prävalenz sehr stark<sup>1,7</sup>.

### 1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz variiert pro 100 000 von 0,053 in Cuba bis 0,4 in Dänemark, die Prävalenz von 0,52 (Cuba) bis 4,4 (Dänemark)<sup>8</sup>. In Asien liegt sie bei 2,6/100 000 in Indien<sup>9</sup> und bei 4,1/100 000 im Norden Japans<sup>10</sup>. Eine aktuelle Literaturübersicht führt auf, dass die Prävalenz bei Afro-Amerikanern und Ost-Asiaten größer ist als bei Kaukasiern<sup>11</sup>.

Um einen Einfluss der Genetik auf die NMOSD zu erklären, sind weitere Studien nötig. Eine Prädisposition auf verschiedenen Human Leucocyte Antigen Allelen, die bereits bei Patienten unterschiedlicher Ethnizität nachgewiesen werden konnte, wäre eine mögliche Erklärung für die variierende klinische Ausprägung der Krankheit<sup>12</sup>. Eine familiäre Häufung der NMOSD tritt in ca. 3 % aller Fälle auf<sup>13</sup>.

Viele Autoimmunerkrankungen kommen gehäuft bei Frauen vor, so auch die NMOSD<sup>14</sup>: 66-88 % der Erkrankten sind weiblich<sup>7</sup>. Dabei ist die Rate mit 3: 1 (w : m), 23 : 1 und 5 : 1 in den Altersgruppen <15, 15-40 und >40 bei der AQP4-AK-seropositiven NMOSD deutlich höher als bei der seronegativen NMOSD (1 : 1,2) in den beiden letzteren Altersgruppen, wo der Anteil an männlichen Erkrankten sogar überwiegend ist<sup>14</sup>.

Frauen scheinen bei Erkrankungsbeginn jünger zu sein als Männer (39 versus 44 Jahre)<sup>14</sup>. Eine große Studie mit insgesamt 603 Patienten weist darauf hin, dass Asiaten (35,8±14,3 Jahre) und Afro-Amerikaner/Afro-Europäer (33,4±13,6 Jahre) bei Erkrankungsbeginn deutlich jünger sind als Kaukasier (43,8±17,7 Jahre)<sup>12</sup>. Außerdem scheinen Afro-Amerikaner/Afro-Europäer schwerere (erste) Krankheitschübe zu haben als Asiaten oder Kaukasier<sup>12</sup>.

### 1.2.2 NMOSD-typische Symptome

Die Patienten werden häufig mit akuten Myelitiden vorstellig, oft als LETM, aber auch kurzstreckige Läsionen sind beschrieben. Die klinische Ausprägung dieser sind unterschiedlich, sie umfassen Sensorik und Motorik und können in Abhängigkeit ihrer Lokalisation sogar ein vollständiges Querschnittssyndrom verursachen. Im Rahmen der Myelitis sind auch Blasen- und Mastdarmstörungen, sowie Schmerzsyndrome mit schmerzhaften Missempfindungen und tonischen Spasmen möglich<sup>15</sup>.

Des Weiteren kommen Optikusneuritiden vor, die unter Anderem zu schweren Sehstörungen, mitunter bis zur vollständigen Erblindung, sowie zu Schmerzen bei der Augenbewegung führen können.

Weitere Symptome sind unstillbarer Schluckauf, Übelkeit oder Erbrechen, welche durch Läsionen in der Medulla Oblongata und in der Area postrema zustande kommen. Andere im Hirnstamm lokalisierte Läsionen führen zu Hirnnervenschädigungen und können dementsprechend durch Störungen der Okulomotorik, der mimischen Muskulatur, des Gehörsinnes und durch Trigeminalneuralgien auffallen. Neuropathische Schmerzen, Kopfschmerzsyndrome und Juckreiz im von der Läsion betroffenen Dermatom können diese Symptomatiken begleiten. Selten werden bei Läsionen im Diencephalon Narkolepsien, das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion und bei cerebralen Läsionen epileptische Anfälle beobachtet<sup>15</sup>.

Einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben nach einer Studie von Fujihara et al. die Schmerzen, an denen sie dauerhaft leiden. Diese scheinen nach wiederholten Schüben schlimmer zu werden<sup>16</sup>.

Eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) und dem Sjögren Syndrom (SS), ist bekannt<sup>17</sup>. AQP4-AK-seropositive Patienten haben in 23,8 % der Fälle eine koexistierende Autoimmunerkrankung, während eine solche bei seronegativen Patienten nur bei 5,7 % vorliegt<sup>18</sup>.

### 1.2.3 Pathophysiologie der Aquaporin 4-Antikörper seropositiven NMOSD

Der erste Aquaporin Wasserkanal wurde 1992 entdeckt. Nach dem AQP1-Kanal folgten rasch mehrere verschiedene Unterformen, 1994 schließlich der AQP4-Kanal<sup>19</sup>. Er ist ubiquitär im ZNS an Astrozyten und Ependymzellen zu finden, vorwiegend im Bereich von Kapillaren und der Zirkumventrikulären Organe, wie beispielsweise dem Subfornikalorgan oder dem Nucleus Supraopticus<sup>20</sup>. Der AQP4-Kanal wurde auch in anderen Zellen des Körpers, wie beispielsweise im Magen, in der Lunge oder im Skelettmuskel nachgewiesen<sup>21</sup>. Dort wird er aber von lokalen Komplement Regulatoren geschützt, die im ZNS nicht exprimiert werden<sup>22</sup>.

Bevor der AQP4-AK gefunden wurde, legten histopathologische Untersuchungen von Lucchinetti et al. im Jahre 2001 dar, dass die Läsionen von NMOSD-Patienten von humoraler Pathogenese sind, verursacht durch Granulozyteninfiltration, vaskuläre Fibrose und Komplementaktivierung. Sie beschreiben die Läsionen als Demyelinisierung, die mit Nekrosen und akuten Axonschädigungen einhergeht<sup>23</sup>.

Die AQP4-Antikörper, ein Immunglobulin G (IgG) vom Isotyp IgG1<sup>24</sup>, werden größtenteils in der Peripherie von Plasmazellen gebildet<sup>25,26</sup>. Wie sie ins ZNS gelangen, ist noch nicht endgültig geklärt<sup>1</sup>. Neue Studien zeigen, dass es nicht die AQP4-AK sind, die die Blut-Hirn-Schranke (BHS) beschädigen. Deshalb müssen im Serum der Patienten andere Substanzen vorhanden sein, die ein Eindringen der Antikörper ermöglichen. So wurden rekombinante Antikörper im Serum AQP4-AK-seropositiver Patienten gefunden, die durch ihre Bindung an das glucose-regulated protein 78 (GRP78) die Permeabilität der BHS erhöhen<sup>27</sup>. Auch im Bereich der zirkumventrikulären Organe, wo die BHS durchlässiger ist, können die AQP4-AK an die Astrozyten binden<sup>1</sup>.

Eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie spielt das Zytokin Interleukin 6 (IL-6). Es verlängert die Überlebenszeit der Plasmazellen und regt sie zur vermehrten AQP4-AK Sekretion an<sup>26</sup>. Die Verbindung des AQP4-AK mit AQP4 wiederum steigert die IL-6-Ausschüttung durch die Astrozyten. Außerdem soll IL-6 die Barrierefunktion der Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke vermindern<sup>28</sup>.

Das Anbinden des Antikörpers ist für den Astrozyten zytotoxisch. Durch die Komplement-Aktivierung kommt es zur Granulozyten- und Makrophagen-Infiltration,

dadurch entstehen weitere Schäden an der BHS. Bedingt durch den Untergang der Astrozyten und die Entzündung sterben auch die Oligodendrozyten. In weiterer Folge kommt es zur Degeneration der Axone und zum Tod der Nervenzellen<sup>29</sup>. Demyelinisierung bei AQP4-AK-seropositiver NMOSD tritt also als Konsequenz der Schädigung der Astrozyten auf<sup>30</sup>. Diese Astrozytopathie ist durch die hohen Liquor GFAP-Werte (glial fibrillary acidic protein) der AQP4-AK-seropositiven Patienten analog zur Krankheitsaktivität und zur Ausbreitung der Läsion nachweisbar<sup>31</sup>.

Es gibt verschiedene Arten von Läsionen, die durch die AQP4-AK verursacht werden. Während viele davon mit Demyelinisierung und Untergang der Oligodendrozyten und Axone einhergehen, gibt es auch welche, bei denen weder das eine noch das andere auftritt. Diese Läsionen sind charakterisiert durch fehlende Granulozyten-Infiltration und fehlende Komplement-Aktivierung. Zudem kommen unterschiedliche Arten der Läsionen in direkter Nachbarschaft zueinander vor. Aus diesen pathophysiologischen Vorgängen können wichtige Konsequenzen für die Behandlung gezogen werden<sup>32</sup>.

#### **1.2.4 Pathophysiologie der doppelt-seronegativen NMOSD**

Neben der AQP4-AK-seropositiven NMOSD gibt es eine Reihe von mit NMOSD diagnostizierten Patienten, bei denen keine AQP4-AK gefunden werden konnten. Bei einigen dieser Patienten wurde inzwischen ein anderer Antikörper (der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper, kurz MOG-AK) identifiziert (s. Seite 10). Patienten, die keinen der beiden Antikörper aufweisen, werden als doppelt-seronegativ bezeichnet. Sie bilden ca. 16 % aller NMOSD-Patienten<sup>33</sup>. Die Pathophysiologie, die hinter der Erkrankung steckt, ist weitgehend unbekannt. Möglicherweise bestehen sehr niedrige AQP4-AK-Titer im Blut, die durch aktuelle Labormethoden nicht nachweisbar sind. Auch ein anderer, bislang völlig unbekannter Antikörper als auslösende Ursache wäre denkbar. Eine neue Studie zeigte, dass die Liquor GFAP-Werte bei doppelt-seronegativen Patienten im Vergleich zu AQP4-AK-seropositiven Patienten signifikant niedriger waren<sup>34</sup>. Somit erscheint eine Astrozytopathie als hier zugrunde liegender Pathomechanismus als unwahrscheinlich<sup>34</sup>.

### 1.2.5 Krankheitsverlauf

Nachdem es bisher keinen spezifischen Score zur Bemessung der Behinderungsprogression bei NMOSD gibt, nutzt man zur Abbildung des Krankheitsgeschehens den für die MS entwickelten Expanded Disability Status Scale (EDSS). Der EDSS ist ein Hilfsmittel zur Einteilung neurologischer Beeinträchtigung. Er wird durch die neurologische Untersuchung von acht verschiedenen Funktionssystemen erhoben und mit einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (Tod durch MS) dargestellt<sup>35</sup>.



**Abbildung 2:** Expanded Disability Status Scale (Legende: MS: Multiple Sklerose); nach: Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33, 1444-1452 (1983)

Die NMOSD verläuft meist schubförmig: bei AQP4-AK-seropositiven Patienten in knapp 93 % der Fälle<sup>18</sup>. Mehr als die Hälfte (51 %) aller NMOSD-Patienten erleiden innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn einen Schub<sup>36</sup>. Nach einem Schub kommt es nur bei jedem zweiten bis fünften Fall zur kompletten Remission. Progressive Verläufe sind bisher nicht bekannt, deshalb liegt das Behandlungsziel bei der Verhinderung von Schüben<sup>37</sup>.

Eine aktuelle Studie von Mealy et al. zeigt eine Gesamtmortalität von NMOSD-Patienten von 7 %. Auffällig dabei ist, dass die Rate der afrikanisch-stämmigen Patienten unter den Verstorbenen mit 15,4 % sehr hoch war. Überdies war das durchschnittliche Todesalter der afrikanisch-stämmigen Patienten mit 50,1 Jahren deutlich niedriger als das der Kaukasier (66,8 Jahre)<sup>38</sup>.

### **1.2.6 Diagnosekriterien der NMOSD**

2015 veröffentlichte der International Panel for NMO Diagnosis (IPND) neue Diagnosekriterien für die NMOSD. Anhand des Antikörperstatus und folgender Kriterien kann die Diagnose gestellt werden.

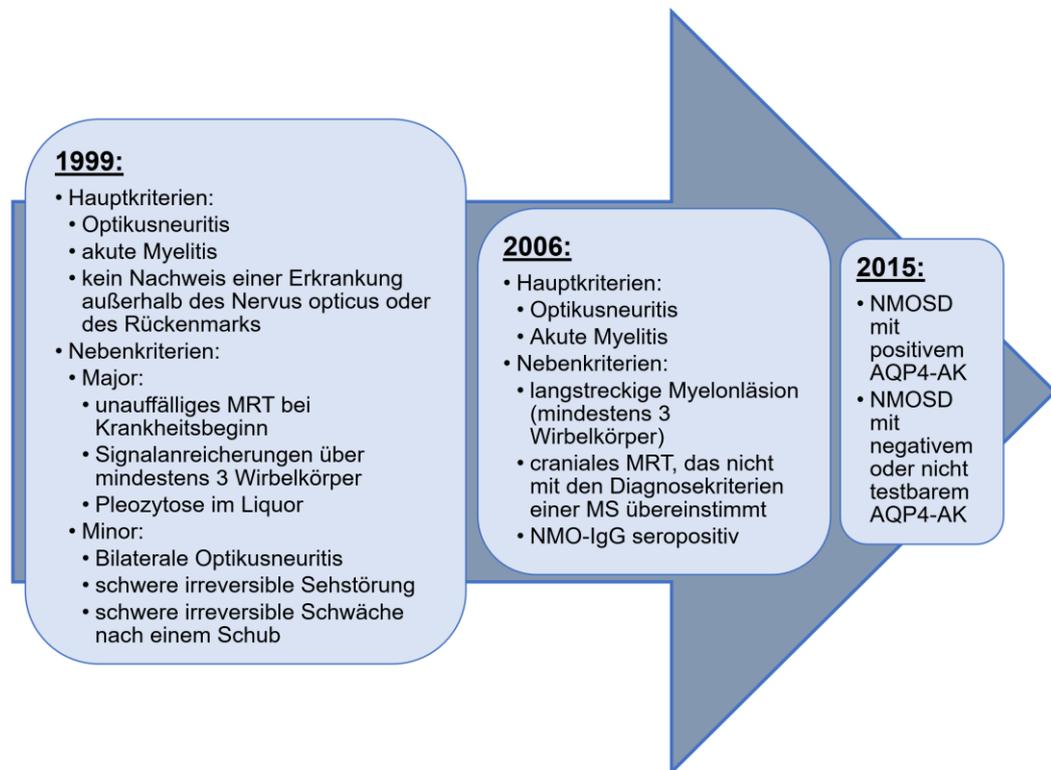
Die Diagnose der NMOSD mit positivem AQP4-Antikörperstatus kann, nach Ausschluss von Alternativdiagnosen, bei Nachweis des Antikörpers mit einem validierten Test und bei Vorhandensein eines Hauptsymptoms gestellt werden.

Hauptsymptome sind:

- Optikusneuritis
- Akute Myelitis
- Area-postrema-Syndrom: unerklärbarer Schluckauf oder Übelkeit und Schwindel
- Akutes Hirnstamm Syndrom
- Symptomatische Narkolepsie oder akutes Zwischenhirnsyndrom mit NMOSD-typischen Läsionen im Zwischenhirn in der Magnetresonanztomographie (MRT)
- Akutes zerebrales Syndrom mit zerebralen NMOSD-typischen Läsionen im MRT<sup>6</sup>

Die Diagnose der NMOSD mit negativem oder unbekanntem bzw. nicht testbarem Antikörperstatus erfordert mehrere Voraussetzungen:

- mindestens zwei Hauptsymptome, von denen mindestens eines eine Optikusneuritis, ein Area-postrema-Syndrom oder eine Myelitis ist; wobei die Myelitis sich über mindestens drei Wirbel erstrecken muss (LETM).
  - o Zusätzlich müssen mindestens zwei Hauptsymptome eine örtliche Dissemination aufweisen
  - o und spezielle MRT-Kriterien erfüllen
- negativer oder nicht testbarer AQP4-Antikörperstatus
- Ausschluss anderer Diagnosen



**Abbildung 3:** Die Entwicklung der Diagnosekriterien (Legende:1999: Alle Hauptkriterien und ein Major oder zwei Minor Kriterien zur Diagnose NMO nötig. 2006: Alle Hauptkriterien und mindestens 2 Nebenkriterien zur Diagnose NMO nötig; nach: Wingerchuk, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C. & Weinshenker, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 53, 1107-1114 (1999) und Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F. & Weinshenker, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 66, 1485-1489 (2006))

### **1.3 Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierte Erkrankung**

Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-(MOG)-Antikörper (MOG-AK) wurden 2011 bei NMOSD-Patienten ohne Nachweis von AQP4-AK gefunden<sup>39</sup>. Entsprechend wurden Patienten mit MOG-AK bis vor Kurzem diagnostisch oft der NMOSD zugeordnet und fanden sich dabei in der Gruppe der AQP4-AK negativen Patienten. Inzwischen werden Patienten mit MOG-AK immer mehr von der Antikörper-negativen NMOSD abgegrenzt. Es entwickelt sich das eigenständige Krankheitsbild der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten Erkrankungen (myelin-oligodendrocyte-Glykoprotein-antibody-associated diseases; MOGAD).

Entdeckt wurde der MOG-AK bereits vor über 30 Jahren und wird seither für experimentelle MS-Studien genutzt<sup>40</sup>. MOG ist ein Glykoprotein der Oligodendrozyten, das an der äußeren Myelinschicht und an den Fortsätzen der Oligodendrozyten lokalisiert ist<sup>41</sup>.

#### **1.3.1 Epidemiologie und klinische Charakteristika**

Epidemiologisch lassen sich bei AQP4-AK-seropositiver NMOSD und MOGAD-Erkrankungen Gemeinsamkeiten und Unterschiede feststellen. Das Erkrankungsalter scheint jünger als bei der NMOSD zu sein. Allerdings erkranken ähnlich der NMOSD sowohl Kinder als auch Ältere an MOGAD<sup>11</sup>.

Des Weiteren ist die Geschlechterverteilung ausgeglichener und der Krankheitsverlauf kann monophasisch oder relapsierend sein<sup>11</sup>.

Studien zur Inzidenz der MOGAD sind rar. Eine niederländische Analyse beschreibt eine Inzidenz von 0,16/100 000, wobei sie bei Kindern (0,31/100 000) höher liegt als bei Erwachsenen (0,13/100 000)<sup>42</sup>.

Fälle von MOGAD, die nach einer Impfung oder einer Infektion auftraten, sind dokumentiert<sup>43</sup>.

Autoimmunerkrankungen sind bei MOG-AK-seropositiven Patienten seltener als bei AQP4-AK-seropositiven Patienten. In einer Kohorte bestehend aus 50 MOG-

AK positiven Patienten leiden nur knapp 9 % darunter<sup>43</sup>. Ein gehäuftes Auftreten von Tumorerkrankungen im Zusammenhang mit MOGAD-Erkrankten konnte nicht dargestellt werden<sup>43</sup>.

### **1.3.2 Symptome und Krankheitsverlauf der MOGAD**

MOG-AK wurden bei Patienten mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM), bei der monophasischen oder wiederkehrenden isolierten Optikusneuritis, bei der transversen Myelitis, bei atypischer MS oder bei N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor Enzephalomyelitis gefunden<sup>40</sup>. Die dabei entstehenden Symptome sind heterogen. Bei Patienten mit Myelitis wurden beispielsweise Paresen, Störungen der Blasen- und Mastdarmtölerung, Schmerz und Dysästhesien aufgezeichnet. Bei den Optikusneuritiden treten häufig retroorbitale Schmerzen und Sehstörungen bis zum Visusverlust auf<sup>43</sup>.

An MOGAD erkrankte Kinder präsentieren sich bei Erstmanifestation häufig mit einer ADEM, Erwachsene vielmals mit einer Optikusneuritis<sup>42</sup>. Die dabei auftretenden Symptome umfassen sowohl eine Beeinträchtigung der Sehleistung als auch retrobulbäre Schmerzen und Schmerzen bei der Augenbewegung<sup>43</sup>.

Bei Schüben kommt es zu Läsionen am Nervus Opticus, am Rückenmark, am Hirnstamm, am Klein- und am Großhirn. Myelitiden präsentieren sich sowohl langstreckig als auch als kurzstreckig (non-longitudinally extensive transverse myelitis, NETM)<sup>43</sup>.

In einer von Jarius et al. untersuchten Kohorte verlaufen 80 % der MOGAD-Erkrankungen schubförmig<sup>43</sup>.

### **1.3.3 Pathophysiologie**

Die MOG-AK werden ähnlich wie die AQP4-AK in der Peripherie gebildet<sup>44</sup>. Im Unterschied jedoch zur AQP4-AK positiven NMOSD kommt es bei der Bindung des MOG-AK an MOG zu einer aktiven Demyelinisierung. Außerdem initialisieren sie die Endstrecke des Komplementsystems<sup>45</sup>.

Das durch MOG-AK verursachte Krankheitsbild ist durch eine Oligodendrozytopathie charakterisiert. Liquorproben Erkrankter zeigen keine erhöhten GFAP-Werte, was gegen eine Astrozytopathie, wie sie bei AQP4-AK-seropositiver

NMOSD vorliegt, spricht<sup>46</sup>. Weiterhin ist die BHS bei MOG-AK-seropositiven Patienten nicht so permeabel wie bei AQP4-AK-seropositiven Patienten<sup>47</sup>.

Durch die unterschiedliche Pathogenese von MOG-AK-assoziierten Erkrankungen und AQP4-AK positiver NMOSD wird die MOGAD inzwischen als alleinstehendes Krankheitsbild betrachtet und es wurden eigene Diagnosekriterien erarbeitet. Denn auch durch die Erweiterung der Wingerchuk-Kriterien von 2015 können höchstens ein Drittel aller MOG-AK positiv getesteten Patienten als AQP4-AK negative NMOSD diagnostiziert werden<sup>43</sup>.

#### **1.3.4 Diagnosekriterien der MOGAD**

Empfehlungen von Jarius et al. aus dem Jahre 2018 schlagen vor, dass zur Diagnosestellung alle der drei folgenden Punkte erfüllt sein sollten:

- a) Optikusneuritis (monophasisch oder rezidivierend), Myelitis oder (Hirnstamm-) Enzephalitis oder Kombinationen dieser drei,
- b) MRT-Befunde, die eine demyelinisierende Erkrankung des ZNS aufweisen, bzw. bei isolierten Optikusneuritiden visuell evozierte Potentiale, die gleiches zeigen,
- c) mittels eines zellbasierten Assays nachgewiesener positiver MOG-IgG Befund im Serum<sup>48</sup>.

Darüber hinaus gibt es typische Merkmale im Liquor von MOGAD-Patienten, beispielsweise eine neutrophile Pleozytose oder eine erhöhte Zellzahl<sup>43,48</sup>. Oligoklonale Banden, wie sie bei der MS häufig vorkommen, sind bei der MOGAD deutlich seltener vorhanden, konnten aber dennoch schon nachgewiesen werden und stellen für die Diagnose einer MOGAD kein Ausschlusskriterium dar<sup>43</sup>.

Zwischenzeitlich wurden Anfang 2023 neue internationale Diagnosekriterien für die Diagnose einer MOGAD vorgeschlagen und publiziert. Diese sind den Empfehlungen von Jarius et al. ähnlich, weisen aber auch Unterschiede auf, so werden beispielsweise die MOG-AK-Titer mehr berücksichtigt<sup>49</sup>. Da die Analysen dieser Arbeit vor Veröffentlichung der neuen Kriterien stattfanden, sind diese hier nicht berücksichtigt.

## 1.4 Differentialdiagnosen der NMOSD und MOGAD

Da sich sowohl die NMOSD als auch die MOGAD häufig mit Optikusneuritiden und Myelitiden manifestieren, können sich beide Erkrankungen mit sehr ähnlichen Symptomen präsentieren und es kann schwierig sein, sie voneinander abzugrenzen. Aber auch viele andere neurologische Erkrankungen vor allem des ZNS können ähnliche Symptome wie die NMOSD und MOGAD hervorrufen. Hierzu zählen andere autoimmunentzündliche Erkrankungen wie zum Beispiel die Neurosarkoidose oder Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis mit ZNS-Manifestation.

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der NMOSD und der MOGAD ist die MS. Durch die Ähnlichkeit der Symptome dieser Krankheiten war die Unterscheidung lange schwierig; dennoch sind inzwischen neben der Möglichkeit der Bestimmung der spezifischen Antikörper (AQP4-AK und MOG-AK) viele Unterschiede in der Pathologie, Epidemiologie und Prognose bekannt. Besonders im Fokus stehen aber die Gegensätze in der Behandlung: Bei MS sehr wirksame Medikamente haben keine Wirkung bei NMOSD- und MOGAD-Patienten, sie verschlimmern die Erkrankung sogar teilweise<sup>50</sup>.

Weitere Differentialdiagnosen sind unter anderem auch die idiopathische akute transverse Myelitis oder die idiopathische Optikusneuritis. Hämato-onkologische Erkrankungen wie ein ZNS-Lymphom oder auch ein Morbus Behçet können ebenfalls ähnliche Symptomatiken aufweisen wie die NMOSD<sup>51</sup>.

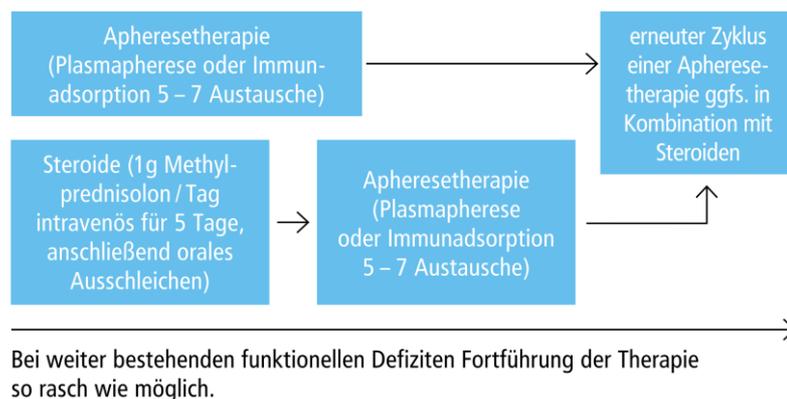
## 1.5 Therapie der NMOSD und MOGAD

Die Immuntherapie bei Patienten mit NMOSD oder MOGAD teilt sich auf in die Behandlung des akuten Schubs und die weiterführende verlaufsmodifizierende Therapie. Die Schubbehandlung beider Krankheiten ist im Wesentlichen ähnlich.

### 1.5.1 Schubbehandlung

Da Schübe oft schwer verlaufen und sich schlecht zurückbilden, sollte die Behandlung bereits frühzeitig erfolgen. Sie beinhaltet die hochdosierte Gabe von Steroiden, die, falls keine Besserung eintritt, durch weitere Dosiserhöhung oder durch eine Plasmapherese bzw. Immunadsorption eskaliert wird. Zur Plasmapheresebehandlung bei MOGAD-Patienten liegen allerdings wenige Daten vor.

#### Flowchart Schubtherapie

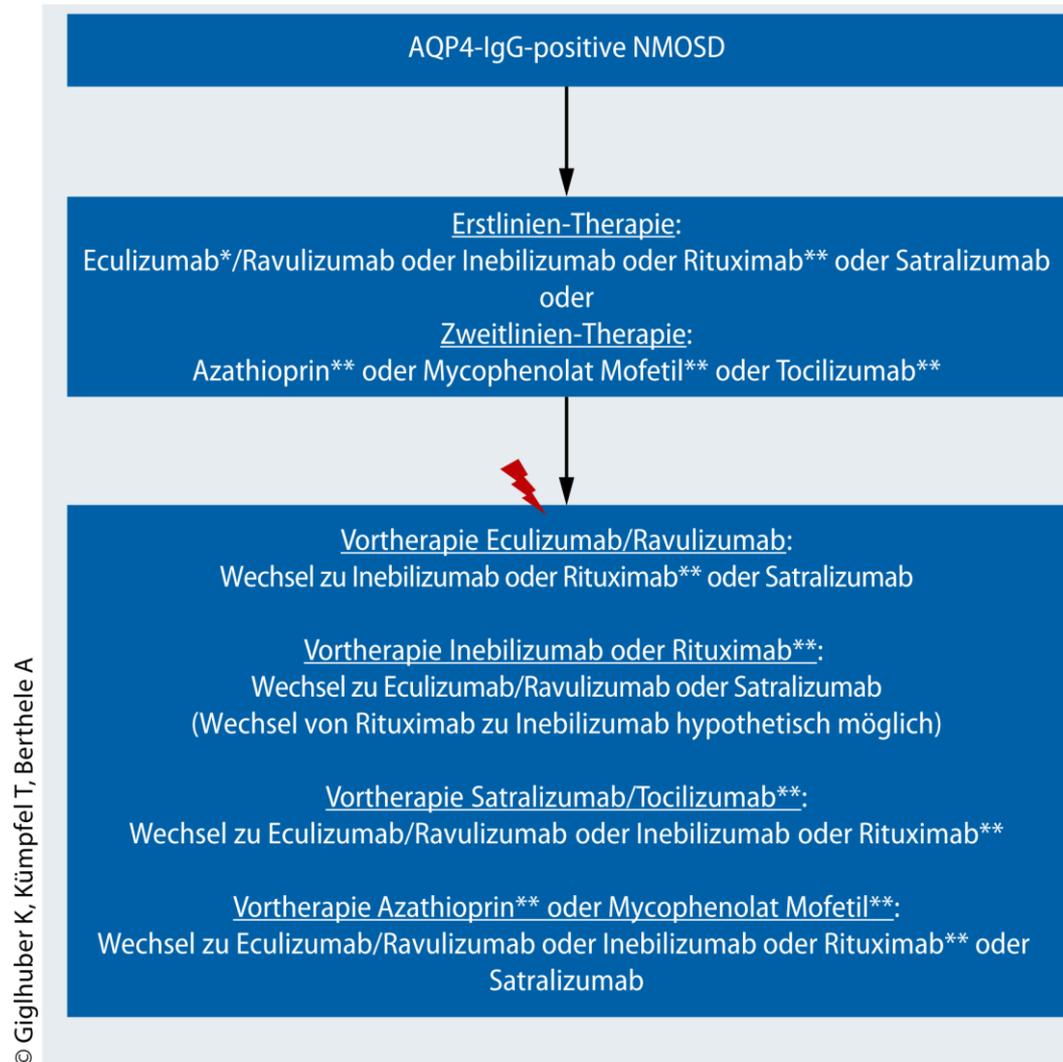


**Abbildung 4:** Schubbehandlung der NMOSD (Stand 2021); aus: Aktas, O., Kleiter, I., Kümpfel, T. & Trebst, C. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. in Qualitätshandbuch MS/NMOSD, Vol. 5

Bei weiterhin schlechtem Ansprechen sollte eine erneute Plasmapherese bzw. Immunadsorption erwogen werden und dann baldmöglichst mit einer hochaktiven Immuntherapie begonnen werden<sup>37</sup>.

## 1.5.2 Intervalltherapie der NMOSD

Wichtig zur Prophylaxe von Schüben ist die Intervalltherapie. Sie besteht derzeit aus B-Zell-depletierenden monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Inebilizumab), Inhibitoren des Komplement-Systems (Eculizumab, Ravulizumab), des IL-6 Systems (Satralizumab, Tocilizumab) und klassischen immunsuppressiven Therapien<sup>37</sup>.



**Abbildung 5:** Intervalltherapie der AQP4-AK-seropositiven NMOSD (Legende: Schubereignisse sind durch einen Blitz gekennzeichnet, \* zugelassen ab dem zweiten Schub, \*\* Off-label-Use, aus: Gighlhuber, K., Kümpfel, T. & Berthele, A. Update NMOSD: Neue Therapieoptionen bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. DNP – Die Neurologie & Psychiatrie 24, 62-71. Published 2023. Reproduced with permission of SNCSC.

Vor der Zulassung von Eculizumab zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD im Jahr 2019, gab es keine zugelassene Therapie. Diese erfolgte bis dahin mit klassischen Immunsuppressiva (wie beispielsweise Azathioprin und Mycophenolat Mofetil, sowie mit Steroiden) und in den letzten Jahren zunehmend mit Rituximab. Seit 2021 gibt es in Deutschland für Satralizumab die Zulassung zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD. Im Jahr 2022 wurde Inebilizumab und aktuell, Ende Mai 2023, wurde Ravulizumab zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD zugelassen.

### **1.5.2.1 Monoklonale Antikörper**

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20 Oberflächenantigen der B-Zellen richtet. Er ist gentechnisch hergestellt und gehört zu den chimären Antikörpern. Rituximab bindet an CD20 und induziert die Lyse der B-Zelle. Dies hat eine B-Zell-Depletion im Blut zur Folge<sup>37</sup>. Zugelassen ist Rituximab zur Behandlung von Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen, therapierefraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und einigen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der Wegener'schen Granulomatose. Rituximab wird off-label bei NMOSD-Erkrankten eingesetzt, eine Wirkung konnte jedoch bereits vor rund zehn Jahren nachgewiesen werden<sup>52,53</sup>. Auch eine aktuelle doppelblinde Studie belegt, dass die Schübe unter Rituximab deutlich reduziert werden und dass die AQP4-AK-Titer teilweise sinken, was eine mögliche Erklärung für die ausbleibenden Schübe sein könnte<sup>54</sup>.

Ebenfalls konnte für den Komplement Inhibitor Eculizumab eine signifikante Reduktion der Schübe zumindest bei AQP4-AK-seropositiven NMOSD-Patienten nachgewiesen werden<sup>55</sup>. Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen C5, welches zur Initiierung des Membranangriffkomplexes (MAC) beiträgt. Er ist seit August 2019 zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD zugelassen<sup>37</sup> und damit das bis dahin einzig zugelassene Medikament zur Behandlung der NMOSD. Ravulizumab, ein im Vergleich zu Eculizumab modifizierter Antikörper, der sich ebenfalls gegen C5 richtet, zeigte gute Ergebnisse bei der Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD<sup>56</sup>. Durch die Modifikation ergibt sich eine im Vergleich zu Eculizumab verlängerte Halbwertszeit, wodurch sich auch das

Infusionsintervall vergrößert<sup>57</sup>. Eine Zulassung für Ravulizumab zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD erfolgte Ende Mai 2023.

Die N-MOMentum-Studie, eine doppelblinde Studie aus dem Jahr 2019 zeigt, dass der CD19 Antikörper Inebilizumab die Anzahl der Schübe, der Hospitalisierungen, der MRT-Läsionen und den Behinderungsgrad reduziert<sup>58</sup>. Inebilizumab wurde daher 2021 in mehreren Ländern zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD zugelassen (z.B. in den USA), in Deutschland erfolgte sie 2022.

Mit den doppelblind und placebokontrollierten Studien SAKuraSky<sup>59</sup> (2019) und SAKuraStar<sup>60</sup> (2020) wurde ein neuer Antikörper zur Behandlung der NMOSD vorgestellt. Satralizumab konnte als Monotherapie oder in Komedikation mit einem Immunsuppressivum (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil oder orale Glucocorticoide) im Vergleich zur Placebo-Gruppe Schübe reduzieren. Der humanisierte Antikörper bindet an IL-6-Rezeptoren und inhibiert somit von IL-6 in die Wege geleitete Signalkaskaden, die bei der Pathophysiologie der NMOSD eine Rolle spielen<sup>26,59</sup>. In beiden Studien konnte jedoch, verglichen mit dem Placebo, keine Verbesserung der Schmerzen oder der Fatigue erzielt werden<sup>59,60</sup>. Die Zulassung von Satralizumab zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren erfolgte im Juni 2021.

Tocilizumab, ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, reduziert im Vergleich zu einer Therapie mit Azathioprin sowohl die Anzahl der Erkrankungsschübe als auch die AQP4-AK-Titer im Serum signifikant. Die Wirksamkeit von Tocilizumab konnte in einer randomisierten Studie als ähnlich der von Satralizumab eingeschätzt werden<sup>61</sup>. Des Weiteren könnte sich Tocilizumab als Eskalationstherapie nach gescheiterter Rituximab- oder einer anderen Immuntherapie etablieren, da in einer aktuellen Studie auch hier eine Wirkung nachgewiesen werden konnte<sup>62</sup>.

### 1.5.2.2 Klassische Immunsuppressiva

Die am häufigsten bei der NMOSD-Behandlung eingesetzten Immunsuppressiva sind Azathioprin und Mycophenolat Mofetil (MMF). Neben diesen werden Methotrexat (MTX), Mitoxantron, Cyclophosphamid und Ciclosporin verwendet. Niedrig-dosierte Steroide können vor allem in den ersten Therapiemonaten (zum Beispiel mit Azathioprin oder MMF – bis zu deren Wirkeintritt) als Komedikation dienen. Eine Langzeittherapie mit Steroiden sollte aufgrund von Nebenwirkung und möglichen Therapiealternativen allerdings als kritisch betrachtet werden<sup>63</sup>.

Azathioprin ist ein Purinanalogon, welches die RNA- und DNA-Synthese beeinträchtigt. Sich schnell teilende Zellen, wie es auch die Immunzellen sind, sind dadurch besonders betroffen. Zugelassen ist Azathioprin zur Behandlung der schubförmigen MS, für Autoimmunerkrankungen und zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation<sup>37</sup>. Nebenwirkungen unter Azathioprin sind vielfältig. Sie reichen von Blutbild- und Laborveränderungen, über Schwindel und Fatigue bis hin zu Infektionen der oberen Atemwege oder des Urogenitaltraktes<sup>61</sup>.

MMF hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, die zur Synthese des Nucleotids Guanosin beiträgt. So verringert es die Proliferation von B- und T-Lymphozyten<sup>63</sup>. Bei den klassischen Immunsuppressiva scheint MMF eine gut verträgliche Therapie darzustellen<sup>64</sup>.

### 1.5.3 Intervalltherapie der MOGAD

Die Intervalltherapie der MOGAD ist bislang nicht ausreichend erforscht, eine zugelassene Therapie gibt es nicht. Besonders zu Langzeittherapien gibt es wenig Daten und bislang keine randomisierten Studien.

Eine aktuelle Literaturübersicht belegt, dass eine Therapie mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, MMF und Rituximab in Kombination mit Steroiden besser ist als die alleinige Therapie mit Immunsuppressiva. Die Steroide sollten dabei nach Schüben langsam reduziert und mit der kleinstmöglichen Dosis weiter verabreicht werden<sup>65</sup>.

Azathioprin manifestiert sich als effektive Therapie, wobei besonders in den ersten Monaten auf die Kombination mit Steroiden geachtet werden sollte, um Schübe zu verhindern<sup>65</sup>.

MMF reduziert ebenfalls Schübe, vor allem bei Patienten, die den ersten Schub nach einer Infektion oder Impfung zeigen, die eine alleinige Optikusneuritis oder höhere MOG-AK-Titer haben<sup>65</sup>.

Auch Rituximab reduziert Schübe und den EDSS. Jedoch treten einige Schübe trotz regelhaftem Therapieschema und B-Zell-Depletion auf, sodass die Rate an Therapieversagen bei MOGAD-Patienten größer ist als bei AQP4-AK-seropositiver NMOSD. Dennoch erzielt eine Behandlung mit Rituximab als first-line Therapie bessere Effekte bezüglich der Schubreduktion als eine Rituximab-Behandlung nach vorangegangener Nicht-Steroid-Immuntherapie<sup>66</sup>.

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) zeigen in aktuellen Studien bei pädiatrischen<sup>65</sup> und auch erwachsenen<sup>67</sup> MOGAD-Patienten eine gute Wirkung.

Für Tocilizumab konnte in Fallserien sowohl eine Verringerung von Schüben als auch eine Verbesserung des EDSS gezeigt werden<sup>62</sup>.

## 1.6 Dauer der Behandlung und Nebenwirkungen unter Immuntherapie

Studien zur Beendigung einer Immuntherapie gibt es bislang wenige. Eine neue Studie, die 17 Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD identifizierte, welche nach mindestens 3-jähriger Immuntherapie mit Azathioprin, MMF oder Rituximab die Therapie beendeten, zeigte, dass 14 von ihnen nach im Median sechs Monaten einen Schub hatten<sup>68</sup>. Insbesondere bei der NMOSD ist ein Absetzen der Therapie schwierig, zumal ein Wiederanstieg der B-Zellen und eine erneute Krankheitsaktivität bei verlängertem Infusionsintervall oder bei Therapieabbruch beschrieben sind<sup>37,52</sup>.

Typische Nebenwirkungen der klassischen Immunsuppressiva sind Übelkeit und Erbrechen, Blutbild- und Laborveränderungen und Infektionen der oberen Atemwege oder des Urogenitaltraktes (Azathioprin)<sup>61,65</sup>. Bei MMF sind Neutropenien und gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben<sup>65</sup>. Ein weiterer wichtiger Punkt unter klassischen Immunsuppressiva, speziell unter Azathioprin und MMF, ist das Auftreten von Tumorerkrankungen, insbesondere bei Langzeitbehandlung. Studien zu Malignomen unter Immunsuppressiva bei NMOSD- und MOGAD-Erkrankungen sind allerdings selten. Unter Azathioprin-Therapie bei anderen Erkrankungen ist beispielsweise das Vorkommen von Hautkrebs beschrieben<sup>69,70</sup>. Unter MMF-Therapie als Immunsuppressivum nach Transplantationen sind ebenfalls Malignome dokumentiert<sup>71</sup>.

Als Nebenwirkungen der monoklonalen Antikörper ist unter Rituximab-Therapie ein Absinken der Immunglobulinwerte im Serum (Hypogammaglobulinämie) bekannt<sup>72,73</sup>. In einer neuen Kohortenanalyse von NMOSD-Patienten zeigte sich ein signifikanter Abfall der mittleren IgG-Werte ab einer Therapiedauer von zwei Jahren. Nach zehn Jahren Therapie stellte sich im Mittel ein auf niedrigem Niveau stabiler Zustand ein<sup>73</sup>. Zusätzlich kann Rituximab Nebenwirkungen wie Infusionsreaktionen, Leukopenien und Infektionen verursachen<sup>65</sup>. Diese stellen ein häufiges Problem unter Therapie dar. Mehr als ein Drittel der Patienten in eben erwähnter Kohorte litten darunter. Die dabei häufigsten Infektionen sind dabei Harnwegs- und Atemwegsinfekte<sup>73</sup>.

Auch unter anderen NMOSD- und MOGAD-Therapien treten Infektionen auf: Unter Tocilizumab kam es zu Infusionsreaktionen, Infektionen des Urogenitaltraktes, der oberen Atemwege, der Haut und zu oralen Infektionen. Daneben sind auch kardiovaskuläre Ereignisse, Neutropenien und Leberwerterhöhungen dokumentiert<sup>62</sup>.

## 2 Fragestellung

Am Institut für Klinische Neuroimmunologie wurde seit über 15 Jahren eine große Kohorte von Patienten mit NMOSD aufgebaut und in den letzten Jahren zunehmend auch um Patienten mit MOGAD erweitert. Die Patienten wurden nach schriftlichem Einverständnis in das deutschlandweite Register (NEMOS-Register, [nemos-net.de](http://nemos-net.de)) für NMOSD und MOGAD-Erkrankte eingeschlossen und deren Behandlungsdaten und klinischen Daten standardisiert erfasst. Aktuell gehört die Kohorte von knapp 90 Patienten zu den Größten in ganz Deutschland.

Dadurch können wichtige Informationen zu epidemiologischen und klinischen Charakteristika der NMOSD- und MOGAD-Patienten erarbeitet und miteinander verglichen werden. Zusätzlich können durch Erfassen der Therapien, der Therapieänderungen und -abbrüche sowie der Nebenwirkungen unter Therapie Daten und wichtige Erkenntnisse zur Langzeittherapie bei der NMOSD und MOGAD gewonnen werden. Insbesondere die Daten zu den beiden am häufigsten eingesetzten Therapien, Rituximab und klassische Immunsuppressiva, sind für die Betreuung dieser Patienten von großer Bedeutung.

In dieser Arbeit sollen in einer retrospektiven Analyse klinische Daten und Daten zu den Immuntherapien von Patienten mit NMOSD (AQP4-AK-seropositiv und seronegativ) und MOGAD systematisch zusammengestellt und analysiert werden. Dies erfolgt in vier Teilen:

1. Teil: Klinische Charakterisierung und Erfassung der epidemiologischen Daten der Gesamtkohorte mit Einteilung und Vergleich von drei Kohorten: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten und Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten (ohne AQP4- und MOG-Antikörper). Dabei erfolgte eine spezifische Auswertung zu folgenden Parametern:
  - a. Geschlechterverteilung
  - b. Erkrankungsdauer in Jahren
  - c. Erstmanifestationssymptome
  - d. Erkrankungsalter einschließlich Spätmanifestationen
  - e. Erkrankungsschwere und -verläufe

- f. Progressionsindex
  - g. Komorbiditäten: koexistenzielle Autoimmunerkrankungen und Tumorerkrankungen
  - h. Antikörperstatusverlauf
2. Teil: Darstellung aller Immuntherapien in den einzelnen Patientenkohorten:
    - a. Therapieentwicklung im Langzeitverlauf
    - b. EDSS-Entwicklung unter Immuntherapie
    - c. Abbruchraten der Immuntherapien und deren Gründe
    - d. Nebenwirkungen unter Immuntherapie
  3. Teil: Detaillierte Analyse der Langzeittherapien ( $\geq 24$  Monate) mit Rituximab im Vergleich zu Langzeittherapien mit klassischen Immunsuppressiva:
    - a. Erkrankungsschübe unter Langzeit-Immuntherapie
    - b. Therapiedauer und EDSS-Entwicklung unter Langzeit-Immuntherapie
    - c. Nebenwirkungen unter Langzeit-Immuntherapie mit besonderem Fokus auf Infektionen
  4. Teil: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum
    - a. Immunglobulinwerte im Serum und deren Veränderung im Verlauf
    - b. Immunglobulinwerte im Serum und Auftreten von Infektionen
    - c. Prädiktoren für das Auftreten von Infekten unter Immuntherapie in der Kohorte der mit Rituximab und klassischen Immunsuppressiva behandelten Patienten

### **3 Patienten und Methoden**

Das Institut für Klinische Neuroimmunologie am Klinikum Großhadern ist Teil des deutschlandweiten Netzwerkes Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS). Dieses wurde 2008 zum Zwecke der besseren Erfassung und Untersuchung und zur Publikation von Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von NMO-Patienten gegründet und ein Register etabliert. Seither wurden kontinuierlich Patienten mit NMOSD und MOGAD eingeschlossen und im Register Krankheitsdaten erfasst. Für die Erfassung der Patienten in diesem Register liegt ein Ethikvotum bei der LMU vor.

Zur besseren Lesbarkeit wird hier meist das generische Maskulinum verwendet, speziell bei Verwendung des Begriffs „Patienten“ sind sowohl Patientinnen als auch Patienten gemeint.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Kohorte besteht aus 89 Patienten, die sich bis September 2020 am Institut für Klinische Neuroimmunologie im Klinikum Großhadern vorstellten.

Für alle Patienten lag ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an NEMOS vor. Die Patienten werden bei einer Erstuntersuchung und jährlichen Verlaufsuntersuchungen im Rahmen der klinischen Versorgung regelmäßig visitiert und die Daten anhand eines Fall- oder Verlaufsdokumentationsbogens systematisch dokumentiert. Zu den abgefragten Punkten gehörten neben Patientenalter und Alter bei Erkrankungsbeginn auch die Erhebung von 1. Anzahl der Schübe, 2. EDSS und Krankheitsverlauf, 3. Blut- und Liquor-Parameter, 4. Immuntherapien und eventuelle Nebenwirkungen, Infekte und Komorbiditäten sowie 5. MRT-Daten.

#### **3.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung im NEMOS-Register erfolgte für alle Parameter in pseudonymisierter Form. Mittels der NEMOS-Datenbank konnte die Patientendokumentation in pseudonymisierter Form extrahiert und in Excel Tabellen dargestellt werden. Diese wurden zu einer Datei zusammengefasst, um die Aktualisierung und

Erweiterung jederzeit zu ermöglichen. So wurden alle Daten in einem File festgehalten. Die Patientenkohorte wurde bis September 2020 aktualisiert. Für die Analysen konnten die Daten aus einem Excel-Sheet mittels Filter herausgezogen und in einem separaten Blatt dargestellt werden.

### **3.3 Datenauswertung**

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel und SPSS.

#### **3.3.1 Analysen zu Teil 1: Klinische Charakteristika und Komorbiditäten**

Zur Analyse der klinischen und epidemiologischen Charakteristika für die Teile 1 a) - h) wurden folgende Daten erfasst: Geschlecht, Geburtsjahr, Alter (im Jahre 2020, bzw. zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups des Patienten), EDSS-Werte bei jeder Vorstellung, Erkrankungsdauer, Erstmanifestation (Jahr und Symptome), Komorbiditäten (andere Autoimmunerkrankung, deren Behandlung und Verlauf und Tumorerkrankungen). Daten zu Erkrankungsschüben waren teilweise nur lückenhaft dokumentiert, insbesondere bei langer Vorgeschichte, sodass die Erkrankungsschübe nur bei Patienten mit ausreichend Daten und mit den Langzeittherapien mit Rituximab und klassischen Immunsuppressiva ausgewertet wurden.

Die in die nähere Auswertung eingeschlossenen Patienten wurden ihrem Antikörperstatus und ihrer Diagnose entsprechend in drei Kohorten unterteilt:

1. Kohorte 1: Aquaporin 4-AK-seropositive Patienten (AQP4-AK<sup>+</sup>):  
Die Einteilung erfolgte nach den Diagnosekriterien des International Panel for NMO Diagnosis (IPND) von 2015<sup>6</sup>.
2. Kohorte 2: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-AK-seropositive Patienten (MOG-AK<sup>+</sup>):  
Die Diagnose wurde nach den internationalen Empfehlungen von Jarius et al. zur Diagnose der MOG-Enzephalomyelitis gestellt<sup>48</sup>.
3. Kohorte 3: Doppelt-seronegative Patienten (AK-seronegativ):  
Falls nach mehrmaligen Testungen keiner der beiden Antikörper nachgewiesen werden konnte, wurden die Patienten als doppelt-seronegativ geführt. In dieser Gruppe wurden Patienten erfasst, die die Diagnosekriterien

einer Antikörper-negativen NMOSD nach den Kriterien des IPND von 2015<sup>6</sup> erfüllen oder der hochgradige Verdacht auf NMOSD vorlag.

Zu Teil 1b): Erkrankungsdauer in Jahren:

Die Erkrankungsdauer in Jahren wurde anhand des Jahres der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten oder bis zum letzten Follow-Up (letzte Visite) des Patienten in der neuroimmunologischen Ambulanz (letztes Update: September 2020) gerechnet.

Zu Teil 1c): Erstmanifestationssymptome:

Die Symptome der Krankheitserstmanifestation wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Myelitis
- Optikusneuritis
- Hirnstammsyndrom (ohne die Area postrema betreffende Symptomen/MRT-Aufnahmen)
- Area-postrema-Syndrom
- Andere

Zu Teil 1d): Analyse des Erkrankungsalters und Spätmanifestationen:

Die Anzahl der Erkrankten wurde in folgenden Altersspannen errechnet: bis 15 Jahre, 16-25 Jahre, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65, 66-75 und 76-85 Jahre. Anschließend wurden die Patienten innerhalb der drei Patientenkohorten entsprechend des Alters zugeordnet und in einem Diagramm dargestellt.

Die Patienten, die bei Erkrankungsbeginn über 65 Jahre alt waren, wurden in ein separates Excel-Sheet gefiltert und gesondert betrachtet. Es wurde das Durchschnittsalter, die durchschnittlichen EDSS-Werte und Progressionsindices berechnet und den drei Patientenkohorten entsprechend dargelegt.

Zu Teil 1e): Erkrankungsschwere und -verläufe:

Für alle Patienten der drei Kohorten wurde der Behinderungsgrad zum Einschluss in das NEMOS Register sowie im Verlauf mehrfach bestimmt. Diese Daten wurden festgehalten und konnten so zu Therapien zugeordnet werden. Die zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorbenen Patienten wurden ermittelt und ihre Todesursache

erfasst. Für die Berechnung des Durchschnittsalters der Gesamtkohorte wurde von den verstorbenen Patienten das Sterbealter verwendet.

#### Schwerwiegend Erkrankte:

Für diese Analyse wurden Patienten mit einem aktuellen EDSS größer gleich 6 aus der Kohorte gefiltert und die prozentuale Verteilung in den Antikörpergruppen sowie der prozentuale Anteil aller Erkrankten dieser Antikörpergruppe berechnet. Des Weiteren wurden von diesen Patienten der jeweilige Durchschnitt des aktuellen Alters, des aktuellsten EDSS, des Progressionsindex und der Erkrankungsdauer dargestellt.

#### Zu Teil 1f): Progressionsindex:

Mittels des Quotienten aus aktuellem EDSS und Erkrankungsdauer in Jahren wurde der Progressionsindex als Marker des Krankheitsfortschreitens errechnet.

#### Zu Teil 1g): Analyse der Komorbiditäten:

Im Rahmen der Analyse wurden auch die Komorbiditäten der Patienten erfasst. Besonderes Interesse galt dabei den Autoimmunerkrankungen und den Tumorerkrankungen.

##### Autoimmunerkrankungen:

Bei Patienten mit vorbekannten Autoimmunerkrankungen wurden diese, falls vorhanden, erfasst und deren Verlauf dokumentiert. Es wurden Informationen zum Verlauf der zusätzlichen Autoimmunerkrankung festgehalten und analysiert sowie die Komplikationen und Medikation dieser Autoimmunerkrankungen notiert.

##### Tumorerkrankungen:

Patienten mit Tumorerkrankungen wurden herausgefiltert und bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs der Tumorerkrankung und der NMOSD bzw. MOGAD untersucht. Außerdem wurden mögliche Effekte der Immuntherapien dargestellt, indem die Vortherapien vor der Tumorerkrankung aufgelistet wurden.

Zu Teil 1h): Antikörperstatusverlauf:

Die Antikörpermessungen für den AQP4-AK erfolgten bei klinischen Verlaufskontrollen mittels eines zellbasierten Assays entweder bei der EUROIMMUN AG in Lübeck oder in der hauseigenen Laboratoriumsmedizin. Die MOG-AK-Messung wurden ebenfalls mittels zellbasierter Assays bei der EUROIMMUN AG in Lübeck, bei der Molecular Neuroimmunology Group in Heidelberg, in einem am Institut eigens durchgeführten zellbasierten Assay oder im Labor Reindl der Universität Innsbruck durchgeführt.

Bei den meisten Patienten lagen mehrere Antikörpermessungen vor. Diese wurden alle im Excel-File festgehalten. Ab zwei Messungen wurde dies als Antikörperverlauf bezeichnet und die Patienten nach „konstant AQP4-AK-seropositiv“, „konstant MOG-AK-seropositiv“, „doppelt-seronegativ“ oder im Verlauf als „negativiert“ gekennzeichnet. Bei den Patienten, deren Antikörperstatus sich im Verlauf negativierte, wurden die letzte positive Antikörpermessung und die erste negative Messung notiert und die Immuntherapien sowie Plasmapheresen, die in der Zwischenzeit verabreicht wurden, dokumentiert. Patienten, bei denen nur eine Antikörpermessung stattgefunden hat, wurden als „einmalig“ bezeichnet.

### **3.3.2 Analysen zu Teil 2: Darstellung aller Immuntherapien**

Von allen Patienten wurden die Immuntherapien erfasst und dokumentiert. Darunter fallen Therapien mit Rituximab, Azathioprin, MTX, MMF, IVIG und Tocilizumab. Unter der Bezeichnung klassische Immunsuppressiva (CIS) wurden Therapien mit Azathioprin, MTX und MMF zusammengefasst.

#### Zu Teil 2a): Therapieentwicklung im Langzeitverlauf:

Zur Darstellung der Therapien im Laufe der Zeit wurden diese ab dem Jahr 2010 bis 2020 gezählt und entsprechend den Kohorten zugeordnet. Notiert wurden diese als Therapien mit Rituximab, CIS, Kombinationstherapien aus Rituximab und CIS, Rituximab und Steroiden oder Kombinationen aus CIS und Steroiden, Tocilizumab, IVIG oder keine Therapie.

#### Zu Teil 2b): EDSS-Entwicklung unter Immuntherapie:

Alle Therapien mit Rituximab und CIS im Beobachtungszeitraum der Patienten am Institut für Klinische Neuroimmunologie wurden in die Auswertung mitaufgenommen. Die Therapien wurden mit Start- und Enddatum bzw. mit dem Status „Therapie fortgesetzt“ zum Stand der jeweilig letzten Follow-Up-Untersuchung in dem Excel File festgehalten. Außerdem wurde bei jeder Therapie der EDSS-Wert (siehe oben), sofern dieser zum Zeitpunkt des Therapiestarts und des -endes (bzw. bei fortgesetzten Therapien ein aktueller Wert) vorlag, zugeordnet und ergänzt. Als EDSS-Wert vor Therapiestart wurde der letzte gemessene Wert vor Einnahme des jeweiligen Medikaments genutzt. Als Wert bei Therapieende wurde der letzte unter Therapie gemessene Wert oder bei fortgesetzten Therapien der aktuellste Wert unter laufender Therapie verwendet. Zur Auswertung wurde jede Therapie in ein separates Excel-Blatt gefiltert.

#### Zu Teil 2c): Abbruchraten der Immuntherapien und deren Gründe:

Im Bereich der Auswertung aller Therapien war spezielles Augenmerk auf die Gründe für deren Abbrüche gelegt, welche in Therapieversagen, Nebenwirkungen oder Sonstige untergliedert wurden. Dabei ist Therapieversagen durch ein Schubereignis und den darauffolgenden Abbruch definiert. Sofern die Therapie aufgrund der Kategorie „Nebenwirkungen“ abgebrochen wurde, wurden diese Nebenwirkungen in Teil 2d) separat dargestellt.

Zu Teil 2d): Nebenwirkungen unter Immuntherapie:

Hier wurden alle Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch der Immuntherapien führten, dargestellt.

### **3.3.3 Analysen zu Teil 3: Langzeittherapien ( $\geq 24$ Monate) mit Rituximab im Vergleich zu klassischen Immunsuppressiva**

Um die Folgen von Langzeittherapien der Erkrankungen detaillierter zu beleuchten, wurden die beiden am häufigsten verabreichten Therapien (Rituximab und CIS) bei allen Patienten (Gesamtkohorte) näher analysiert. Als Langzeittherapien wurden solche mit einer Therapiedauer von mindestens 24 Monaten definiert.

Zu Teil 3a): Erkrankungsschübe unter Langzeit-Immuntherapie:

Die unter der Therapie aufgetretenen und dokumentierten Schübe wurden erfasst und jeweils nach Objektivierbarkeit und Auftreten in Monaten nach Therapiebeginn untersucht. Immunadsorption oder Plasmapherese, welche während Therapie erfolgten, wurden erfasst.

Zu Teil 3b): Therapiedauer und EDSS-Entwicklung unter Langzeit-Immuntherapie:

Die Therapiedauer wurde in Monaten berechnet. Dabei galt der Monat der ersten und letzten Infusion als jeweiliger Start und Endpunkt der Rituximab-Therapie. Bei diesen wurden auch die Zyklen der Infusionen anhand der restlichen Infusionstermine erfasst und berechnet. Für die CIS-Therapien wurde ebenfalls der Start- und Endpunkt in Monaten festgehalten und so die Dauer der Therapie berechnet. Zur Analyse der Erkrankungsschwere bzw. des Erkrankungsverlaufs unter Therapie wurde der EDSS verwendet. Hier wurde zum einen der EDSS-Wert, der zu Beginn der jeweiligen Therapie vorlag, verwendet. Zum anderen wurde der jeweils letzte, also der zum Stand September 2020 aktuellste EDSS-Wert unter Therapie oder, bei beendeten Therapien, der EDSS-Wert, welcher zum Zeitpunkt des Beendens der Therapie vorlag, verwendet.

Zu Teil 3c): Nebenwirkungen unter Langzeit-Immuntherapie mit besonderem Fokus auf Infektionen:

Als Langzeittherapie wurden alle Therapien mit mindestens 24 Monaten Dauer gewertet. In diesem Teil wurden alle unter den Therapien auftretenden Nebenwirkungen und neue Erkrankungen notiert, einschließlich laborchemischer Veränderungen oder Blutbildveränderungen. Es wurde spezifisch das Auftreten von Infektionen betrachtet, dabei wurden die Infekte in folgende Infektklassen gegliedert:

- Infektklasse 1: leichter Infekt
- Infektklasse 2: Notwendigkeit der stationären Aufnahme aufgrund des Infektes

Bei den Infekten unter Rituximab-Langzeittherapie wurde jeweils aufgelistet, wie viele Monate nach Therapiebeginn der Infekt aufgetreten ist.

### **3.3.4 Analysen zu Teil 4: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum**

Die Auswertung der Immunglobulinwerte im Serum erfolgte von der Gesamtkohorte, die Unterteilung in die einzelnen (Antikörper-)Kohorten wurde hierzu aufgehoben. Es wurden die Immunglobulinserumwerte unter Rituximab- und unter CIS-Langzeittherapie verglichen.

#### Zu Teil 4a): Immunglobulinwerte im Serum und deren Veränderung im Verlauf:

Von jeder Therapie wurde jeweils zum Start- und Endzeitpunkt (bzw. bei fortgesetzten Therapien zum aktuellsten Zeitpunkt zum Stand Mai 2020) die vorhandenen Immunglobulinwerte im Serum (Immunglobulin G, M und A) und deren Verlauf analysiert. Dabei wurde aus dem Ausgangswert vor Beginn der Therapie und dem Wert nach Beendigung der Therapie bzw. dem aktuellsten Wert unter Therapie der Mittelwert je Therapiegruppe sowie die prozentuale Veränderung errechnet. Die gegenübergestellten Therapien waren Rituximab und CIS-Therapien. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde zusätzlich der Gesamtbeobachtungszeitraum in Monaten anhand der Zeitpunkte der Blutprobenentnahmen berechnet.

#### Zu Teil 4b): Immunglobulinwerte im Serum und Auftreten von Infektionen:

Im Anschluss erfolgte eine Aufhebung der bisherigen Unterteilung aus Teil 4a) und stattdessen eine Unterteilung der Patienten in die Gruppen „Infekt unter Therapie“ und „kein Infekt unter Therapie“ und ebenfalls eine Darstellung der Immunglobulinwertveränderungen anhand der Werte, die auch in Teil 4a) analysiert wurden. Die Einteilung in die Gruppe „Infekt unter Therapie“ erfolgte anhand der Ergebnisse aus Teil 3c).

#### Zu Teil 4c): Prädiktoren für das Auftreten von Infektionen unter Immuntherapie in der Kohorte der mit Rituximab und klassischen Immunsuppressiva behandelten Patienten:

Um einen Prädiktor für das Auftreten von Infekten zu finden, wurde ein Zusammenhang zwischen vorkommenden Infekten und verschiedenen Einflussfaktoren (siehe unten) untersucht. Patienten mit mehreren Langzeittherapien wurden aus dieser Auswertung gestrichen, um eventuelle Therapieeffekte möglichst nicht zu verfälschen.

Als Einflussfaktoren wurden untersucht: die Therapiegruppe (Rituximab oder CIS), die Anzahl der Vortherapien, koexistenzielle Tumor- oder Autoimmunerkrankungen, die Antikörperkohorte und das Alter bei Erkrankungsbeginn.

### **3.3.5 Statistik**

Statistische Analysen erfolgten mittels Excel und SPSS. SPSS wurde nur für die Teile 1a) -e), g) und 4a) -c) der Arbeit verwendet. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  gewählt.

#### Teil 1:

Bei den klinischen Charakteristika wurden die ordinal und metrisch skalierten Daten (Erkrankungsalter, Erkrankungsschwere, Erkrankungsdauer, Progressionsindex) mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests auf Signifikanz getestet und anschließend mit Paarvergleichen eruiert, zwischen welchen Gruppen der Unterschied besteht. Mittels Bonferroni-Korrektur wurde das multiple Testen korrigiert. Die nominal skalierten (binären) Daten (Geschlechterverteilung, Komorbiditäten und schwerwiegend Erkrankte) wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test getestet und mit dem Post-Hoc-Test geprüft, auch hier wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Der Post-Hoc-Test wurde mithilfe von Excel in einer Tabelle durchgeführt. Ebenso mit dem Chi<sup>2</sup>-Test wurden die Häufigkeiten der Erstsymptome „Myelitis“ und „Optikusneuritis“ der Kohorten 1 und 2 miteinander verglichen.

Sämtliche Boxplot-Darstellungen wurden mit SPSS erstellt. Dabei stellt die Mitte der Box den Median, und die Enden der Box jeweils das 1. und das 3. Quartil dar. Die Antennen repräsentieren jeweils den 1,5-fachen Interquartilabstand, bzw. das Minimum oder Maximum der Werte, falls diese kleiner als der 1,5-fache Interquartilabstand sind. Ausreißer sind als Punkte ober- oder unterhalb der Antennen gekennzeichnet. Extreme Ausreißer, also solche die das 3-fache des Interquartilabstandes überschreiten, sind als Sternchen dargestellt.

Teil 4a) und b):

Die Boxplots wurden auf selbe Art und Weise angefertigt wie oben erläutert und sind ebenso zu interpretieren.

Um zu testen, ob durch die Immunglobulinwertveränderung eine Zuordnung zu einer bestimmten Therapiegruppe möglich ist (Teil 4a), wurde eine logistische Regression berechnet.

Teil 4c):

Hier wurden folgende Nullhypothesen aufgestellt:

1.  $H_0$ : Zwischen den einzelnen Kohorten gibt es keinen Unterschied im Auftreten von Infekten.
2.  $H_0$ : Zwischen den Therapiegruppen Rituximab und CIS gibt es keinen Unterschied im Auftreten von Infekten.
3.  $H_0$ : Die Anzahl der Vortherapien beeinflusst nicht das Entstehen von Infekten.
4.  $H_0$ : Eine zusätzliche Tumorerkrankung ist nicht mit vermehrten Infekten verbunden.
5.  $H_0$ : Eine zusätzliche Autoimmunerkrankung ist nicht mit vermehrten Infekten verbunden.

Die Testung dieser Nullhypothesen wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt. Dafür wurden einige Patienten, die anfangs mit mehrfachen Therapien in der Auswertung gelistet waren, aus statistischen Gründen für die Analyse gestrichen. Bei erwarteten Häufigkeiten von unter fünf wurde der exakte Test nach Fisher bzw. der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton verwendet und im anschließenden Post-Hoc-Test das multiple Testen mittels Bonferroni-Korrektur korrigiert.

Durch eine logistische Regressionsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen Alter bei Erkrankungsbeginn und Auftreten von Infektionen und zwischen Immunglobulinwertveränderungen und Auftreten von Infektionen analysiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Teil 1: Klinische Charakteristika und Komorbiditäten

Die Gesamtkohorte bestand aus 89 Patienten, von denen drei aufgrund von zu wenig Datenmaterial oder unklarer Ergebnisse bei den Antikörpermessungen von der Analyse ausgeschlossen wurden.

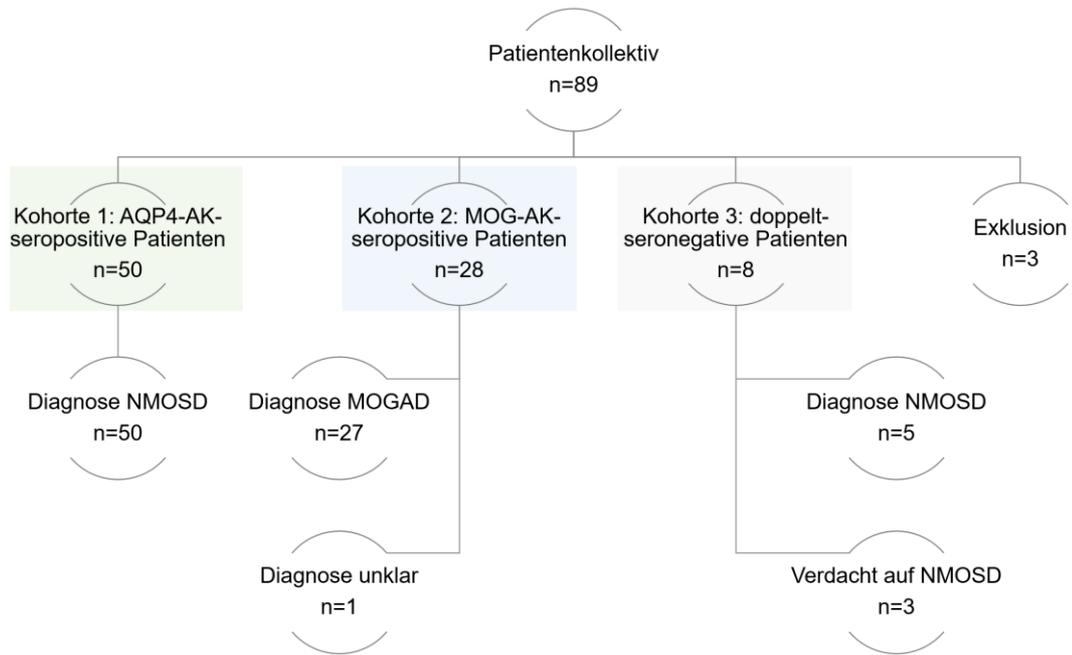
In nachfolgender Tabelle sind die Charakteristika der zur Auswertung herangezogenen Gesamtkohorte n=86 aufgelistet.

	<b>Gesamtkohorte</b> n=86
<b>weiblich:männlich</b>	<b>2,6:1</b>
<b>Alter, mean</b> (SD)	<b>50,7</b> (15,5)
Range	18-85
<b>aktuellster EDSS, mean</b> (SD)	<b>3,7</b> (2,4)
Range	0,0-9,0
<b>Erkrankungsdauer in Jahren, mean</b> (SD)	<b>9,4</b> (8,4)
Range	0,25-37
<b>Progressionsindex, mean</b> (SD)	<b>1,4</b> (4,1)
Range	0,00-36,00

**Tabelle 1:** Analyse der Gesamtkohorte (Legende: SD: Standardabweichung)

Die Gesamtkohorte bestand aus mehr als doppelt so vielen Frauen als Männer. Das durchschnittliche Alter betrug rund 50 Jahre und die Altersspanne reichte von 18-85 Jahre. Im Schnitt waren die Patienten 9,4 Jahre mit einem Range von 3 Monaten bis 37 Jahren erkrankt.

Die 86 in die nähere Auswertung eingeschlossenen Patienten konnten wie folgt ihrem Antikörper und ihrer Diagnose entsprechend in die drei Kohorten (Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten) unterteilt werden:



**Abbildung 6:** Einteilung des Patientenkollektivs

**Kohorte 1:** Aquaporin 4-AK-seropositive NMOSD (AQP4-AK<sup>+</sup>):

50 Patienten wiesen einen positiven AQP4-AK Status auf. Nach den Diagnosekriterien des International Panel for NMO Diagnosis (IPND) von 2015 wurde bei allen 50 Patienten eine NMOSD diagnostiziert<sup>6</sup>.

**Kohorte 2:** Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-AK-seropositive Patienten (MOG-AK<sup>+</sup>):

In der Kohorte gab es 28 Patienten mit positivem MOG-AK. Den internationalen Empfehlungen von Jarius et al. zur Diagnose der MOG-Enzephalomyelitis<sup>48</sup> entsprechend, konnte bei 27 Patienten mit positivem MOG-AK-Befund die Diagnose MOGAD gestellt werden. Ein Patient erfüllte die Kriterien dieser Diagnoseempfehlungen nicht, die Diagnose blieb unklar.

**Kohorte 3:** Doppelt-seronegative Patienten (AK-seronegativ):

Bei acht Patienten konnte nach mehrmaligen Testungen keiner der beiden Antikörper nachgewiesen werden. Nach den Diagnosekriterien des IPND<sup>6</sup> können auch seronegative Patienten mit NMOSD diagnostiziert werden, diese Kriterien erfüllten fünf der acht seronegativen Patienten. Bei drei Patienten blieb der hochgradige Verdacht auf NMOSD, für die endgültige Diagnose lagen vor allem keine ausreichenden bildgebenden Befunde im MRT vor.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die wesentlichen klinischen Charakteristika der einzelnen drei Kohorten, die nachfolgend näher erläutert werden.

	<b>Kohorte 1</b> <b>AQP4-AK<sup>+</sup></b> n=50 58%	<b>Kohorte 2</b> <b>MOG-AK<sup>+</sup></b> n=28 33%	<b>Kohorte 3</b> <b>AK-seronegativ</b> n=8 9%
% der Gesamtkohorte			
<b>weiblich:männlich</b>	<b>7,3:1*</b>	<b>1,2:1*</b>	<b>0,6:1</b>
<b>aktuelles Alter</b> in Jahren, mean (SD)	<b>56,5</b> (15,0)	<b>41,0</b> (13,1)	<b>48,1</b> (7,3)
Median	57,5	40,0	48,0
Range	25-85	18-72	38-58
<b>Erkrankungsdauer</b> in Jahren, mean (SD)	<b>11,0</b> (9,3)	<b>7,0</b> (6,7)	<b>8,6</b> (6,0)
Range	0,3-37	0,5-25	2-20
<b>Alter bei Erkrankungsbeginn</b> in Jahren, mean (SD)	<b>45,6*</b> (16,8)	<b>34,1*</b> (13,2)	<b>39,5</b> (10,3)
Median	44,5	34,0	41,0
Range	16-83	6-65	20-56
<b>EDSS</b> (letztes Follow-Up), mean (SD)	<b>4,3*</b> (2,5)	<b>2,2*</b> (1,6)	<b>5,0*</b> (1,7)
Range	1,0-9,0	0-7,0	2,0-7,0
<b>Progressionsindex</b> , mean (SD)	<b>1,8</b> (5,3)	<b>0,7</b> (0,7)	<b>0,9</b> (0,9)
Range	0,1-36,0	0-2,5	0,3-3,0

**Tabelle 2:** Analyse der drei Kohorten, (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung, \*: statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), Erkrankungsdauer in Jahren von Erkrankungsbeginn bis zum letzten Follow-Up)

#### **4.1.1 Geschlechterverteilung**

Das Verhältnis weiblich zu männlich war bei AQP4-AK-seropositiven Patienten mit 7,3 : 1 höher als bei den MOG-AK-seropositiven (1,2 : 1) oder den doppelt-seronegativen Patienten (0,6 : 1), wobei bei Letzteren sogar der männliche Anteil überwog. Die Geschlechterverteilung wies einen signifikanten Unterschied auf: Der Anteil der weiblichen Patienten war in Kohorte 1 signifikant größer als in Kohorte 2 (siehe auch Tabelle 19 im Anhang).

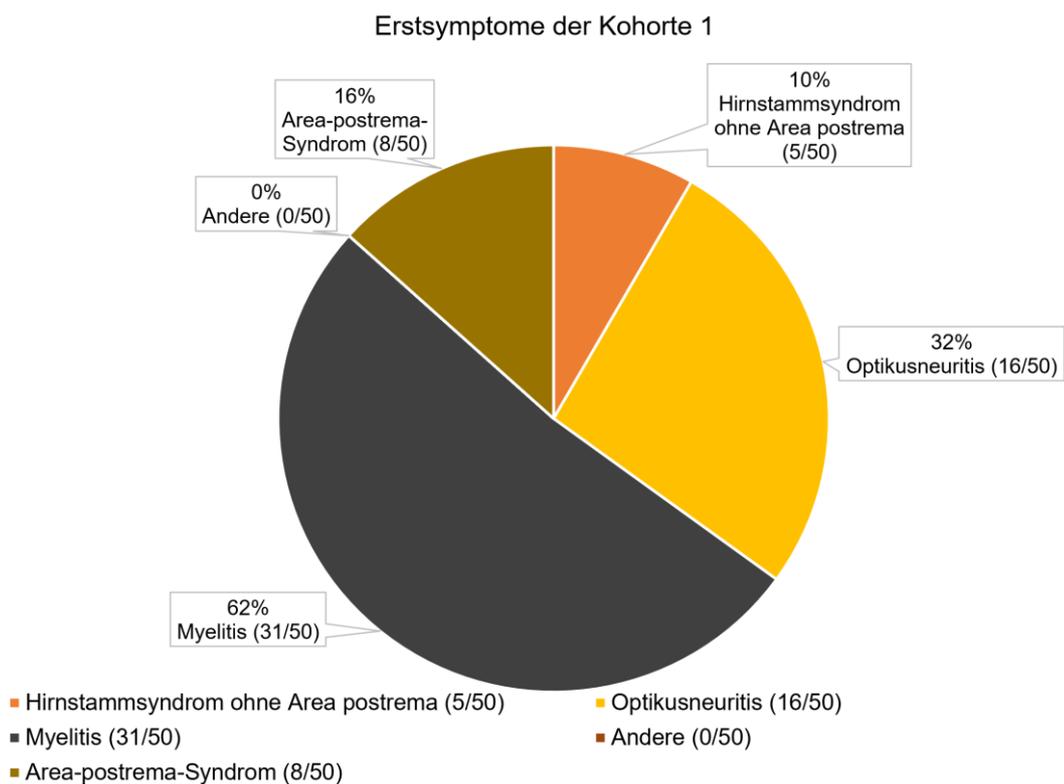
#### **4.1.2 Erkrankungsdauer in Jahren**

Die Erkrankungsdauer in Jahren war in allen drei Kohorten lang und mit 11 Jahren im Durchschnitt in Kohorte 1 am längsten, gefolgt von Kohorte 3 mit 8,6 Jahren und Kohorte 2 mit 7 Jahren (Tabelle 2). Dabei lag der Range von drei Monaten bis 37 Jahren, das heißt, dass ein Teil der Patienten bei Erstvorstellung bzw. Aufnahme in das NEMOS Register schon viele Jahre erkrankt waren und dadurch ein Teil der retrospektiven Daten lückenhaft war. Es zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten.

### 4.1.3 Krankheitserstmanifestationen

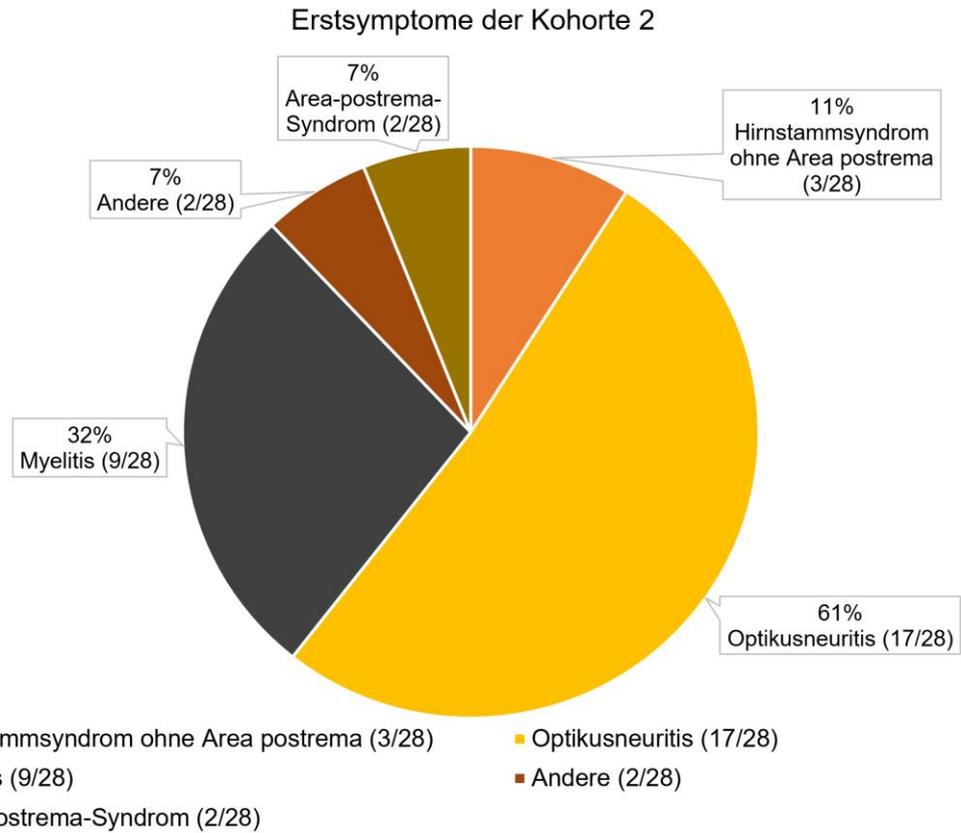
Die Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen die Erstmanifestationssymptome der Patienten in den drei Kohorten. Einige Patienten präsentierten sich bei Erstmanifestation mit mehreren Symptomen, diese Symptome sind dann in jede Kategorie mitaufgenommen. Die Prozent-Angabe bezieht sich dabei auf die Gesamtzahl der Patienten, der Kreisanteil auf die Gesamtzahl der Symptome.

Jeweils überwiegend bei den AQP4-AK-seropositiven (31/50) und den doppelt-seronegativen Patienten (7/8) war die Myelitis als Erstmanifestationssymptom. Dagegen präsentierten sich nur 32 % aller MOG-AK-seropositiven Patienten (9/28) mit einer Myelitis. Der Großteil (17/28) der MOG-AK-seropositiven Patienten stellte sich mit Optikusneuritiden vor (61 %). Dieser Unterschied der Kohorten 1 und 2 war auch statistisch signifikant ( $p=0,01$ ).



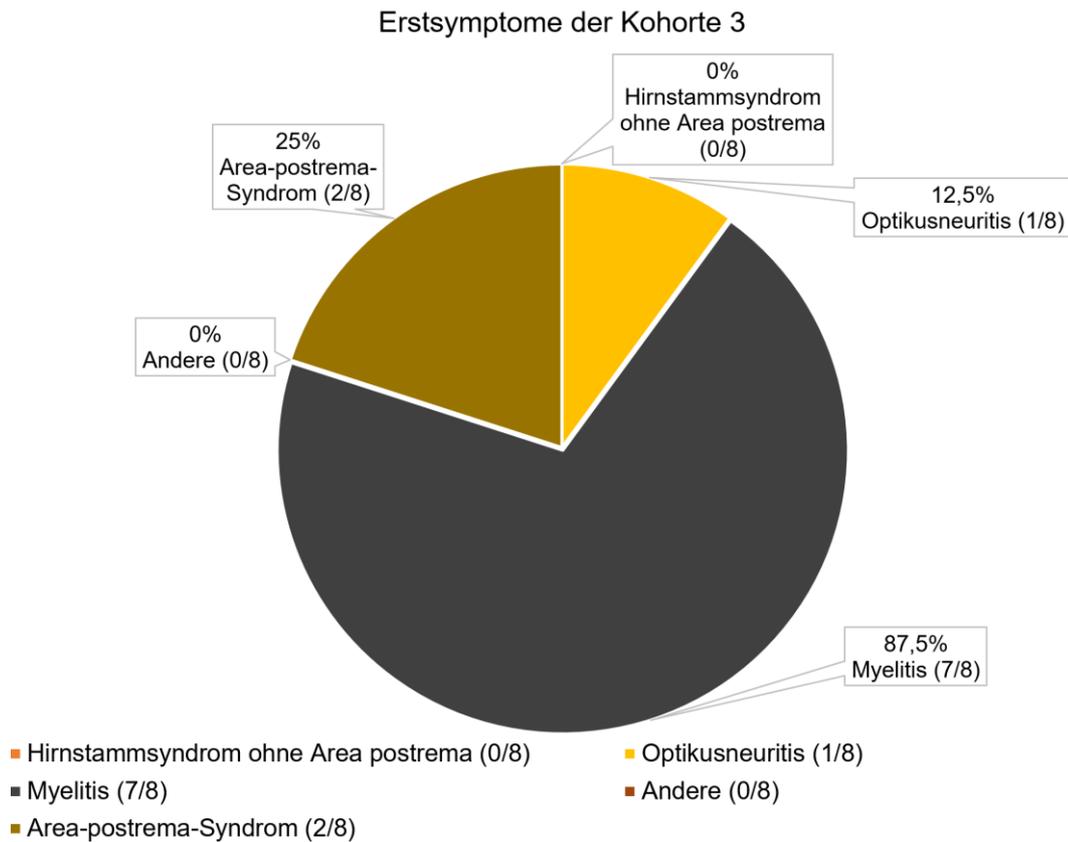
**Abbildung 7:** Erstmanifestation in Kohorte 1 (AQP4-AK-seropositive Patienten)

Die Kategorie „Andere“ kam nur bei zwei MOG-AK-seropositiven Patienten vor: diese präsentierten sich mit einem akut meningitischen Krankheitsbild und einer aseptischen Meningitis.



**Abbildung 8:** Erstmanifestation in Kohorte 2 (MOG-AK-seropositive Patienten)

Mit einem Area-postrema-Syndrom präsentierten sich 16 % der AQP4-AK-seropositiven Patienten, 7 % der MOG-AK-seropositiven Patienten und 25 % aller doppelt-seronegativen Patienten.

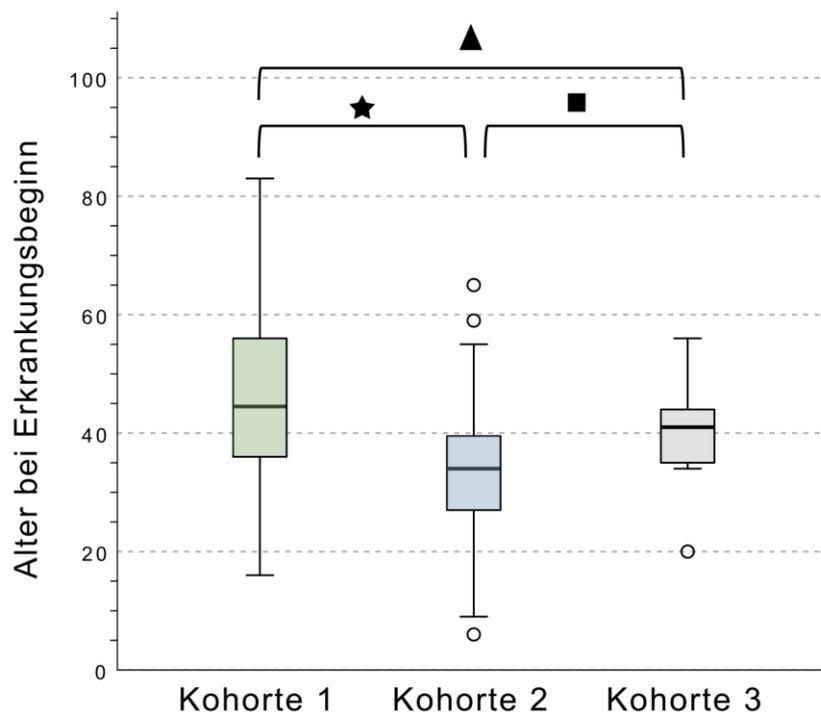


**Abbildung 9:** Erstmanifestation in Kohorte 3 (doppelt-seronegative Patienten)

Erstmanifestationen mit den Hirnstamm betreffenden Symptomen kamen bei AQP4-AK-seropositiven und MOG-AK-seropositiven Patienten selten und prozentual in etwa gleich oft vor (10 % und 11 %), bei doppelt-seronegativen Patienten hingegen nicht.

#### 4.1.4 Alter bei Erkrankungsbeginn und Spätmanifestationen

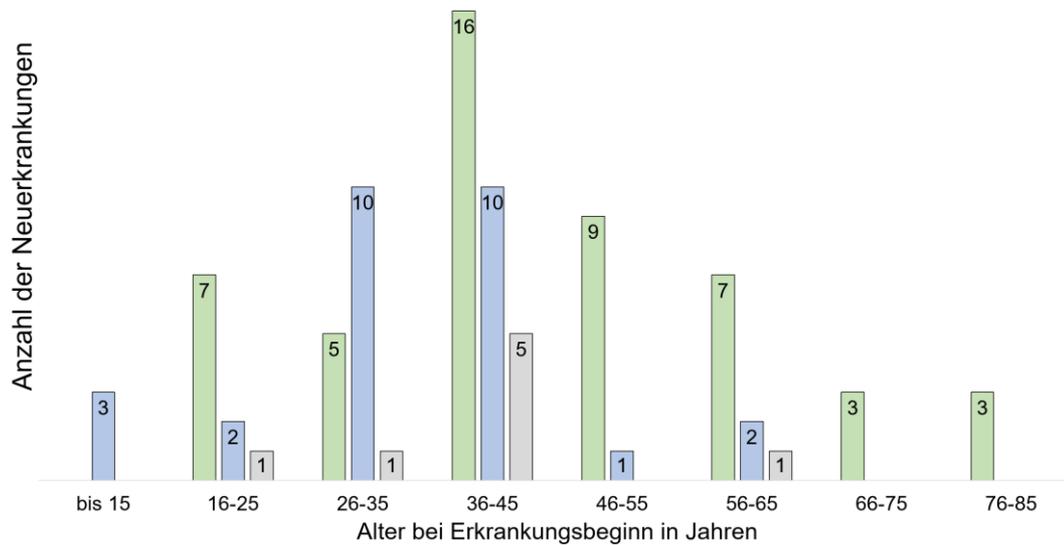
Das Alter bei Erkrankungsbeginn im Durchschnitt war in Kohorte 1 mit 45,6 Jahren (Range: 16-83; Median: 44,5 Jahre) am höchsten, während Kohorte 2 im Durchschnitt nur 34,1 Jahre (Range 6-65; Median: 34 Jahre) alt war. Dies erwies sich auch als statistisch signifikant: MOG-AK-seropositive Patienten waren bei Erkrankungsbeginn jünger ( $p=0,005$ ) als AQP4-AK-seropositive Patienten, veranschaulicht in Abbildung 10. Die doppelt-seronegativen Patienten aus Kohorte 3 erkrankten im Schnitt mit 39,5 Jahren (Range: 20-56; Median: 41 Jahre) und unterschieden sich nicht signifikant von Kohorte 1 und 2.



**Abbildung 10:** Boxplot zu 'Alter bei Erkrankungsbeginn' (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, ★:  $p=0,005$ ; ▲:  $p=1,0$ ; ■:  $p=0,864$ )

Abbildung 11 beschreibt die Verteilung des Alters der Patienten bei Erkrankungsbeginn in den drei Kohorten. Die AQP4-AK-seropositiven (Kohorte 1) und die doppelt-seronegativen (Kohorte 3) Patienten erkrankten meist im Alter zwischen 36-45 Jahren. Die Patienten aus Kohorte 2 (MOG-AK-seropositive) hingegen erkrankten auch schon in frühen Teenagerjahren (drei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor Erreichen des 16. Geburtstages), die meisten Neuerkrankungen dieser Kohorte traten aber im Alter von 26-45 Jahren auf. Neuerkrankungen waren bei MOG-

AK-seropositiven und doppelt-seronegativen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren nicht mehr zu verzeichnen. Demgegenüber sind bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten einige Neuerkrankungen im höheren Erwachsenenalter aufgefallen. Diese AQP4-AK-seropositiven Patienten werden im Folgenden als Very-late-onset NMOSD näher vorgestellt.



**Abbildung 11:** Analyse des Erkrankungsalters (Legende: Kohorte 1 (grün): AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2 (blau): MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3 (grau): doppelt-seronegative Patienten)

### Very-late-onset NMOSD:

Zur Very-late-onset-NMOSD wurden Neuerkrankungen ab dem 66. Lebensjahr gezählt, diese traten nur bei sechs AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1 auf. Tabelle 3 stellt diese sechs Patienten dar. Neuerkrankungen ab dem 66. Lebensjahr gab es bei Patienten aus den Kohorten 2 und 3 nicht.

Patient	Alter bei Erkrankungsbeginn	EDSS letztes Follow-Up	Erstsymptom	Erkrankungsdauer in Jahren
1	83	6,0	Myelitis	7
2	67	6,0	Myelitis	5
3	82	9,0	Myelitis Hirnstammsyndrom	1
4	66	8,0	Area-postrema-Syndrom Myelitis	2
5	74	4,0	Myelitis	4
6	81	9,0	Area-postrema-Syndrom Myelitis	0,25

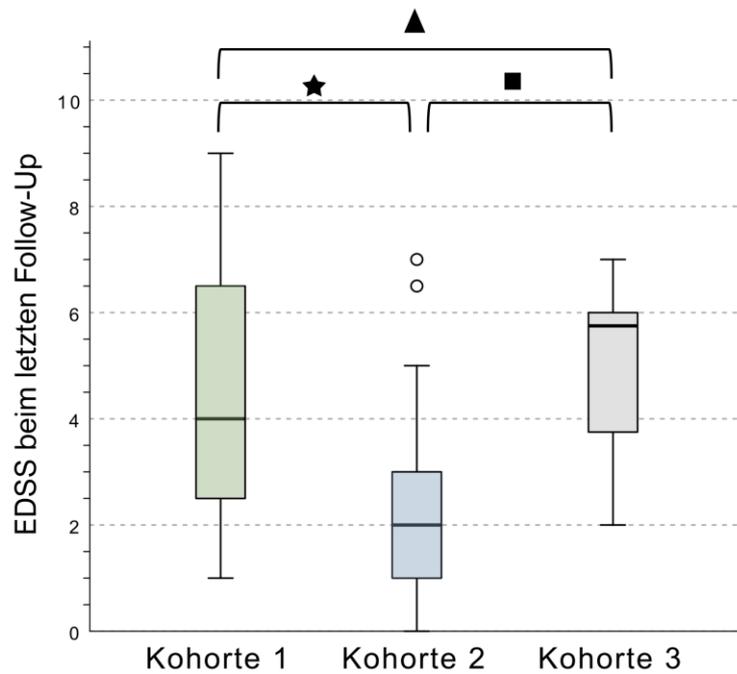
**Tabelle 3:** Very-late-onset-NMOSD

Der EDSS lag beim letzten Follow-Up bei diesen Patienten zwischen 6,0 und 9,0 und war mit durchschnittlich 7,0 sehr hoch. Zusätzlich mitaufgeführt ist die Erstmanifestation, die immer mit einer Myelitis einherging. Drei Patienten hatten eine Hirnstammbeteiligung. Vier der sechs Patienten hatte koexistenzielle Tumorerkrankungen. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war mit drei Jahren niedriger als in der Gesamtkohorte (9,4 Jahre).

#### 4.1.5 Erkrankungsschwere und Verlauf

Um die Erkrankungsschwere abzubilden, wurde der EDSS verwendet.

Der EDSS beim letzten Follow-Up war mit 5,0 in Kohorte 3 am höchsten. Der Unterschied des EDSS zwischen den AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1 (EDSS=4,3) und den MOG-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 2 (EDSS=2,2) war statistisch signifikant ( $p=0,0002$ ) ebenso zwischen Kohorte 2 und den doppelt-seronegativen Patienten aus Kohorte 3 ( $p=0,007$ ), siehe Abbildung 12.



**Abbildung 12:** Boxplot zu 'EDSS beim letzten Follow-Up' (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, ★:  $p=0,0002$ ; ▲:  $p=1,0$ ; ■:  $p=0,007$ )

Es wurde zusätzlich untersucht, wie viele Patienten jeweils in den Kohorten besonders schwer betroffen waren und einen EDSS-Wert von mindestens 6 aufwiesen.

Insgesamt hatten 22 Patienten einen aktuellen EDSS-Wert von mindestens 6 und höher. Sie teilten sich auf in 16 AQP4-AK-seropositive (Kohorte 1), zwei MOG-AK-seropositive (Kohorte 2) und vier doppelt-seronegative Patienten (Kohorte 3). Dies entspricht 32 % aller AQP4-AK-seropositiven, 7 % aller MOG-AK-seropositiven und 50 % aller doppelt-seronegativen Patienten. Dabei war der Anteil der MOG-AK-seropositiven Patienten mit einem EDSS kleiner 6 signifikant geringer als in Kohorte 1 und Kohorte 3 (siehe Tabelle 20 im Anhang). Die Erkrankungsdauer und das Alter bei Erkrankungsbeginn waren in allen drei Kohorten im Vergleich zur Gesamtkohorte höher oder gleich (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 4).

	<b>Kohorte 1</b> <b>AQP4-AK<sup>+</sup></b>	<b>Kohorte 2</b> <b>MOG-AK<sup>+</sup></b>	<b>Kohorte 3</b> <b>AK-seronegativ</b>
<b>Anzahl</b> (von gesamt)	<b>16</b> (50)	<b>2</b> (28)	<b>4</b> (8)
<b>Alter bei Erkrankungsbeginn</b> in Jahren, mean (SD) Range	<b>51,8</b> (17,4) 21-83	<b>48,0</b> (17,0) 31-65	<b>44,0</b> (8,0) 34-56
<b>Erkrankungsdauer</b> in Jahren, mean (SD) Range	<b>13,1</b> (11,9) 0,25-37	<b>13,0</b> (6,0) 7-18	<b>8,6</b> (4,1) 2-14
<b>EDSS</b> (letztes Follow-Up), mean (SD) Range	<b>7,5</b> (1,0) 6,0-9,0	<b>6,8</b> (0,3) 6,5-7,0	<b>6,3</b> (0,4) 6,0-7,0
<b>Progressionsindex</b> , mean (SD) Range	<b>4,1</b> (8,6) 0,2-36,0	<b>0,7</b> (0,3) 0,3-1,0	<b>1,2</b> (1,1) 0,5-3,0

**Tabelle 4:** Analyse der schwerwiegend Erkrankten mit einem EDSS von mindestens 6, (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung)

Fünf Patientinnen (5,8 % der Gesamtkohorte, alle weiblich) waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben.

Davon sind zwei Patientinnen aufgrund des Krankheitsprogresses verstorben, eine Patientin verstarb aufgrund ihrer fortgeschrittenen Krebserkrankung. Bei den übrigen zwei Patientinnen blieb die genaue Todesursache unklar, vermutlich gab es kardiovaskuläre Ursachen. Vier der verstorbenen Patientinnen (4,7 % der Gesamtkohorte) waren AQP4-AK-seropositiv, eine Patientin war MOG-AK-seropositiv. Eine genauere Auflistung der Todesursachen ist in Tabelle 5 zu finden.

Patient	Antikörper- status	Erkrankungsdauer in Jahren	Sterbealter	Todesursache
1	AQP4	27	67	Todesursache unklar
2	AQP4	6	48	Todesursache unklar, Tod wenige Tage nach 2. Rituximab- Zyklus, differentialdiagnostisch Lungenembolie bei bekannter Beinvenenthrombose
3	AQP4	14	59	Zervixkarzinom, Tod bei Pneumonie und Ateminsuffizienz
4	MOG	7	72	Tod durch Krankheitsprogress in perioperativer Situation nach Hüft- Operation
5	AQP4	2	83	Tod durch Krankheitsprogress

**Tabelle 5:** Todesursachen (Legende: AQP4: AQP4-AK-seropositive Patienten, MOG: MOG-AK-seropositive Patienten)

#### 4.1.6 Progressionsindex

Der Progressionsindex deutete auf einen gravierenderen Krankheitsprogress in Kohorte 1 hin (1,8), im Vergleich zu Kohorte 2 (0,7) oder 3 (0,9), siehe Tabelle 2.

#### **4.1.7 Komorbiditäten: Autoimmun- und Tumorerkrankungen**

Die Komorbiditäten, speziell die zusätzlichen Autoimmunerkrankungen und die Tumorerkrankungen, unter denen die Patienten der Gesamtkohorte litten, wurden notiert und deren Auftreten analysiert.

##### **4.1.7.1 Autoimmunerkrankungen**

Bei 14 Patienten (16,3 %) der Gesamtkohorte war neben der NMOSD/MOGAD noch mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung dokumentiert. Davon waren 13 Patienten AQP4-AK-seropositiv (elf Frauen und zwei Männer), eine Patientin war MOG-AK-seropositiv (mit einer im Verlauf stabilen Hashimoto-Thyreoiditis). Es gab keinen doppelt-seronegativen Patienten mit einer weiteren dokumentierten Autoimmunerkrankung. Damit hatten 13 von 50 AQP4-AK-seropositiven Patienten (26 %) und eine von 28 MOG-AK-seropositiven Patienten (3,6 %) eine zusätzliche Autoimmunerkrankung. Der hohe Anteil der AQP4-AK-seropositiven Patienten unter den Patienten mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung (13/14; 92,9 %) war auch als statistisch signifikant zu erachten (siehe Tabelle 21 im Anhang). Bei den 72 restlichen Patienten der Gesamtkohorte war keine zusätzliche Autoimmunerkrankung bekannt. Die Autoimmunerkrankungen der AQP4-AK-seropositiven Patienten waren Myasthenia Gravis (n=4), Autoimmunthyreoiditiden (n=5), Systemischer Lupus Erythematodes (n=5), Morbus Sjögren (n=3), eine Rheumatoide Arthritis und ein polyglanduläres Autoimmunsyndrom.

Der Verlauf der Autoimmunerkrankungen stellte sich nach NMOSD-Diagnose vielfach als stabil bzw. ohne zusätzliche Behandlungsindikation dar. Abgesehen von der Hormonsubstitution der Autoimmunthyreoiditiden erhielten nur wenige Patienten eine spezifische zusätzliche Therapie der Autoimmunerkrankung. Tabelle 6 stellt den Verlauf und die Medikation der Autoimmunerkrankungen von Kohorte 1 dar.

<b>Patient</b>	<b>Autoimmunerkrankungen</b>	<b>Verlauf</b>	<b>Medikation Autoimmunerkrankung</b>
1	Lupus Erythematoses	stabil	keine
2	Autoimmunthyreoiditis	unter Therapie stabil	L-Thyroxin
3	Sjögren-Syndrom	stabil	keine
4	Myasthenia Gravis, polyglanduläres Autoimmunsyndrom	unter Therapie stabil	Pyridostigmin
5	Systemischer Lupus Erythematoses	stabil	keine
6	Systemischer Lupus Erythematoses, Myasthenia Gravis	stabil	keine
7	Myasthenia Gravis, Systemischer Lupus Erythematoses	unter Therapie stabil	Hydroxychloroquin
8	Autoimmunthyreoiditis	unter Therapie stabil	L-Thyroxin
9	Sjögren Syndrom	neurologische Symptome von Fieber und Krankheitsgefühl begleitet	keine
10	Systemischer Lupus Erythematoses	stabil	keine
11	Hashimoto-Thyreoiditis	stabil	keine
12	Morbus Basedow, Rheumatoide Arthritis	unter Therapie stabil	L-Thyroxin
13	Myasthenia Gravis, Sjögren Syndrom	unter Therapie stabil	Pyridostigmin, Hydroxychloroquin

**Tabelle 6:** Verlauf der Autoimmunerkrankungen der AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1

#### 4.1.7.2 Tumorerkrankungen

Bei zwölf Patienten war eine koexistenzielle Tumorerkrankung dokumentiert. Eine Patientin hatte zwei verschiedene Tumorerkrankungen. Zehn Patienten waren AQP4-AK-seropositiv, zwei Patienten MOG-AK-seropositiv, kein seronegativer Patient hatte eine Tumorerkrankung. Bei vier Patienten trat die Tumorerkrankung in einem Zeitraum von zwei Jahren um die Diagnose der NMOSD auf.

Patient	Tumorerkrankung	Antikörperstatus	Geschlecht	Erstmanifestation NMOSD/MOGAD +/- Jahre	Therapien vor Auftreten der Tumorerkrankung	Erstmanifestations-symptom
1	Zervixkarzinom	AQP4	w	-12	Interferon beta (2 Jahre), Cyclophosphamidstoßtherapie, Azathioprin (2 Monate), Rituximab (2 Jahre), Rituximab plus MTX (4 Jahre)	Optikusneuritis
2	Pineozytom	AQP4	w	-		Myelitis
3	bilaterales Mamma-Ca	AQP4	w	1	Azathioprin (1,5 Jahre) nach Diagnose linkes Mamma-Ca, aber vor Diagnose rechtes Mamma-Ca	Myelitis
4	Bowen-Karzinom	MOG	w	-5	Azathioprin (1 Jahr), MMF (1 Jahr), Rituximab (2,5 Jahre), MTX (1 Jahr)	Myelitis
5	Morbus Hodgkin	AQP4	w	36	keine	Myelitis
6	Meningeom	MOG	m	-21	keine	Optikusneuritis
7	kutanes Marginalzell-Lymphom	AQP4	w	6	keine	Myelitis
7	bilaterales Mamma-Ca	AQP4	w	5	keine	Myelitis
8	Mamma-Ca	AQP4	w	-		Myelitis Hirnstamm-syndrom
9	Multiples Myelom	AQP4	w	-1	Rituximab (circa 10 Monate)	Area-postrema-Syndrom Myelitis
10	Mamma-Ca	AQP4	w	-2	Methylprednisolon	Myelitis
11	Malignes Melanom	AQP4	w	6	keine	Area-postrema-Syndrom Myelitis
12	Morbus Hodgkin	AQP4	w	1	keine	Myelitis

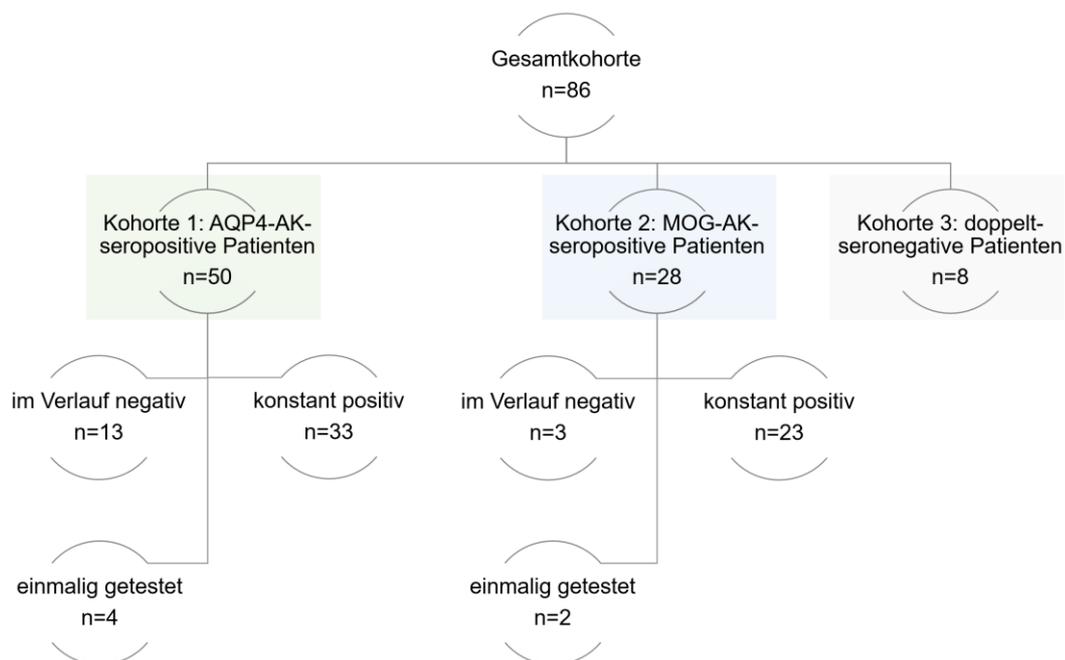
**Tabelle 7:** Tumorerkrankungen (Legende: AQP4: Aquaporin-4-Antikörper-seropositiver Patient, MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-seropositiver Patient, Ca: Karzinom, MTX: Methotrexat, MMF: Mycophenolat Mofetil)

#### 4.1.8 Antikörperstatusverlauf

Von n=46/50 AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1 und von n=26/28 Patienten aus Kohorte 2 lagen Daten zu Antikörperverläufen vor (mehr als eine Testung).

Bei 16 Patienten konnte im Verlauf kein Antikörper mehr nachgewiesen werden. Davon wiesen drei in vorherigen Messungen einen positiven MOG-AK-Status und 13 einen positiven AQP4-AK-Status auf.

Sechs Patienten wurden nur einmalig getestet, die Übrigen blieben konstant positiv.



**Abbildung 13:** Antikörperstatus-Verlauf in den drei Kohorten (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten)

Von den Patienten, deren Antikörper-Status sich im Verlauf negativiert hat, wurden die Therapien zwischen der Antikörper-Status-Veränderung erfasst. Dabei stellte sich heraus, dass lediglich bei einem initial AQP4-AK-seropositiven Patienten zwischen beiden Messungen keine Therapie erfolgte, alle anderen wurden entweder immunsuppressiv behandelt und/oder plasmapherisiert. Abbildung 13 zeigt den Antikörper-Status-Verlauf im Detail. Insgesamt haben 26 % der AQP4-AK-seropositiven und 11 % der MOG-AK-seropositiven Patienten im Verlauf ihren Antikörperstatus negativiert. Durchschnittlich trat die Negativierung bei den AQP4-

AK-seropositiven Patienten 6,7 Jahre (Range: 0,5-19 Jahre) und bei MOG-AK-seropositiven Patienten 0,8 Jahre (Range: 0,5-1 Jahr) nach Erkrankungsbeginn auf. Die AQP4-AK-seropositiven Patienten waren im Schnitt bei Seroreversion 52,8 Jahre alt (Range: 28-78 Jahre), die MOG-AK-seropositiven waren durchschnittlich 30,7 Jahre alt (Range: 27-37 Jahre) bei Seroreversion.

## 4.2 Teil 2: Immuntherapien

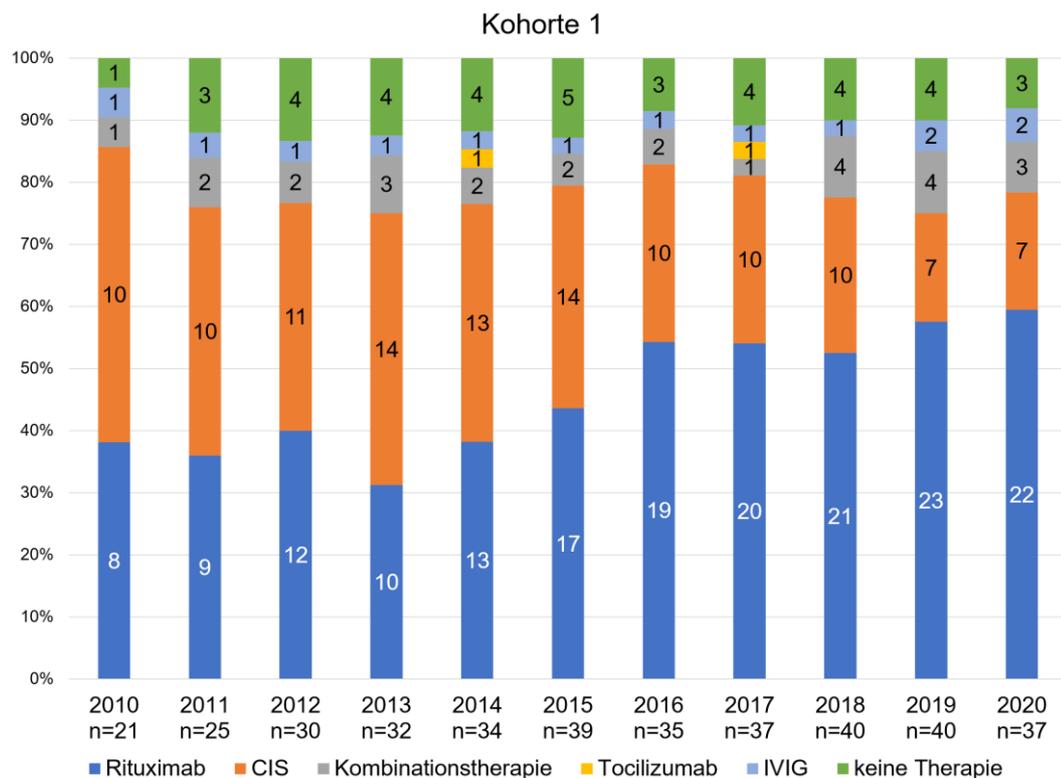
Insgesamt in die Auswertung der Gesamtkohorte mitaufgenommen werden konnten 148 Therapieepisoden von 130 Patienten. Es wurden dabei alle Therapien erfasst, unabhängig von der Therapiedauer. Einige Patienten hatten auch eine Therapie mehrfach erhalten. So gab es 47 Rituximab-Therapien bei 43 Patienten, 60 Azathioprin-Therapien bei 51 Patienten, 16 MMF-Therapien bei 13 Patienten, 15 MTX-Therapien bei 13 Patienten, drei Tocilizumab-Therapien bei drei Patienten und sieben IVIG-Therapien bei sieben Patienten. Es wird ersichtlich, dass Rituximab und Azathioprin insgesamt die am häufigsten eingesetzten Therapien darstellten und Rituximab vor allem bei Patienten mit NMOSD eingesetzt wurde.

	Kohorte 1 AQP4-AK <sup>+</sup>		Kohorte 2 MOG-AK <sup>+</sup>		Kohorte 3 AK-seronegativ		gesamt	
	Therapien	Patienten	Therapien	Patienten	Therapien	Patienten	Therapien	Patienten
Rituximab	37	35	3	3	7	5	47	43
Azathioprin	34	28	21	18	5	5	60	51
MMF	13	10	1	1	2	2	16	13
MTX	10	9	3	3	2	1	15	13
Tocilizumab	2	2	1	1	0	0	3	3
IVIG	5	5	2	2	0	0	7	7

**Tabelle 8:** Übersicht aller Therapien in der Gesamtkohorte sowie in den drei Kohorten (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, MMF: Mycophenolat Mofetil, MTX: Methotrexat, IVIG: intravenöse Immunglobuline)

#### 4.2.1 Therapieentwicklung im Langzeitverlauf

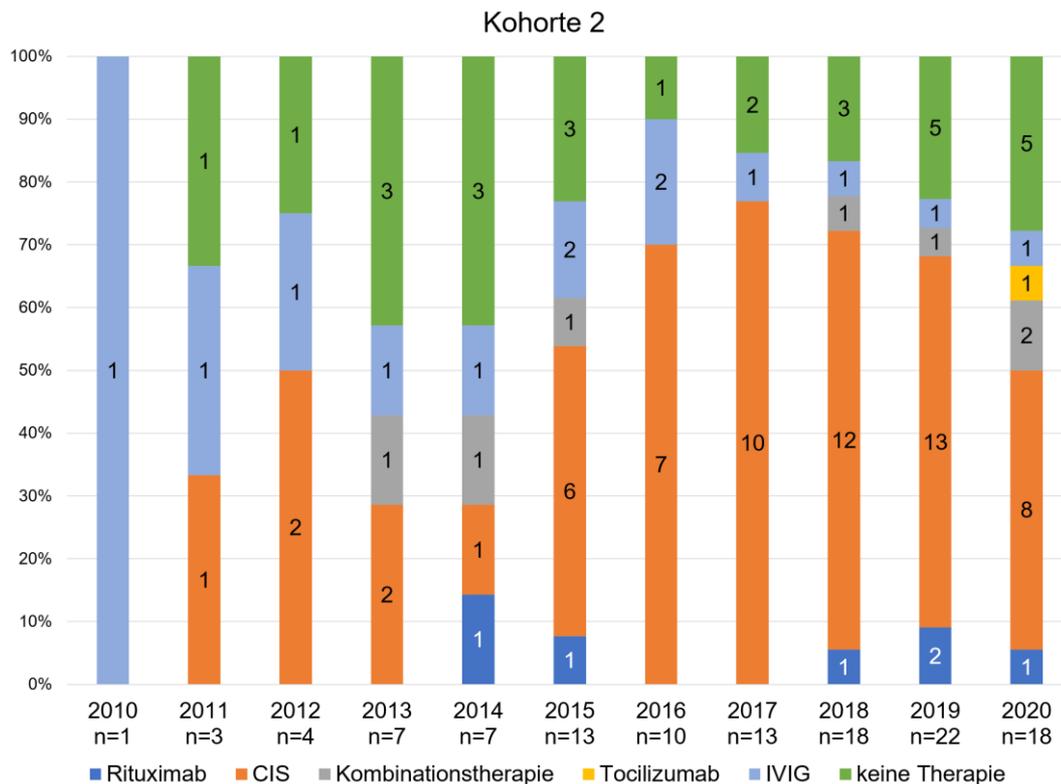
Nachfolgende Grafiken zeigen die verabreichten Therapien in den Jahren 2010-2020 nach Patientenkohorten gegliedert. Visualisiert sind die anteiligen Verteilungen der verschiedenen Behandlungen, wobei die Zahlen in den Balken die absolute Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Therapien wiedergeben. Die Gesamtanzahl der Patienten variiert zwischen den Jahren entsprechend des Einschlusses bzw. des letzten Follow-Ups der Patienten, weshalb nicht jedes Jahr die gesamte Patientenkohorte mitaufgelistet ist.



**Abbildung 14:** Therapieentwicklung bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1 von 2010-2020

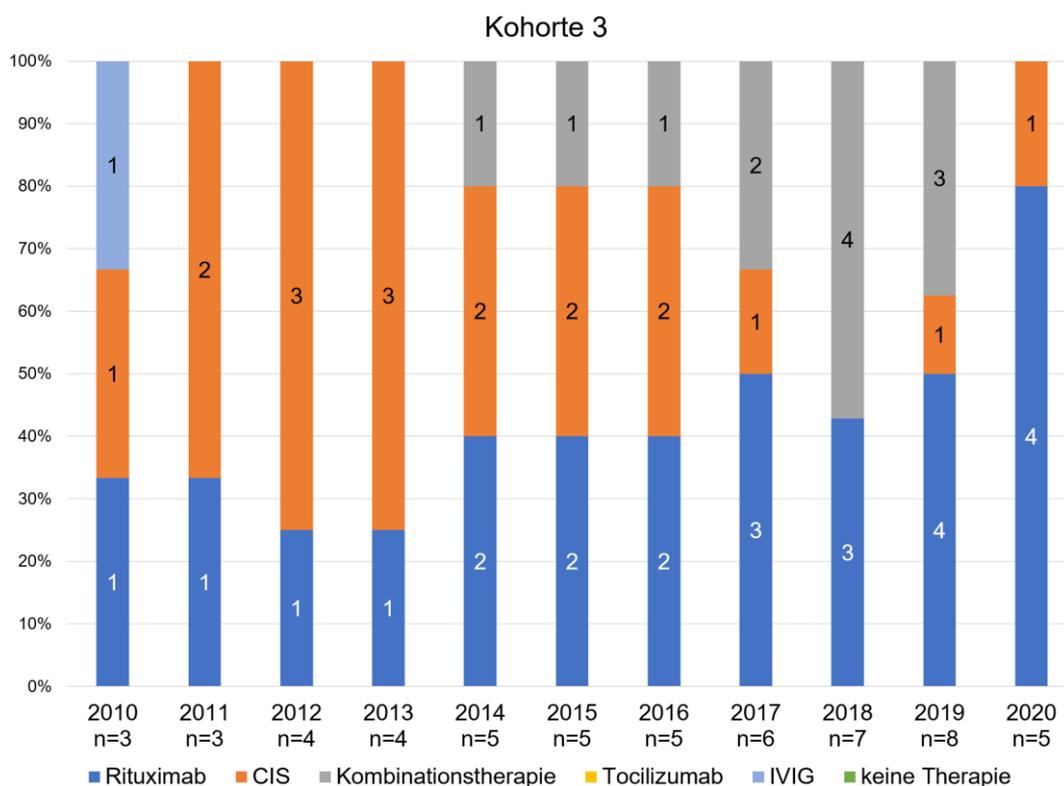
Abbildung 14 zeigt die Zunahme von Rituximab-Therapien bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten in Kohorte 1. Dagegen blieben Kombinationstherapien, IVIG-Therapien oder unbehandelte Patienten über die Jahre 2010-2020 hinweg konstant niedrig. Eine Therapie mit Tocilizumab oder IVIG wurde bis 2020 nur sehr selten eingesetzt. Es gab nur wenige Patienten (maximal fünf Patienten), die im Verlauf der Jahre keine Therapie erhielten.

Im Gegensatz dazu verdeutlicht Abbildung 15 das Überwiegen der CIS-Therapien bei den MOG-AK-seropositiven Patienten in Kohorte 2. Die Anzahl der Patienten, die keine Immuntherapie bekamen, lag 2020 bei fast 30 % und war stets um einiges größer als bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten (2020: ca. 8 %). Therapien mit Rituximab und IVIG waren zahlenmäßig konstant niedrig, bzw. zeitweise nicht vorhanden und Tocilizumab wurde nur in einem Einzelfall eingesetzt.



**Abbildung 15:** Therapieentwicklung bei den MOG-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 2 von 2010-2020

Ähnlich wie bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten, war auch bei den doppelt-seronegativen Patienten in Kohorte 3 ein Aufwärtstrend bei Rituximab-Therapien erkennbar, wohingegen die CIS-Therapien abnahmen (Abbildung 16). Patienten, die keine Therapie erhielten, waren nicht vorhanden, ebenso gab es keine Therapie mit Tocilizumab.



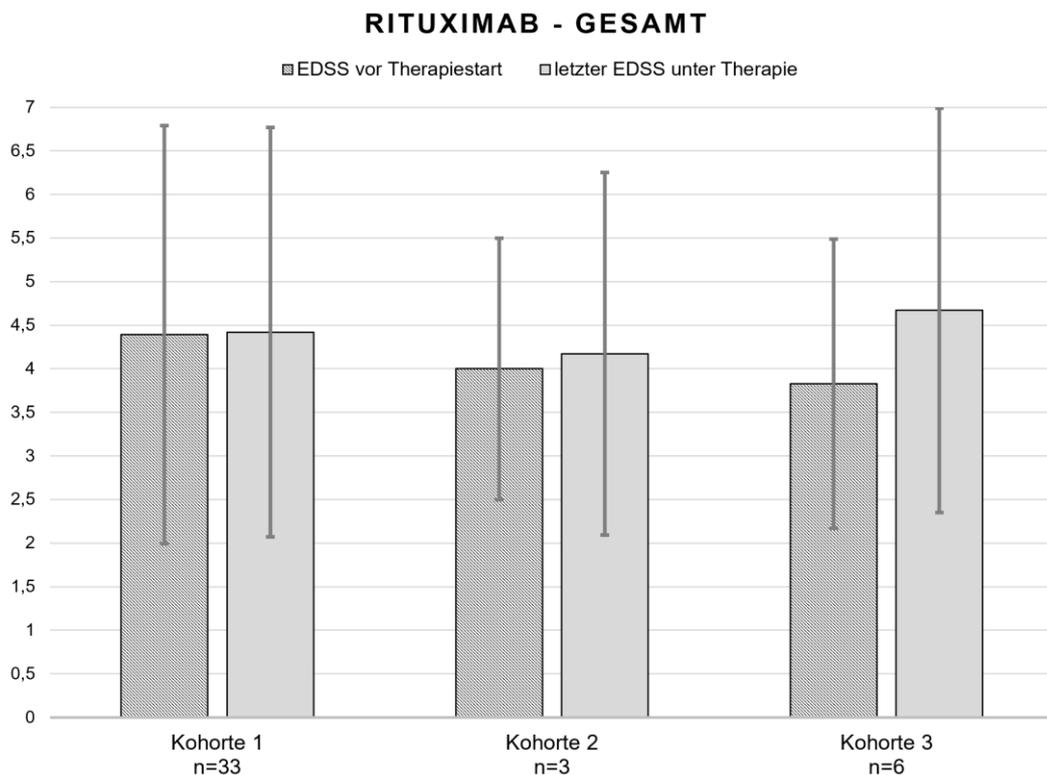
**Abbildung 16:** Therapieentwicklung bei den doppelt-seronegativen Patienten aus Kohorte 3 von 2010-2020

## 4.2.2 EDSS-Entwicklung unter Immuntherapie

Die am häufigsten verabreichten Therapien waren Rituximab und CIS-Therapien. Deshalb wurde die Entwicklung der EDSS-Werte unter diesen beiden Therapien näher analysiert.

### 4.2.2.1 EDSS-Entwicklung unter Rituximab-Therapie

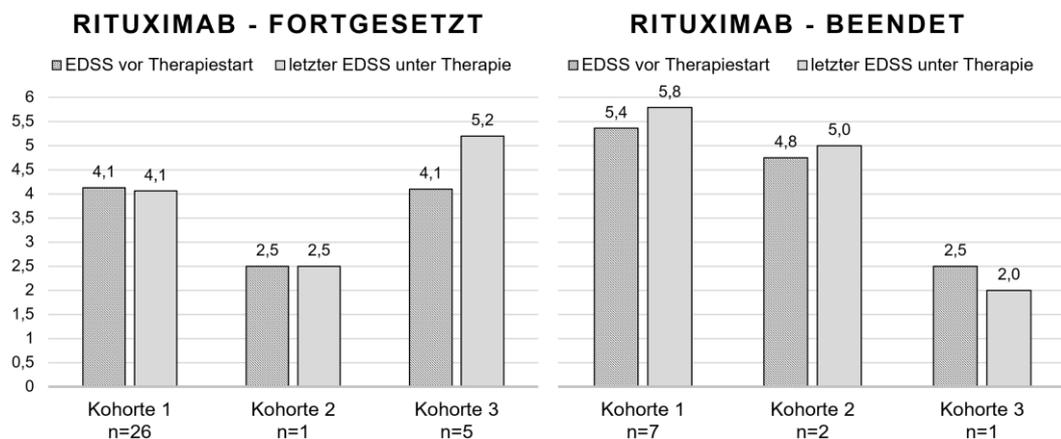
Von 47 Rituximab-Therapieepisoden bei 43 Patienten lagen zu 42 Therapieepisoden (von 40 Patienten) EDSS-Werte vor. Folgende Abbildungen zeigen die durchschnittlichen EDSS-Werte vor Beginn der Therapie mit Rituximab und die durchschnittlichen letzten EDSS-Werte unter Therapie. Dargestellt sind alle Therapien in Abbildung 17 und in einer Gegenüberstellung in Abbildung 18 die fortgesetzten und die beendeten Therapien, jeweils nach Patientenkohorte gegliedert.



**Abbildung 17:** EDSS-Entwicklung unter Rituximab-Therapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden, die dünnen Linien symbolisieren die Standardabweichung)

Bei Betrachtung aller Therapien (Tabelle 9) fiel auf, dass der letzte EDSS-Wert unter Therapie in Kohorte 3 bei einem Gesamttherapiedauer von 291 Monaten (durchschnittliche Therapiedauer 48,5 Monate) höher war als zum Zeitpunkt des

Therapiestarts. Die EDSS-Werte in Kohorte 1 blieben bei einer Gesamttherapiedauer von 2085 Monaten und bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 63,2 Monaten konstant. Die Gesamttherapiedauer in Kohorte 2 war 46 Monate mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 15,3 Monaten. In Kohorte 2 blieb der EDSS-Wert von einem Patienten mit einer fortgesetzten Therapie unverändert. Die beiden Patienten mit beendeten Therapien hatten jeweils EDSS-Werte von 4,0 und 3,5 und 5,5 und 6,5 jeweils vor Therapiebeginn und bei Beendigung der Therapie. AQP4-AK-seropositive Patienten (Kohorte 1), die ihre Therapie fortsetzten, hatten bei der letzten Messung unter Therapie einen ähnlichen EDSS-Durchschnittswert im Vergleich zum Startzeitpunkt. Lediglich bei den Patienten aus Kohorte 3 stellte sich eine Verschlechterung des EDSS-Wertes dar. In der Gegenüberstellung der fortgesetzten und beendeten Therapien (Abbildung 18) fiel weiterhin auf, dass die Patienten aus Kohorte 1 und 2, die die Therapie abbrachen, sowohl vor als auch nach Therapie einen höheren EDSS-Wert hatten, als die Patienten, deren Therapie fortgeführt wurde.



**Abbildung 18:** EDSS-Entwicklung unter fortgesetzten und beendeten Rituximab-Therapien (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden)

Bei den beendeten Rituximab-Therapien der Patienten aus Kohorte 1 und 2 war außerdem eine Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich vor Therapiebeginn und bei Therapieende zu erkennen. Bei einem Patienten aus Kohorte 3 war eine minimale Verbesserung ersichtlich.

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der Therapieepisoden und Patienten, die Gesamt- und durchschnittliche Therapiedauer der hier ausgewerteten Therapien, sowie die durchschnittlichen EDSS-Werte mit Standardabweichung und Range der Rituximab-Therapien (s. auch Abbildung 17).

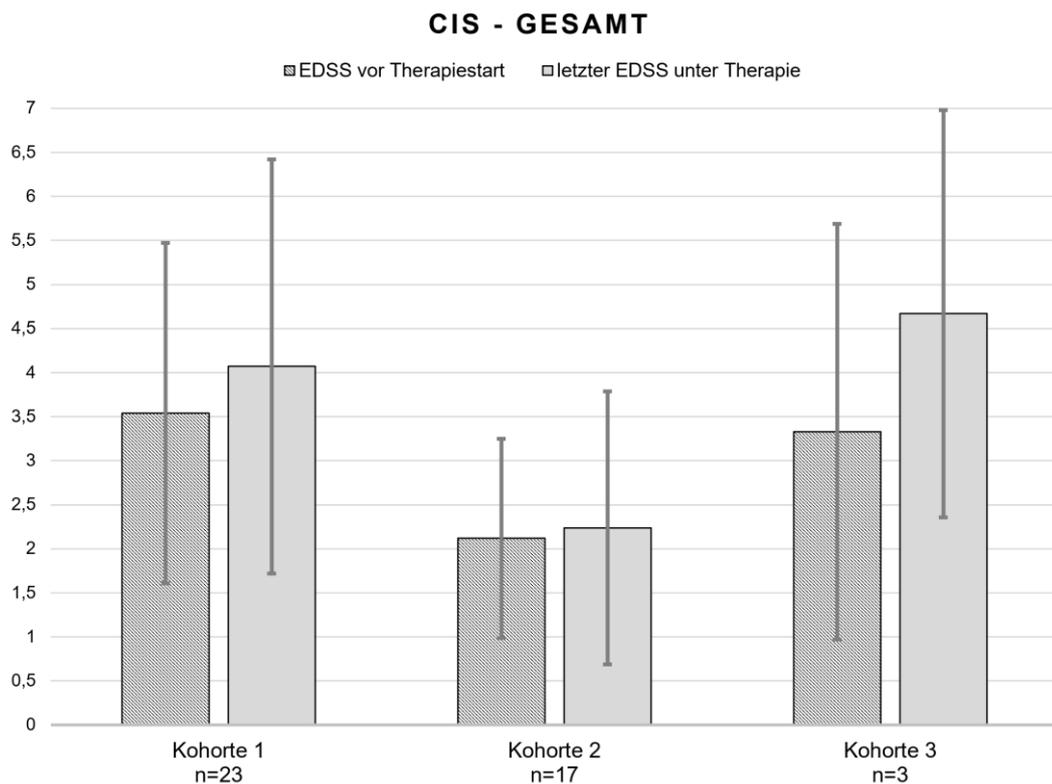
	<b>Kohorte 1 AQP4-AK<sup>+</sup></b>		<b>Kohorte 2 MOG-AK<sup>+</sup></b>		<b>Kohorte 3 AK-seronegativ</b>	
ausgewertete Therapieepisoden (Anzahl der Patienten)	33 (32)		3 (3)		6 (5)	
Therapiedauer in Monaten	<b>gesamt</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>gesamt</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>gesamt</b>	<b>mean ± SD</b>
	2085	63,2 ± 47,4	46	15,3 ± 10,7	291	48,5 ± 40,2
	<b>mean ± SD</b>	<b>Range</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>Range</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>Range</b>
EDSS vor Therapiestart	4,4 ± 2,4	0- 8,5	4,0 ± 1,5	2,5- 5,5	3,8 ± 1,7	2- 6,5
letzter EDSS unter Therapie	4,4 ± 2,4	1- 8,5	4,1 ± 2,1	2,5- 6,5	4,7 ± 2,3	1,5- 7

**Tabelle 9:** Therapieepisoden, Patientenanzahl, Therapiedauer, durchschnittlicher EDSS mit Standardabweichung (SD) und Range unter Rituximab-Therapie

#### 4.2.2.2 EDSS-Entwicklung unter CIS-Therapie

Von insgesamt 91 CIS-Therapieepisoden (60 Azathioprin-, 16 MMF- und 15 MTX-Therapieepisoden) von 56 Patienten gab es zu 43 Therapieepisoden von 38 Patienten EDSS-Werte. Auch hier sind die durchschnittlichen EDSS-Werte vor Therapie und die durchschnittlichen letzten EDSS-Werte unter Therapie dargestellt.

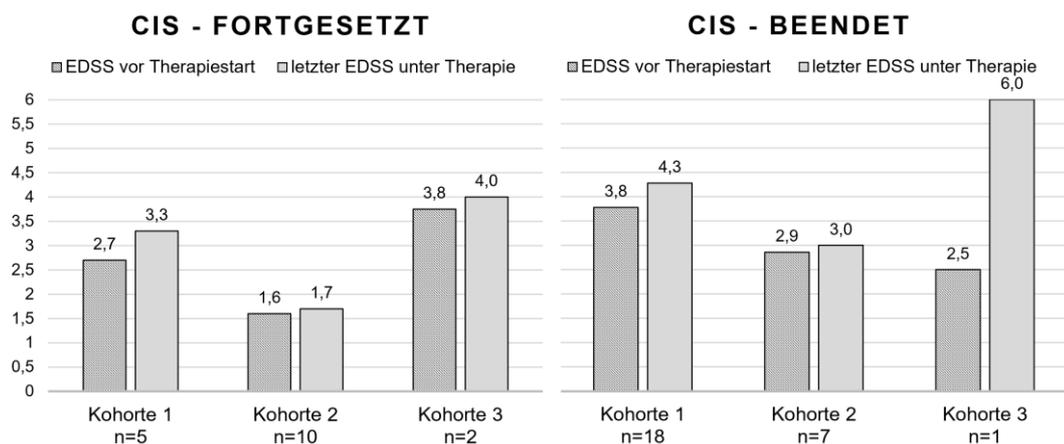
Abbildung 19 zeigt alle CIS-Therapien, Abbildung 20 zeigt sie jeweils aufgeteilt in fortgesetzte und beendete Therapien, nach Kohorte gegliedert. Hier waren die EDSS-Werte der AQP4-AK-seropositiven Patienten im Durchschnitt bei der letzten Messung unter Therapie schlechter als vor der Therapie. Noch deutlicher war dies bei den (insgesamt nur drei) seronegativen Patienten sichtbar. Bei den MOG-AK-seropositiven Patienten hingegen war keine relevante Verschlechterung des EDSS-Wertes erkennbar.



**Abbildung 19:** EDSS-Entwicklung unter CIS-Therapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden, die dünnen Linien symbolisieren die Standardabweichung)

Diese Erkenntnisse werden bei Analyse der fortgesetzten Therapien noch eindeutiger: In allen drei Patientenkohorten zeigte sich eine Zunahme der EDSS-Werte, die Werte insgesamt waren jedoch niedriger als bei Betrachtung aller Therapien.

AQP4-AK-seropositive Patienten, die eine CIS-Therapie beendeten, zeigten eine Verschlechterung des EDSS. Bei den sieben MOG-AK-seropositiven Patienten war dies nicht eindeutig sichtbar. Bei nur einem doppelt-seronegativen Patienten war der EDSS-Wert bei Therapieende mit 6,0 sehr hoch. Im Gegensatz zu den fortgesetzten Therapien in Abbildung 20 sind die EDSS-Werte der Kohorten 1 und 2 bei den beendeten CIS-Therapien generell auf einem höheren Level. Die Gesamttherapiedauer der ausgewerteten Therapien betrug bei Kohorte 1 964 Monate mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 41,9 Monaten, bei Kohorte 2 waren es insgesamt 491 Monate Therapiedauer und Kohorte 3 hatte eine Gesamttherapiedauer von 64 Monaten.



**Abbildung 20:** EDSS-Entwicklung unter fortgesetzten und beendeten CIS-Therapien (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden)

Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Therapieepisoden und Patienten, die Gesamt- und durchschnittliche Therapiedauer der hier ausgewerteten Therapien, sowie die durchschnittlichen EDSS-Werte mit Standardabweichung und Range der CIS-Therapien (s. auch Abbildung 19).

	<b>Kohorte 1 AQP4-AK<sup>+</sup></b>		<b>Kohorte 2 MOG-AK<sup>+</sup></b>		<b>Kohorte 3 AK-seronegativ</b>	
ausgewertete Therapieepisoden (Anzahl der Patienten)	23 (19)		17 (16)		3 (3)	
Therapiedauer in Monaten	<b>gesamt</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>gesamt</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>gesamt</b>	<b>mean ± SD</b>
	964	41,9 ± 40,6	491	28,9 ± 20,7	64	21,3 ± 13,1
	<b>mean ± SD</b>	<b>Range</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>Range</b>	<b>mean ± SD</b>	<b>Range</b>
EDSS vor Therapiestart	3,5 ± 1,9	1,0- 8,0	2,1 ± 1,1	0- 4,5	3,3 ± 2,4	1,5- 4,5
letzter EDSS unter Therapie	4,1 ± 2,3	1,0- 8,5	2,2 ± 1,6	0- 7,0	4,7 ± 2,3	0- 6,0

**Tabelle 10:** Therapieepisoden, Patientenanzahl, Therapiedauer, durchschnittlicher EDSS mit Standardabweichung (SD) und Range unter CIS-Therapie

### 4.2.3 Abbruchraten der Immuntherapien und deren Gründe

Im nachfolgenden Teil wurden die Therapieabbrüche aller verabreichten Immuntherapien untersucht.

Alle untersuchten Therapien und die Aufteilung in die Patientenkohorten sind in Tabelle 11 zu sehen. Außerdem dargestellt sind die Anzahl der beendeten Therapien und deren prozentuale Verteilung. Dabei ist auch notiert, ob die Therapien aufgrund von Nebenwirkungen oder Auftreten von Erkrankungsschüben also fehlender Effektivität (Therapieversagen) beendet wurden. Unter den Abbruchgrund „Andere“ fielen zum Beispiel Schwangerschaft, Empfehlung einer anderen Therapie, unbekannter Abbruchgrund oder selbstständiges Absetzen durch den Patienten.

Die höchsten Abbruchraten fielen bei den klassischen Immunsuppressiva auf. Diese lagen bei MTX bei 86,7 % (n=13/15), bei Azathioprin bei 80 % (n=48/60) und bei MMF bei 62,5 % (n=10/16). Demgegenüber sind nur 29,8 % (n=14/47) der Rituximab-Therapien abgebrochen worden. Tocilizumab-Therapien wurden zu 66,7 % (n=2/3) beendet, allerdings gab es davon insgesamt nur drei Therapien. Vier von sieben IVIG-Therapien sind abgebrochen worden.

Besonders auffällig war die hohe Abbruchrate der AQP4-AK-seropositiven Patienten bei den klassisch immunsuppressiven Medikamenten, insbesondere bei Azathioprin (33 von 34 Therapien von AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1 wurden abgebrochen, was einer prozentualen Abbruchrate von 97,1 % entspricht). Dabei wurden die Therapien in Kohorte 1 häufiger wegen Therapieversagen also Auftreten von Erkrankungsschüben (n=15/33) als aufgrund der Nebenwirkungen (n=10/33) beendet.

Die Abbruchraten der MOG-AK-seropositiven Patienten waren bei Azathioprin mit 52,4 % (n=11/21) und bei MTX mit 66,7 % (n=2/3) jeweils geringer als bei AQP4-AK-seropositiven und doppelt-seronegativen Patienten. Die MOG-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 2 hatten bei Azathioprin eine Abbruchrate von 97,1 % (n=33/34) und bei MTX 90 % (n=9/10), die doppelt-seronegativen Patienten brachen 80 % (n=4/5) der Azathioprin- und 100 % (n=2/2) MTX-Therapien ab.

Therapien mit MMF bei AQP4-AK-seropositiven Patienten wurden verglichen mit den anderen klassischen Immunsuppressiva weniger oft beendet. Die Abbruchrate

lag mit 61,5 % (n=8/13) unter den Abbruchraten von Azathioprin und MTX. Der einzige MOG-AK-seropositive Patient mit einer MMF-Therapie brach diese ab, ebenso einer von zwei doppelt-seronegativen Patienten.

Eine detaillierte Darstellung der Therapieabbrüche ist in Tabelle 11 zu sehen.

	Therapieübersicht			Therapieabbruchgrund		
	Therapien gesamt	Therapien beendet	Therapien beendet in %	Therapie- versagen	Neben- wirkungen	Andere
<b>Rituximab</b>	<b>47</b>	<b>12</b>	<b>29,8</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	37	10	27,0	2	3	5
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	3	2	66,7	1	0	1
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	7	2	28,6	0	0	2
<b>Azathioprin</b>	<b>60</b>	<b>48</b>	<b>80,0</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>14</b>
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	34	33	97,1	15	10	8
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	21	11	52,4	2	4	5
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	5	4	80,0	0	3	1
<b>MMF</b>	<b>16</b>	<b>10</b>	<b>62,5</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	13	8	61,5	1	3	4
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	1	1	100,0	1	0	0
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	2	1	50,0	0	1	0
<b>MTX</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>86,7</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	10	9	90,0	3	3	3
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	3	2	66,7	1	0	1
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	2	2	100,0	1	0	1
<b>Tocilizumab</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>66,7</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	2	2	100,0	0	2	0
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	1	0	0,0	0	0	0
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	0	0	0,0	0	0	0
<b>IVIG</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>57,1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	5	3	60,0	3	0	0
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	2	1	50,0	0	0	1
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	0	0	0,0	0	0	0

**Tabelle 11:** Übersicht alle Therapien in den drei Kohorten mit Darstellung der Gründe für das Beenden der Therapien (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten; MMF: Mycophenolat Mofetil, MTX: Methotrexat, IVIG: intravenöse Immunglobuline)

Eine besonders hohe Diskrepanz fiel bei den Therapieabbrüchen der Azathioprin-Therapien im Vergleich zu den anderen häufig verabreichten Therapien (Rituximab, MMF und MTX) auf. Es gab viele Abbrüche sowohl wegen Therapieversagen als auch wegen Nebenwirkungen. Deshalb wurden alle Nebenwirkungen, die zur Beendigung einer Therapie führten, im Abschnitt 4.2.4 näher analysiert.

In Tabelle 12 sind die Therapien mit Azathioprin, MMF und MTX zu CIS-Therapien zusammengefasst, um die Häufigkeit der Therapieabbrüche besser vergleichen zu können.

Eine Therapie mit CIS wurde zu 78 % abgebrochen. Im Vergleich dazu wurden Rituximab-Therapien zu knapp 30 % abgebrochen. Der Anteil der wegen Nebenwirkungen und Therapieversagen abgebrochenen Therapien war bei den Rituximab-Therapien mit 6,4 % gering.

	<b>CIS</b> n=91	<b>Rituximab</b> n=47
<b>Therapien beendet</b> (in %)	<b>71</b> (78%)	<b>14</b> (29,8%)
<b>Nebenwirkung</b> (in %)	<b>24</b> (26,4%)	<b>3</b> (6,4%)
<b>Therapieversagen</b> (in %)	<b>24</b> (26,4%)	<b>3</b> (6,4%)
<b>Andere</b> (in %)	<b>23</b> (25,3%)	<b>8</b> (17,0%)

**Tabelle 12:** Übersicht Therapieabbruchgründe CIS und Rituximab (Legende: CIS: Klassische Immunsuppressiva)

Tabelle 13 zeigt die Therapieabbrüche unter CIS und Rituximab der einzelnen Antikörperkohorten. Hier zeigte sich erneut, dass die Abbruchraten bei MOG-AK-seropositiven Patienten unter Rituximab-Therapie am höchsten waren (66,7 %), während bei AQP4-AK-seropositiven und doppelt-seronegativen Patienten die Abbruchraten bei den CIS-Therapien am höchsten waren (87,7 % und 77,8 %).

	<b>Therapien gesamt</b>	<b>Therapien beendet</b>	<b>Therapien beendet in %</b>
<b>Rituximab</b>	47	14	29,8
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	37	10	27,0
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	3	2	66,7
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	7	2	28,6
<b>CIS</b>	91	71	78,0
Kohorte 1 (AQP4-AK <sup>+</sup> )	57	50	87,7
Kohorte 2 (MOG-AK <sup>+</sup> )	25	14	56,0
Kohorte 3 (AK-seronegativ)	9	7	77,8

**Tabelle 13:** Gegenüberstellung Therapieabbrüche Rituximab und CIS (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten; CIS: klassische Immunsuppressiva)

#### **4.2.4 Nebenwirkungen unter Immuntherapie**

Im nächsten Schritt wurden die Nebenwirkungen und Erkrankungen, welche während der Immuntherapien erfasst wurden, analysiert. Dabei wurden Nebenwirkungen, die im Rahmen aller verabreichten Immuntherapien so schwerwiegend waren, dass sie zu einem Therapieabbruch führten, untersucht. Wie viele Therapien durch Nebenwirkungen abgebrochen wurden, ist in Tabelle 11 dargestellt.

Rituximab-Therapien wurden zu 6,4 % (n=3/47) wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Diese waren rezidivierende Pneumonien und Sinusitiden, eine Thrombozytopenie und eine Hypogammaglobulinämie.

Bei den MMF-Therapien wurden vier von 16 Therapien (25 %) aufgrund von Nebenwirkungen beendet. Es kam zu rezidivierenden Harnwegsinfekten, sowie bei zwei Therapien zu Übelkeit und Infekten mit Leukozytopenien.

Drei MTX-Therapien (20 %) wurden wegen Nebenwirkungen eingestellt. Gründe dafür waren ein Transaminasenanstieg mit begleitender Leukozytopenie, eine Infektion im Gesicht und eine gastrointestinale Unverträglichkeit.

Zwei der drei Tocilizumab-Therapien wurden wegen rezidivierenden Infekten und einem starken bronchopulmonalen Infekt abgebrochen.

Siebzehn von 60 (28,4 %) der Azathioprin-Therapien wurden wegen Nebenwirkungen beendet. Ein Großteil dieser Nebenwirkungen stand in Zusammenhang mit Blutbild- oder Laborwertveränderungen, darunter sechs isolierte Blutbild-/Laborwertveränderungen und neun Veränderungen mit zusätzlich aufgetretenen Symptomen. Diese Blutbild- und Laborwertveränderungen und die dazu aufgetretenen Symptome unter Azathioprin-Therapie zeigt Tabelle 14.

Patient	Laborwertveränderung/ Blutbildveränderung	Symptomatik
1	Leukozytopenie	Infektionen mit Candida, gastrointestinale Beschwerden
2	Lipasenerhöhung, Transaminasenerhöhung	Übelkeit, Erbrechen
3	Transaminasenerhöhung	Haarausfall, Zahnfleischbluten
4	Transaminasenerhöhung	Hepatopathie, prärenales Nierenversagen, bipulmonale atypische Pneumonie
5	Leukozytose, CK- und CRP-Erhöhung	Übelkeit
6	Leberwerterhöhung	Übelkeit
7	Leberwerterhöhung, Lymphopenie	Gewichtsverlust, veränderte Geschmacksempfindung, Haarausfall
8	Leukozytopenie	Infekthäufung
9	Leberwerterhöhung, Lipasenerhöhung	Hepatitis, Pankreatitis

**Tabelle 14:** Blutbild-/Laborwertveränderungen unter Azathioprin-Therapie (CK: Kreatinkinase, CRP: C-reaktives Protein)

Außerdem wurde eine Therapie wegen nicht näher definierten Unverträglichkeitsreaktionen und eine wegen Übelkeit und Erbrechen ohne bekannte Laborwertveränderungen abgebrochen.

### **4.3 Teil 3: Analysen im Detail zu einer Langzeittherapie mit Rituximab im Vergleich zu einer Langzeittherapie mit klassischen Immunsuppressiva**

Bei den Langzeittherapien der Gesamtkohorte wurden Therapien mit einer Dauer von mindestens 24 Monaten analysiert. Da bei Rituximab-Therapien und solchen mit klassischen Immunsuppressiva eine ähnliche Therapieanzahl und eine ähnliche Gesamttherapiedauer (Rituximab-Langzeittherapien: 2322 Monate kumulative Gesamttherapiedauer; CIS-Langzeittherapien: 2334 Monate kumulative Gesamttherapiedauer) vorlag und diese beiden auch die am häufigsten eingesetzten Therapien darstellten, wurden spezifisch diese beiden Therapien im Folgenden miteinander verglichen.

Insgesamt gab es 30 Rituximab-Langzeittherapien und 33 CIS-Langzeittherapien, die im Folgenden näher dargestellt werden.

#### **4.3.1 Erkrankungsschübe unter Langzeit-Immuntherapie**

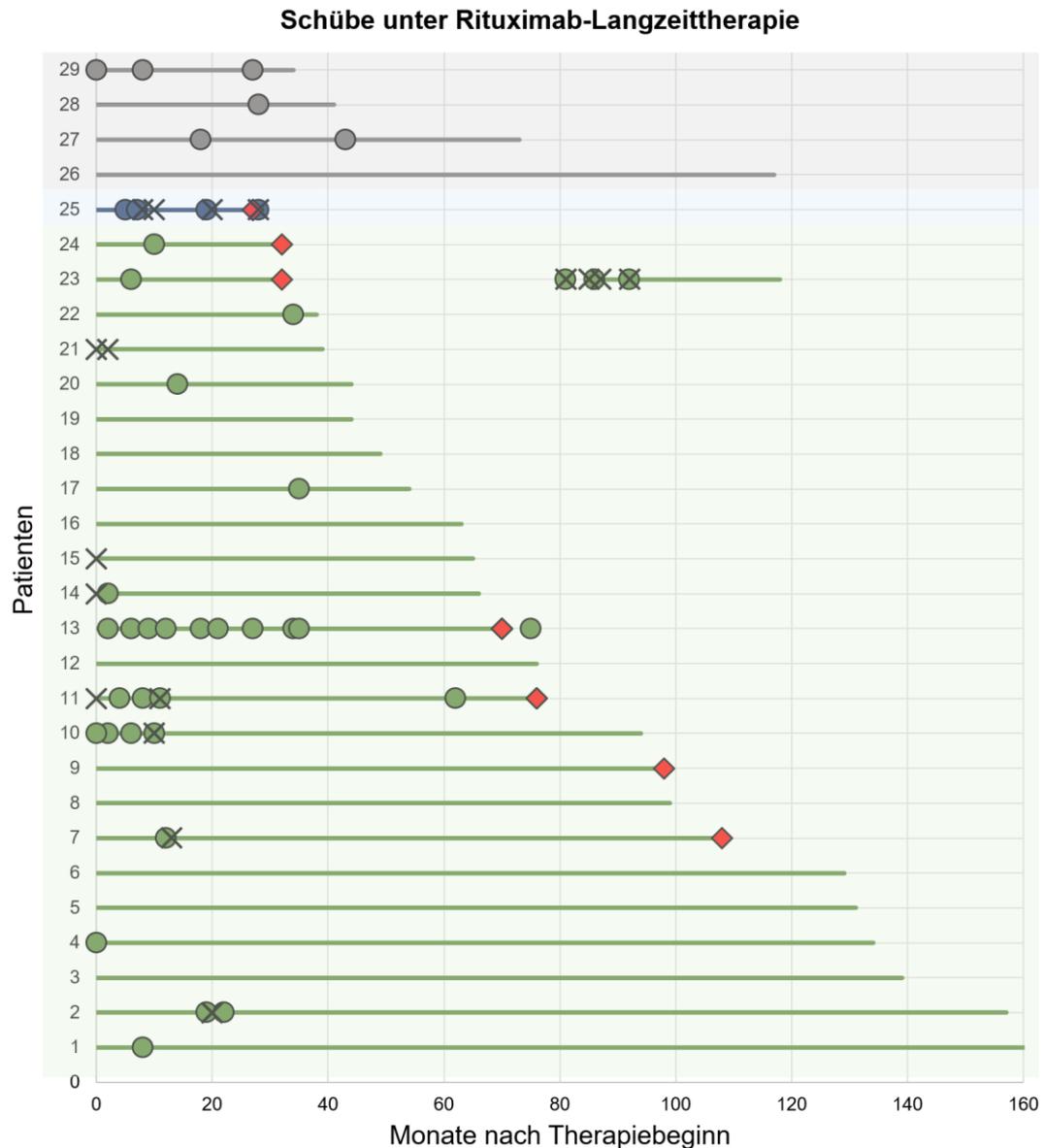
Die unter Langzeittherapie mit Rituximab und CIS aufgetretenen Schübe wurden notiert und in Abbildung 21 und Abbildung 22 dargestellt.

##### **4.3.1.1 Schübe unter Rituximab-Langzeittherapie**

Bei allen insgesamt 30 Rituximab-Langzeittherapien von 29 Patienten lagen ausreichend Daten zu den Erkrankungsschüben vor und konnten analysiert werden. Es gab 25 Therapieepisoden von 24 AQP4-AK-seropositiven Patienten, eine Therapie von einem MOG-AK-seropositiven Patienten und vier Rituximab-Therapien von vier doppelt-seronegativen Patienten. Abbildung 21 zeigt die Schübe der Patienten, geordnet nach Kohorte (Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten Nr. 1-24, Kohorte 2: MOG-AK-seropositiver Patient Nr. 25 und Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten Nr. 26-29) und Therapiedauer.

Insgesamt wurden 42 Schübe dokumentiert. Dabei zeigte sich, dass 13 Patienten (43,4 % der Therapien) mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 91 Monaten (Range: 39-139 Monate) komplett schubfrei blieben (Patient 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 19, 21, 26 in Abbildung 21). Von den schubfreien Patienten waren zwölf AQP4-AK-seropositiv und ein Patient war doppelt-seronegativ. Der einzige

schubfreie AQP4-AK-seropositive Patient, dessen Therapie abgebrochen wurde, war Patient 9. Die Therapie wurde wegen Nebenwirkungen nach 98-monatiger Dauer abgebrochen.



**Abbildung 21:** Schubanalyse der Rituximab-Langzeittherapien bei den Patienten in den drei Kohorten (x-Achse: Die Schübe unter Therapie sind in Monaten nach Therapiebeginn in das Diagramm eingetragen. Beendete Therapien sind mit einer roten Raute markiert. Plasmapherese- und Immunadsorptionsbehandlungen sind mit einem schwarzen Kreuz gekennzeichnet. Die grünen, blauen und grauen Punkte symbolisieren jeweils die Schübe von den AQP4-AK-seropositiven (grün), MOG-AK-seropositiven (blau) und den doppelt-seronegativen (grau) Patienten. Die Linien repräsentieren den Beobachtungszeitraum. y-Achse: Die Patienten sind durchnummeriert.)

Bei 16 Patienten traten Schübe unter Therapie auf. Davon waren zwölf AQP4-AK-seropositive (Patient 1, 2, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 22, 23, 24), ein MOG-AK-seropositiver (Patient 25) und drei doppelt-seronegative Patienten (Patient 27, 28, 29). Der Patient mit Nr. 23 hatte zwei Rituximab-Therapieepisoden mit einer Dauer von 32 und 33 Monaten im Abstand von 53 Monaten. Bei Patient 1 und 7 kamen Schübe nach verlängertem (neun- bzw. dreizehn-monatigen) Rituximab-Infusionsintervall vor, da Rituximab zu dieser Zeit noch nicht in fixen sechs-monatigen Infusionsintervallen verabreicht wurde. Aufgrund einer Therapiepause durch eine Schwangerschaft war das Infusionsintervall bei Patient 22 und 24 verlängert, wobei es jeweils zu einem Erkrankungsschub kam. Bei Patient 2 kam es zu einem Schub wegen eines verlängerten Infusionsintervalls, nachdem es zwischenzeitlich zu einer Subarachnoidalblutung (SAB) gekommen war. Patient Nummer 13 war unter Rituximab-Monotherapie nicht stabil, erhielt jedoch ca. 26 Monate nach Rituximab-Therapiestart zusätzlich eine MTX-Therapie, was kurzzeitig zu einer Krankheitsstabilisierung führte. Ebenfalls eine Kombinationstherapie mit MTX gab es bei den Patienten 11, 20 und bei der zweiten Therapie von Patient 23 jeweils ab dem Zeitpunkt der Schübe. Bei allen drei Patienten konnte im Anschluss eine Stabilisierung der Krankheitsaktivität erreicht werden. Die Patienten 13 und 20 tauchen ebenfalls bei den CIS-Langzeittherapien in nachfolgendem Punkt auf, da die Kombinationstherapie mit den CIS-Therapien mindestens 24 Monate verabreicht wurde. Die Patienten 11 und 23 (zweite Therapieepisode) hatten eine jeweils 14- bzw. 15-monatige Kombination mit MTX. Bei letzterer wurde die Kombination mit MTX wegen Nebenwirkungen beendet, wobei die Therapie mit Rituximab jedoch fortgeführt wurde. Die einzige Rituximab-Langzeittherapie eines MOG-AK-seropositiven Patienten (Patient 25), wurde nach 27 Monaten wegen anhaltender Schübe beendet und auf eine Therapie mit MTX umgestellt.

#### 4.3.1.2 Schübe unter CIS-Langzeittherapie

Bei den insgesamt 33 Langzeittherapien mit den Immunsuppressiva Azathioprin, MTX und MMF lagen zu 32 Therapien Daten für die Schubanalyse vor. Die Therapie ohne Information zu Schüben (Therapie 2b) eines AQP4-AK-seropositiven Patienten ist in Abbildung 22 mit einer roten Linie gekennzeichnet. Diese 33 Langzeittherapien wurden bei insgesamt 30 Patienten verzeichnet. Es gab 22 Therapien von 19 AQP4-AK-seropositiven Patienten, neun Therapien von neun MOG-AK-seropositiven Patienten und zwei Therapien von zwei doppelt-seronegativen Patienten.

Abbildung 22 zeigt die Schübe bei diesen Patienten. Dargestellt sind die Patienten nach Kohorte (Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten Nr. 1-19, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten Nr. 20-28 und Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten Nr. 29 und 30) und Therapiedauer sortiert.

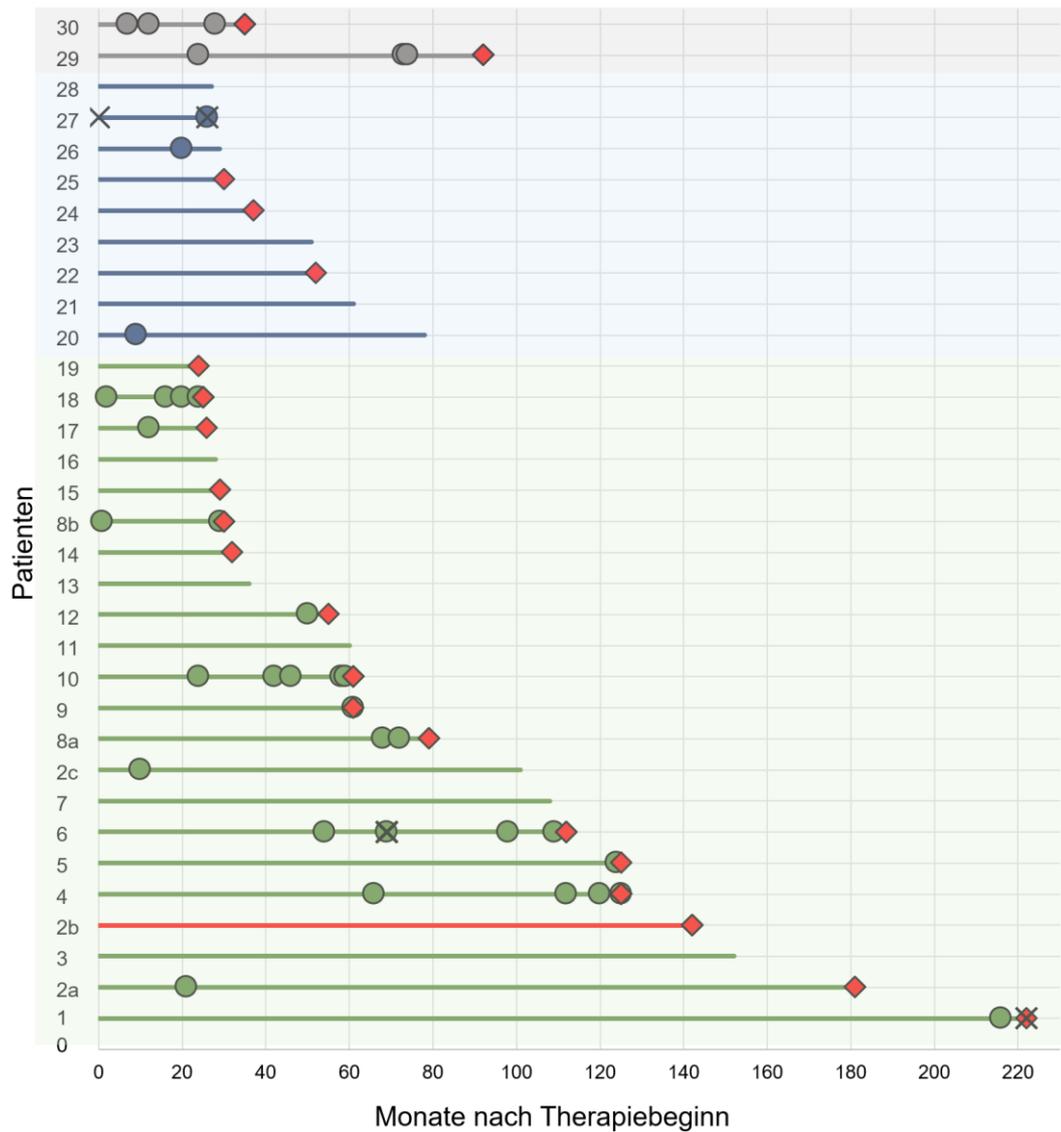
Zwei Patienten hatten mehrere CIS-Langzeittherapien: Patient 2 hatte drei und Patient 8 zwei verschiedene Therapieepisoden. Diese sind jeweils untergliedert in 2a, 2b, 2c und 8a, 8b. Patient 2 hatte eine 142 Monate dauernde Azathioprin-Therapie (mit 2b gekennzeichnet) zu der keine weiteren Informationen zu Schüben, Nebenwirkungen, Abbruchgrund oder sonstigen Komplikationen vorlagen. 43 Monate später wurde eine 181-monatige Therapie mit Azathioprin (2a) gestartet, die zwei Monate nach deren Beendigung auf eine 101 Monate andauernde Therapie mit MMF (2c) umgestellt wurde. Patient 8 hatte eine 79-monatige MTX-Therapie (8a), die beendet wurde. 18 Monate danach wurde erneut eine Therapie mit MTX (8b) gestartet, die nach 30-monatiger Dauer beendet und auf Rituximab umgestellt wurde.

Unter CIS-Langzeittherapie waren 14 Patienten schubfrei (Patient 3, 7, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 28), von denen ein Patient (Patient 16, AQP4-AK-seropositiver Patient) eine CIS-Therapie in Kombination mit Rituximab hatte (siehe auch 4.3.1.1, dort Patient 20 in Abbildung 21). Sechs der 14 schubfreien Patienten waren MOG-AK-seropositiv. Bei drei Patienten davon wurden die Therapien abgebrochen. Eine Therapie aufgrund von Incompliance, eine aufgrund von Tod bei fortschreitender Krankheitsaktivität und eine Therapie aufgrund von

Nebenwirkungen (Infekte). Somit traten unter den MOG-AK-seropositiven Patienten weniger Schübe unter Therapie auf, außerdem wurden die Therapien weniger oft abgebrochen.

Insgesamt wurden 37 Schübe dokumentiert. Diese Schübe traten bei 16 Patienten unter 18 Therapieepisoden auf. Neun dieser CIS-Therapieepisoden wurden beendet (acht davon bei AQP4-AK-seropositiven Patienten, eine bei einem doppelt-seronegativen Patient). Einer dieser AQP4-AK-seropositiven Patienten (Patient 12) war der bereits in 4.3.1.1 erwähnte Patient mit ursprünglicher Rituximab-Therapie, die im Verlauf in Kombination mit MTX weitergeführt wurde, wodurch kurzzeitig eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden konnte, die dann aber beendet wurde. Patient 12 in Abbildung 22 entspricht Patient 13 in Abbildung 21.

### Schübe unter CIS-Langzeittherapie



**Abbildung 22:** Schubanalyse der CIS-Langzeittherapien bei den Patienten in den drei Kohorten (x-Achse: Die Schübe unter Therapie sind in Monaten nach Therapiebeginn in das Diagramm eingetragen. Beendete Therapien sind mit einer roten Raute markiert. Plasmapherese- und Immunadsorptionsbehandlungen sind mit einem schwarzen Kreuz gekennzeichnet. Die grünen, blauen und grauen Punkte symbolisieren jeweils die Schübe von den AQP4-AK-seropositiven (grün), MOG-AK-seropositiven (blau) und den doppelt-seronegativen (grau) Patienten. Die Linien repräsentieren den Beobachtungszeitraum. Die rote Linie bei Patient 2, Therapie b, soll aufzeigen, dass bei dieser Therapie keine Informationen zu Schüben vorlagen. y-Achse: Die Patienten sind durchnummeriert, bei mehreren Therapieepisoden sind diese mit Buchstaben gekennzeichnet)

### 4.3.2 Therapiedauer und EDSS-Werte unter Langzeit-Immuntherapie

#### Rituximab:

Insgesamt waren 30 Rituximab-Langzeittherapien bei 29 Patienten der Kohorte zu verzeichnen. 24 Patienten davon waren AQP4-AK-seropositiv, einer MOG-AK-seropositiv und vier doppelt-seronegativ. Einer der AQP4-AK-seropositiven Patienten hatte zwei Rituximab-Langzeittherapien im Abstand von ca. fünf Jahren. Die Gesamttherapiedauer aller Rituximab-Langzeittherapien betrug 2322 Monate und die durchschnittliche Therapiedauer 77,4 Monate (Range: 33-160 Monate).

Von 29 Therapien konnten die Anzahl der Rituximab-Zyklen recherchiert werden. Diese 29 Therapien (28 Patienten) dauerten 2214 Monate und beinhalteten 376 Zyklen, was einem durchschnittlichen Verabreichungsintervall von 5,89 Monaten entsprach.

Von jeder Therapie wurden die EDSS-Werte zu Beginn der Therapie und der letzte EDSS unter Therapie notiert, veranschaulicht durch nachfolgende Tabelle 15. Von zwei Therapien der Kohorte 1 konnten keine EDSS-Werte recherchiert werden. So konnten 23 Therapien von 23 AQP4-AK-seropositiven Patienten ausgewertet werden.

	Kohorte 1 (n <sub>ges</sub> =25) AQP4-AK <sup>+</sup>		Kohorte 2 (n <sub>ges</sub> =1) MOG-AK <sup>+</sup>		Kohorte 3 (n <sub>ges</sub> =4) AK-seronegativ		gesamt (n <sub>ges</sub> =30)	
	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean
<b>Gesamttherapiedauer aller Rituximab-LZ-Therapien in Monaten</b>	2030	81,2	27	27	265	66,3	2322	77,4
<b>EDSS vor Therapiestart, mean</b>	4,1 n <sub>EDSS</sub> =23		4,0 n <sub>EDSS</sub> =1		4,0 n <sub>EDSS</sub> =4		4,1 n <sub>EDSS</sub> =28	
	SD	Range	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	2,4	0- 8,5	-	-	2,0	2,0- 6,5	2,2	0- 8,5
<b>letzter EDSS unter Therapie, mean</b>	4,2 n <sub>EDSS</sub> =23		3,5 n <sub>EDSS</sub> =1		5,0 n <sub>EDSS</sub> =4		4,3 n <sub>EDSS</sub> =28	
	SD	Range	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	2,4	1,0- 8,5	-	-	2,4	1,5- 7,0	2,3	1,0- 8,5
<b>Therapiedauer der ausgewerteten Therapien in Monaten</b>	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean
	1944	84,5	27	27	265	66,3	2236	79,9

**Tabelle 15:** Übersicht EDSS-Werte unter Rituximab-Langzeittherapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung, LZ-Therapien: Langzeittherapien, n<sub>ges</sub>=Anzahl der Gesamttherapien (Langzeittherapien), n<sub>EDSS</sub>=Anzahl der Therapien, zu denen ein EDSS-Wert vorlag und die ausgewertet wurden)

Klassische Immunsuppressiva (CIS):

Es gab in der Gesamtkohorte insgesamt 33 CIS-Langzeittherapien bei 30 verschiedenen Patienten. Davon waren 19 Patienten AQP4-AK-seropositiv, neun MOG-AK-seropositiv und zwei doppelt-seronegativ. Die Gesamttherapiedauer aller CIS-Langzeittherapien betrug 2334 Monate und die durchschnittliche Therapiedauer 70,7 Monate (Range: 24-222 Monate). Von Kohorte 1 waren EDSS-Werte zu 13 Therapien von 13 Patienten vorhanden, bei Kohorte 2 zu allen neun Therapien bzw. Patienten und bei Kohorte 3 von einer Therapie bzw. von einem Patienten.

Zwei AQP4-AK-seropositive Patienten aus Kohorte 1 hatten mehrere CIS-Langzeittherapien, wie bereits in 4.3.1.2 beschrieben. Ein Patient hatte zwei MTX-Therapien im Abstand von eineinhalb Jahren, die jeweils 79 und 30 Monate dauerten. Ein anderer Patient hatte zwei Azathioprin-Langzeittherapien im Abstand von ca. dreieinhalb Jahren mit einer Therapiedauer von 142 und 181 Monaten und zwei Monate nach Beendigung der letzten Azathioprin-Therapie eine andauernde MMF-Therapie von zuletzt 101 Monaten Therapiedauer. Von beiden Patienten lagen jeweils nur zur letzten Therapie EDSS-Werte vor.

Folgende Tabelle zeigt die EDSS-Werte der CIS-Therapien, jeweils nach Antikörper geordnet.

	<b>Kohorte 1 (n<sub>ges</sub>=22)</b> <b>AQP4-AK<sup>+</sup></b>		<b>Kohorte 2 (n<sub>ges</sub>=9)</b> <b>MOG-AK<sup>+</sup></b>		<b>Kohorte 3 (n<sub>ges</sub>=2)</b> <b>AK-seronegativ</b>		<b>gesamt (n<sub>ges</sub>=33)</b>	
	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean
<b>Gesamttherapiedauer aller CIS-LZ-Therapien in Monaten</b>	1814	82,5	393	43,7	127	63,5	2334	70,7
<b>EDSS vor Therapiestart, mean</b>	4,2 n <sub>EDSS</sub> =13		1,8 n <sub>EDSS</sub> =9		2,5 n <sub>EDSS</sub> =1		3,2 n <sub>EDSS</sub> =23	
	SD	Range	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	2,1	1,0- 8,0	1,0	1,0- 3,5	-	-	2,0	1,0- 8,0
<b>letzter EDSS unter Therapie, mean</b>	5,0 n <sub>EDSS</sub> =13		2,1 n <sub>EDSS</sub> =9		6,0 n <sub>EDSS</sub> =1		3,9 n <sub>EDSS</sub> =23	
	SD	Range	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	2,1	2,0- 8,5	2,0	0- 7,0	-	-	2,5	0- 8,5
<b>Therapiedauer der ausgewerteten Therapien in Monaten</b>	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean	gesamt	mean
	849	65,3	393	43,7	127	63,5	1369	57

**Tabelle 16:** Übersicht EDSS-Werte unter CIS-Langzeittherapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung, LZ-Therapien: Langzeittherapien, n<sub>ges</sub>=Anzahl der Gesamttherapien (Langzeittherapien), n<sub>EDSS</sub>=Anzahl der Therapien, zu denen ein EDSS-Wert vorlag und die ausgewertet wurden)

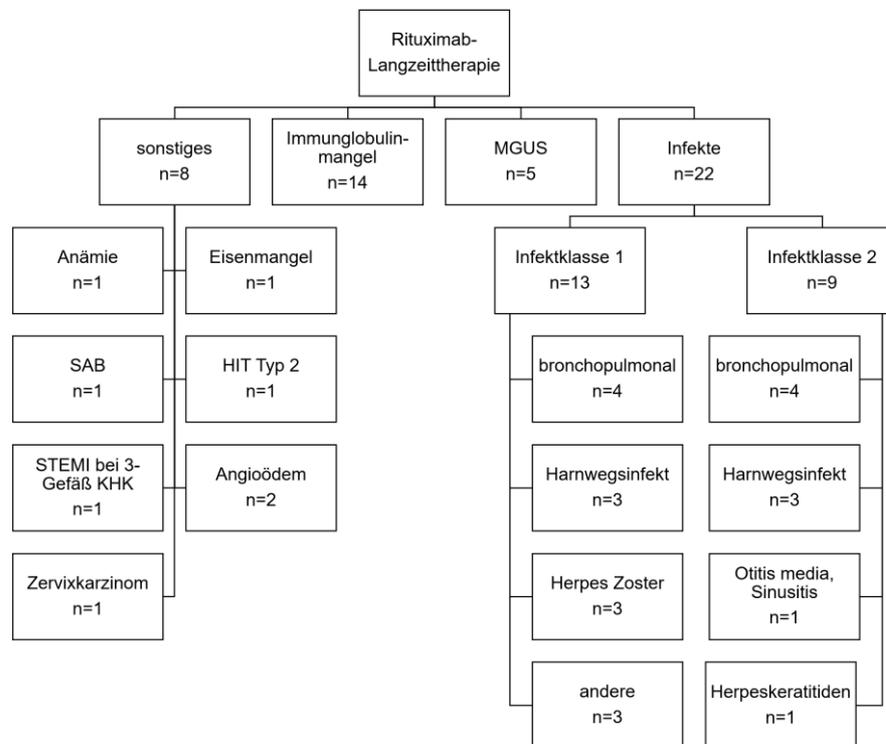
Insgesamt fiel auf, dass der EDSS-Wert bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten unter Rituximab konstant blieb (4,1 vs. 4,2), wohingegen er sich bei CIS-Therapien leicht verschlechtert hat (4,2 vs. 5,0). Bei den MOG-AK-seropositiven Patienten entwickelte sich der EDSS-Wert unter CIS-Therapie von 1,8 vor Therapie zu 2,1 als letzten Wert unter Therapie. Dies lag vor allem an einer Patientin, die bei 37-monatiger Therapiedauer mit einem EDSS-Wert von 3,0 vor Therapie einen EDSS-Wert von 7,0 bei Therapieende hatte. Berechnet man den Mittelwert der übrigen acht Patienten, ergibt sich ein durchschnittlicher EDSS-Wert vor Therapie von 1,6 und als letzter Wert unter Therapie 1,5.

### 4.3.3 Nebenwirkungen unter Langzeit-Immuntherapien mit besonderem Fokus auf Infektionen

Im Folgenden werden alle Nebenwirkungen und Erkrankungen, sowie teilweise Laborwertveränderungen, die unter Rituximab- oder CIS-Langzeittherapie (mindestens 24 Monate) dokumentiert wurden, beschrieben.

#### 4.3.3.1 Nebenwirkungen unter Rituximab-Langzeittherapie

Abbildung 23 zeigt die Erkrankungen/Ereignisse und Nebenwirkungen, welche während der insgesamt 30 Rituximab-Langzeittherapien der 29 Patienten beobachtet wurden. 14 Patienten hatten einen Immunglobulinmangel, fünf Patienten hatten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).

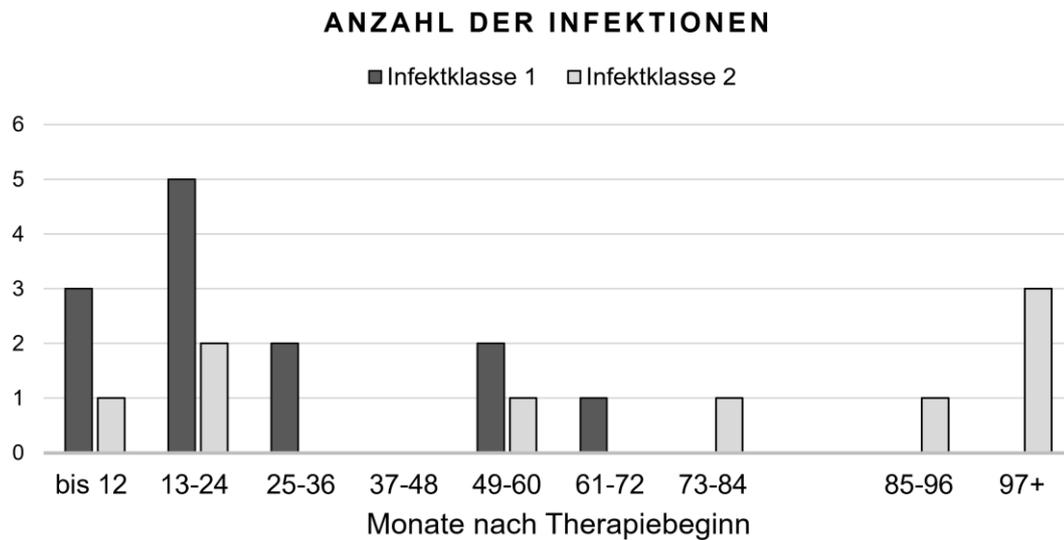


**Abbildung 23:** Erkrankungen unter Rituximab-Langzeittherapie (Legende: HIT: Heparin-induzierte Thrombozytopenie, MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, SAB: Subarachnoidalblutung, STEMI: ST-Hebungsinfarkt, KHK: koronare Herzkrankheit)

Sowohl in Infektklasse 1 als auch in Infektklasse 2 kamen vermehrt Infekte der oberen Atemwege und Harnwegsinfekte vor. Insgesamt drei Patienten hatten einen Herpes Zoster, ein Patient mehrere Herpeskeratitiden. Ein anderer Patient hatte zweimalig nach Rituximab-Gabe ein Angioödem als mögliche Infusions-bedingte

Reaktion. Außerdem trat bei einem Patienten, der schwer mit einer 3-Gefäß koronaren Herzkrankheit (KHK) vorerkrankt war, ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) nach einer Rituximab-Gabe auf. Eine bereits vielfach vorbehandelte Patientin entwickelte ein Zervixkarzinom. Außerdem sind während einer Therapie mit Rituximab eine Anämie, Eisenmangel, eine Subarachnoidalblutung (Therapie-unabhängig, bei einem Aneurysma), sowie eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie beobachtet worden.

Stellt man die Infekte nach Infektklasse geordnet dar (siehe Abbildung 24), fällt auf, dass bei kürzerer Therapiedauer die leichteren Infekte in Klasse 1 überwiegen, wobei die Infekte ab Therapiemonat 73 nur noch der Infektklasse 2 angehören.



**Abbildung 24:** Zeitliches Auftreten der Infekte

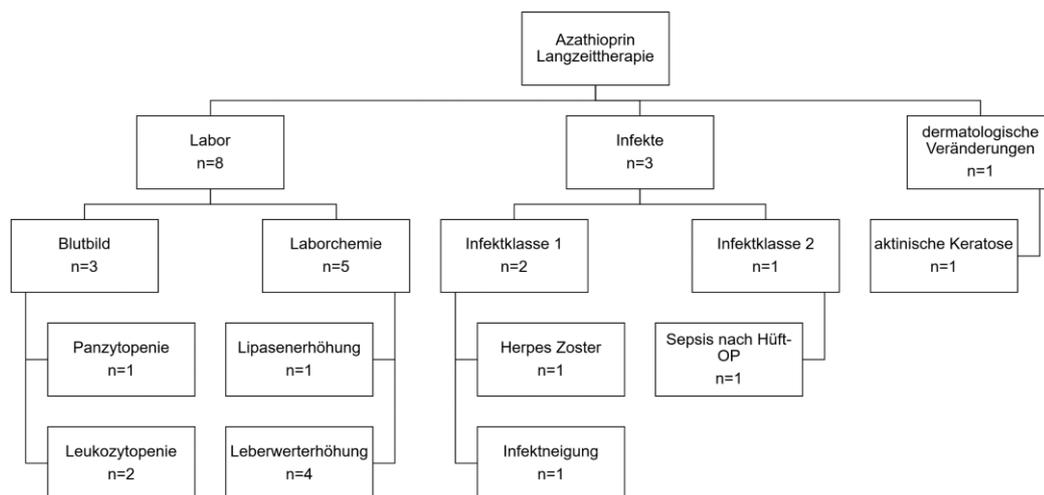
#### 4.3.3.2 Nebenwirkungen unter CIS-Langzeittherapie

Die insgesamt 33 CIS-Langzeittherapien teilen sich auf in fünf MMF-, sieben MTX-, und 21 Azathioprin-Langzeittherapien.

Bei fünf Langzeittherapien mit MMF hatte nur ein Patient Nebenwirkungen in Form von Infekten, rezidivierendem Mundsoor und Lymphopenien.

Von sieben MTX-Therapien verliefen vier ohne Nebenwirkungen, drei Patienten hatten entweder einen Herpes Zoster (Infektklasse 2), einen Immunglobulinmangel aller Subklassen oder ein Zervixkarzinom. Zwei MTX-Langzeittherapien waren Kombinationstherapien mit Rituximab. Bei einer Patientin mit vielfachen Vortherapien (u.a. Cyclophosphamid) trat das bereits oben genannte Zervixkarzinom auf, die andere Kombinationstherapie verlief ohne Nebenwirkungen und Infekte.

Zu den gesamt 21 Azathioprin-Langzeittherapien existierten zu 20 davon nähere Informationen zur Therapie. Die darunter aufgetretenen Nebenwirkungen, Laborwertveränderungen bzw. Erkrankungen und Infekte sind in Abbildung 25 festgehalten. Dabei fielen acht Blutbild- und Laborveränderungen auf (s. dazu auch Abschnitt 4.2.4), unter drei Therapien kam es zu Infekten und bei einer Therapie kam es zu einer aktinischen Keratose.



**Abbildung 25:** Nebenwirkungen und Erkrankungen unter Azathioprin-Langzeittherapie

## 4.4 Teil 4: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum

### 4.4.1 Immunglobulinwerte im Serum und deren Veränderungen im Verlauf

Die Immunglobulinwerte im Serum wurden von der Gesamtkohorte betrachtet, da es in den einzelnen Kohorten (Kohorte 1-3) nicht genug Daten gab, um sie getrennt zu analysieren. Es wurden die Werte unter Rituximab- und unter CIS-Langzeittherapie jeweils vor Therapiestart und der letzte Wert unter Therapie verglichen.

Von 49 Therapien (von 43 verschiedenen Patienten) in der Gesamtkohorte konnten die Immunglobulinwerte im Serum vor Therapie und eine letzte Messung unter Therapie bestimmt werden. Das heißt es wurden sowohl beendete als auch fortgeführte Therapien mit analysiert, wobei jeweils der letzte Wert unter Therapie als „Endwert“ verwendet wurde.

Rituximab	IgG g/l		IgA g/l		IgM g/l	
	<b>vor Therapiestart, mean</b>	9,0		1,9		0,9
	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	3,0	3,7- 18,9	0,9	0,5- 4,6	0,5	0,2- 2,0
<b>letzte Messung unter Therapie, mean</b>	8,3		1,4		0,4	
	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	4,0	3,0- 25,9	0,9	0,3- 3,2	0,2	0,1- 1,0

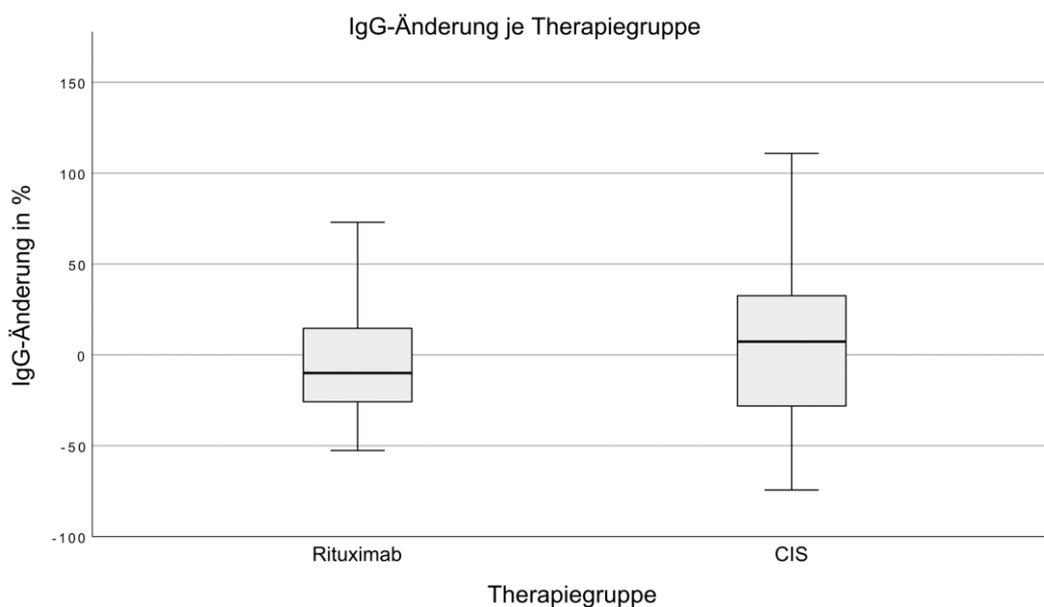
**Tabelle 17:** Immunglobulinwerte im Serum unter Rituximab-Langzeittherapie (Legende: SD: Standardabweichung)

Es gab Messwerte von 29 Rituximab- und 20 CIS-Langzeittherapien. Die Zeit zwischen den Serumimmunglobulinwert-Messungen vor Therapiestart und bei der letzten Messung unter Therapie betrug kumulativ 2004 Monate (Median: 62 Monate, Mittelwert: 69 Monate, Range: 23-141 Monate) bei den Rituximab- und 1246 Monate bei den CIS-Langzeittherapien (Median: 51 Monate, Mittelwert: 62 Monate, Range: 23-149 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungszeit war somit unter Rituximab- etwas länger als unter CIS-Therapie. In Tabelle 17 und Tabelle 18 sind die absoluten Werte der Serumimmunglobuline bei Rituximab- und CIS-Therapien dargestellt.

CIS	IgG g/l		IgA g/l		IgM g/l	
	<b>vor Therapiestart, mean</b>	9,2		1,9		1,0
	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	2,8	4,8- 15,2	0,8	0,5- 3,3	0,5	0,3- 2,3
<b>letzte Messung unter Therapie, mean</b>	9,2		2,0		0,8	
	SD	Range	SD	Range	SD	Range
	3,4	3,9- 14,8	1,1	0,5- 3,9	0,4	0,3- 1,6

**Tabelle 18:** Immunglobulinwerte im Serum unter CIS-Langzeittherapie (CIS: Klassische Immunsuppressiva; SD: Standardabweichung)

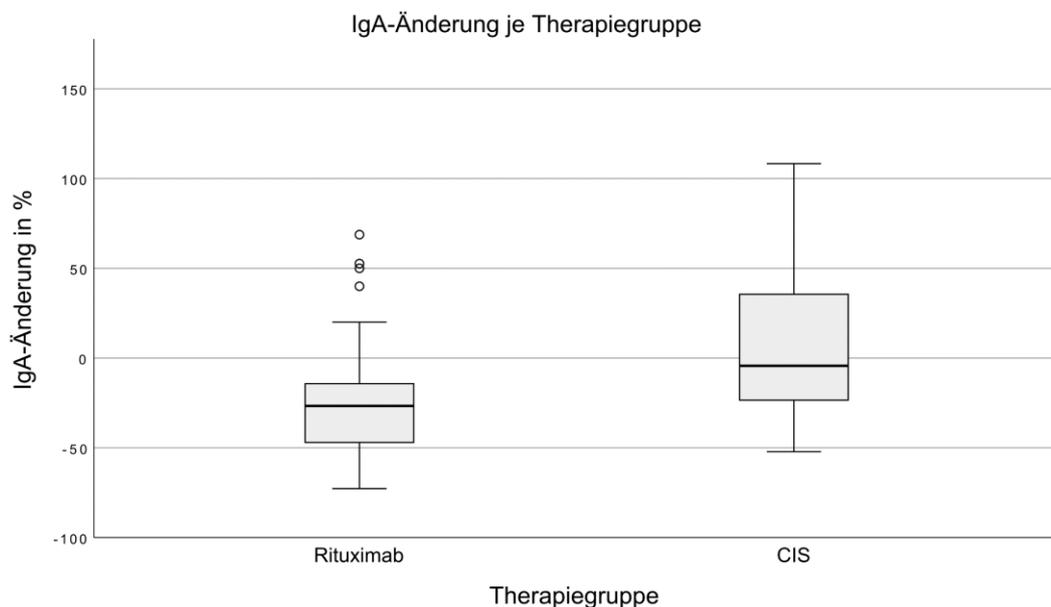
Die Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28 zeigen dagegen die prozentuale Veränderung des Endwertes im Vergleich zum Startwert. Es sind jeweils die Therapiegruppen Rituximab und CIS gegenübergestellt.



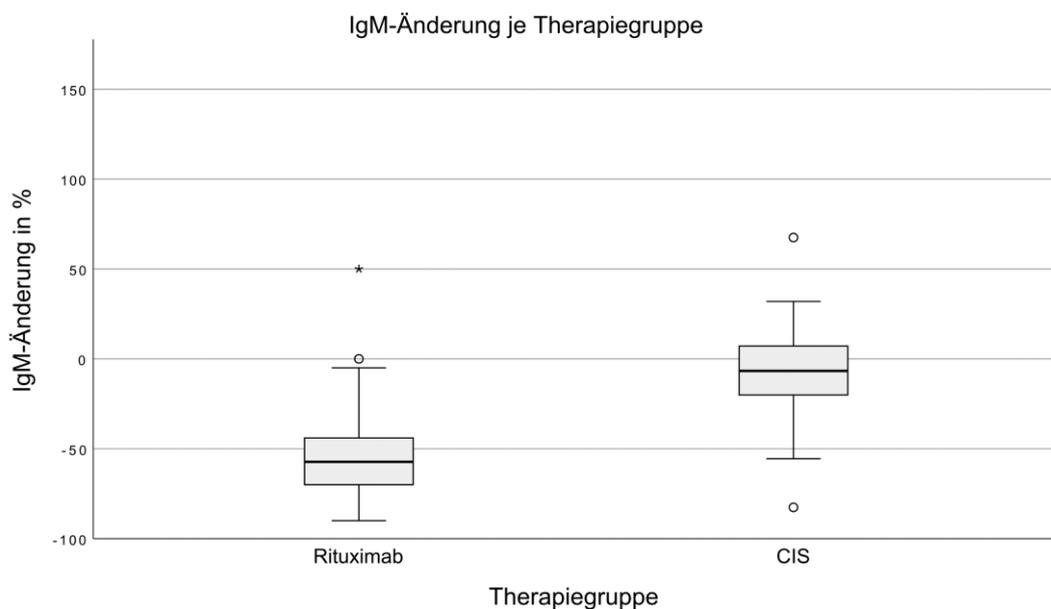
**Abbildung 26:** IgG-Änderung je Therapiegruppe (Legende: IgG: Immunglobulin G, CIS: Klassische Immunsuppressiva)

Vor allem bei den IgM-Werten war ein starker Abfall um mehr als 50 % in der Rituximab-Therapiegruppe über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von mehr 5 Jahren (Median: 62 Monate, Mittelwert: 69 Monate) erkennbar (siehe Abbildung 28). Generell fielen die Immunglobulinwert-Veränderungen in allen Klassen bei den CIS-Therapien deutlich geringer aus als bei den Rituximab-Therapien (vgl. Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28). Dies spiegelte sich auch im Modell der logistischen Regression wider: Je größer der Wert der IgM-

Änderung (hier im Sinne von weniger negativ) desto wahrscheinlicher ist eine Zuordnung zur CIS-Therapiegruppe (Regressionskoeffizient:  $0,047 \pm 0,019$ ).



**Abbildung 27:** IgA-Änderung je Therapiegruppe (Legende: IgA: Immunglobulin A, ○: Ausreißer, CIS: Klassische Immunsuppressiva)

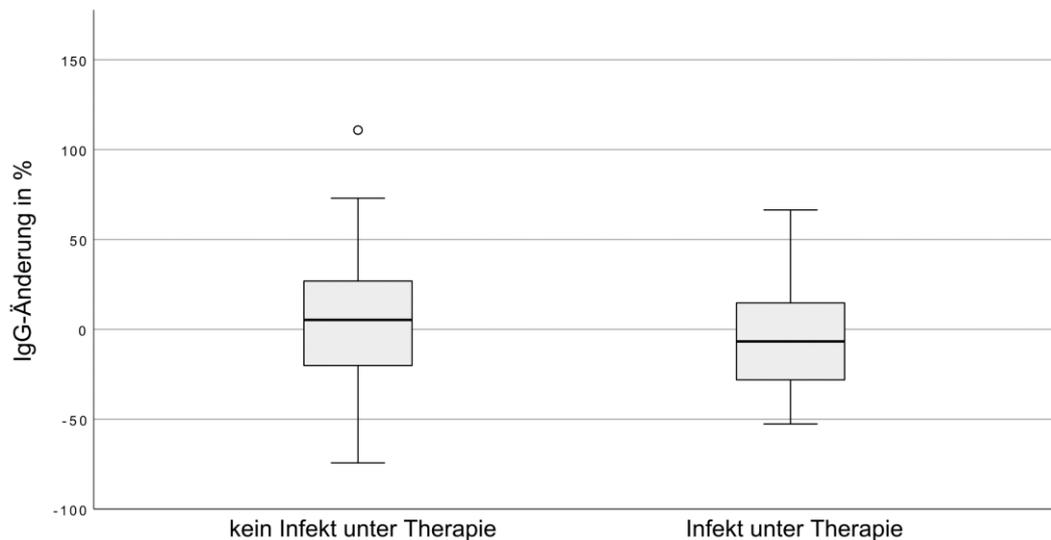


**Abbildung 28:** IgM-Änderung je Therapiegruppe (Legende: IgM: Immunglobulin M, ○: Ausreißer, \*: extremer Ausreißer, CIS: Klassische Immunsuppressiva)

#### 4.4.2 Immunglobulinwerte im Serum und Auftreten von Infektionen

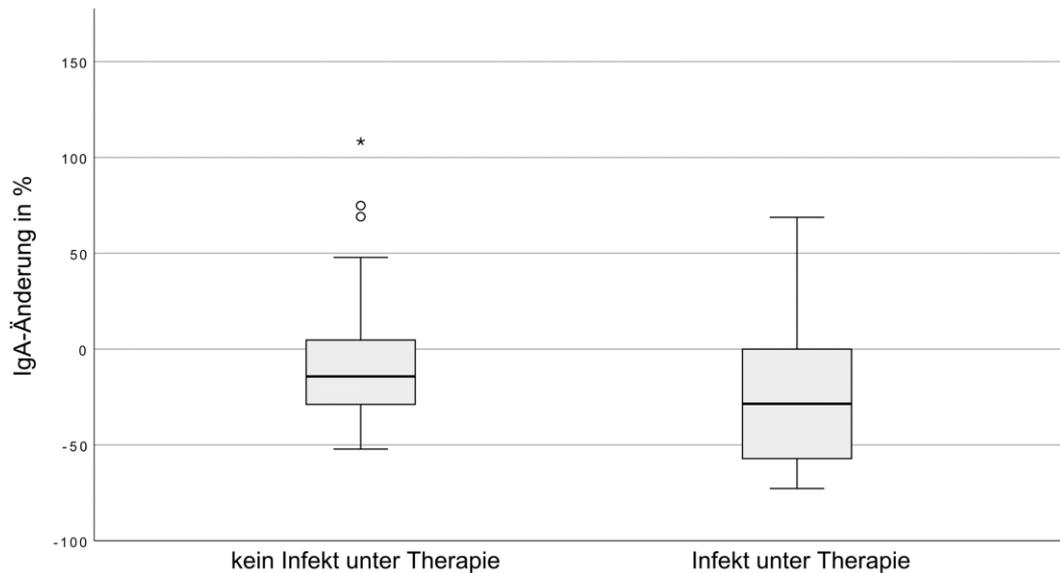
Um herauszufinden, ob sich die Veränderung der Immunglobulinwerte bei Patienten, die unter Immuntherapie Infekte hatten und Patienten, die keine Infekte hatten, unterscheidet, wurden die Patienten für die folgende Analyse in zwei verschiedene Gruppen unterteilt. Die Trennung zwischen den beiden Therapiegruppen wurde aufgehoben und die Patienten in die Gruppen „Infekt unter Therapie“ und „kein Infekt unter Therapie“ eingeteilt.

Abbildung 29 zeigt die prozentualen IgG-Änderungen der Patienten, die keinen Infekt unter Therapie hatten im Vergleich zu den Patienten, die Infekte unter Therapie hatten.

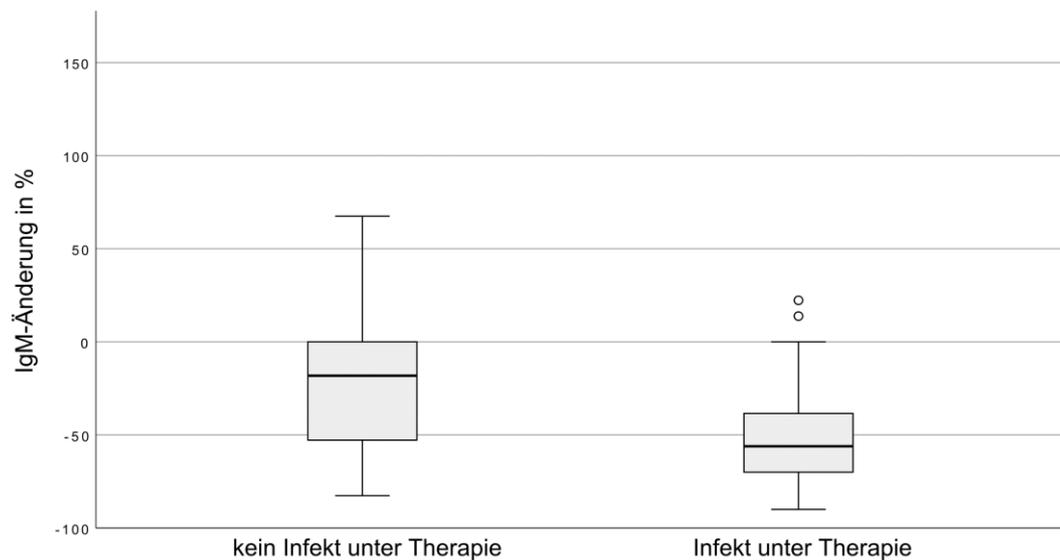


**Abbildung 29:** IgG-Änderung in Abhängigkeit des Auftretens eines Infektes (Legende: IgG: Immunglobulin G, ○: Ausreißer)

Hier ließ sich bei jeder Immunglobulinklasse ein durchschnittlich größerer prozentualer Abfall des Wertes in der Gruppe mit Infekten erkennen (vgl. Abbildung 29, Abbildung 30 und Abbildung 31). Bei der Immunglobulinklasse M war erneut der Abfall am größten: in der Gruppe der Patienten mit Infekten sogar bei über 50 % (siehe Abbildung 31).



**Abbildung 30:** IgA-Änderung in Abhängigkeit des Auftretens eines Infektes (Legende: IgA: Immunglobulin A, ○: Ausreißer, \*: extremer Ausreißer)



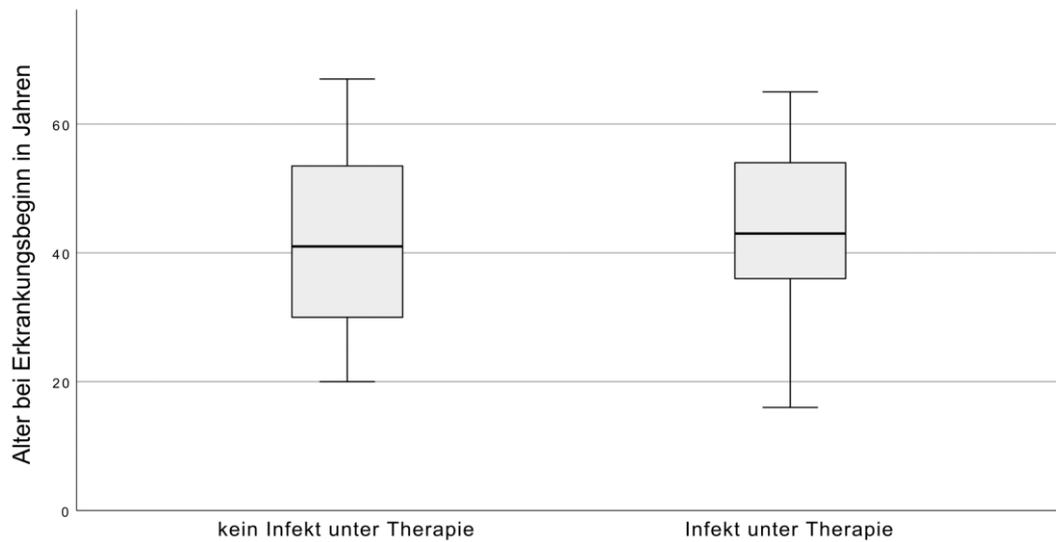
**Abbildung 31:** IgM-Änderung in Abhängigkeit des Auftretens eines Infektes (Legende: IgM: Immunglobulin M, ○: Ausreißer)

#### **4.4.3 Prädiktoren für das Auftreten von Infekten unter Immuntherapie**

In diese Auswertung wurden von den oben genannten 49 (Rituximab- oder CIS-) Langzeittherapien bei 43 Patienten nur die Patienten mitaufgenommen, die nur eine der beiden Therapien hatten, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. So wurden insgesamt 37 Therapien von 37 Patienten in der Gesamtkohorte untersucht, da sechs Patienten sowohl eine CIS- als auch eine Rituximab-Langzeittherapie hatten, zu denen Immunglobulinwerte vorlagen.

Um das Risiko an einem Infekt zu erkranken näher zu beleuchten, wurden Einflussfaktoren dafür gesucht. Die Analyse ergab für die Anzahl der Vortherapien, koexistierende Autoimmun- oder Tumorerkrankungen und die Antikörpergruppe keinen signifikanten Zusammenhang, an einem Infekt zu erkranken (siehe Tabelle 22 im Anhang). Einzig die Therapiegruppe schien einen Einfluss auf die Infektentwicklung zu haben. Der Zusammenhang zwischen der Therapiegruppe und dem Auftreten eines Infektes war signifikant ( $p=0,002$ ). Der Post-Hoc-Test zeigte, dass in der Therapiegruppe Rituximab signifikant mehr Infekte als in der CIS-Gruppe auftraten (siehe Tabelle 23 im Anhang).

Um den Einfluss des Alters bei Erkrankungsbeginn auf die Infektentwicklung feststellen zu können, wurde ein logistisches Regressionsmodell berechnet. Der Regressionskoeffizient bewies keinen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und der Infektentwicklung. Abbildung 32 veranschaulicht das Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren der Patienten je nach Infektgruppe. Hier wird die relativ gleichmäßige Verteilung (die Mediane der Boxplots), sowie die große Streuung sichtbar.



**Abbildung 32:** Durchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn in Abhängigkeit von Infekten

Ebenfalls als logistische Regression wurde analysiert, ob Immunglobulinwertveränderungen mit Infekten im Zusammenhang stehen. Die Regressionskoeffizienten waren bei jeder Infektklasse sehr klein und zeigten keinen Einfluss auf (IgG:  $-0,003 \pm 0,016$ ; IgA:  $-0,016 \pm 0,013$ ; IgM:  $-0,006 \pm 0,013$ ).

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die klinischen Charakteristika und Immuntherapien in einer großen monozentrischen Gesamtkohorte bestehend aus Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD (Kohorte 1), Patienten mit doppelt-seronegativer NMOSD (Kohorte 3) und MOG-AK-seropositiven Patienten (Kohorte 2) mit Fokus auf den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab und klassischer Immunsuppressiva untersucht. NMOSD und MOGAD sind autoimmunentzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die sich klinisch sehr ähnlich präsentieren können, vor allem mit Optikusneuritiden und Myelitiden. Diagnostisch aber müssen sie unterschieden werden und teils auch unterschiedlich in der Langzeittherapie behandelt werden. Ziel dieser Arbeit war zum einen die Unterschiede in den drei Kohorten herauszuarbeiten und gegenüberzustellen. Zum anderen sollten die eingesetzten Immuntherapien herausgearbeitet und deren potenziellen Nebenwirkungen erfasst werden.

### 5.1 Teil 1: Klinische Charakteristika, Komorbiditäten und Antikörperverläufe

Die Gesamtkohorte (n=86) bestand aus 50 Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD, acht Patienten mit seronegativer NMOSD und 28 MOG-AK-seropositiven Patienten. Somit stellte die Kohorte der Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD (n=50) den Großteil der Gesamtkohorte dar, die bis September 2020 am Institut für klinische Neuroimmunologie gelistet war. Die Zahl der MOG-AK-seropositiven Patienten war geringer, da die MOGAD erst im Laufe der letzten Jahre als eigenständige Erkrankung identifiziert wurde. Doppelt-seronegative Patienten stellten sowohl in dieser Kohorte (9 % der Gesamtkohorte, Tabelle 2) als auch in bereits in der Literatur beschriebenen Kohorten nur einen geringen Anteil der NMOSD-Erkrankten dar<sup>33</sup>. Sei es durch schwierigere Diagnosestellung, durch teilweise MOG-AK-seropositive Patienten, die in den Auswertungen als AQP4-AK-seronegative NMOSD-Patienten gewertet sind, oder durch tatsächlich geringere Inzidenzen. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einzelnen Patienten ohne Antikörper

auch andere Erkrankungen vorliegen oder dass noch unbekannte Antikörper dem Erkrankungsbild zugrunde liegen.

Einige klinische Charakteristika zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten, welche im Folgenden diskutiert werden.

### **5.1.1 Geschlechterverteilung**

In der AQP4-AK-seropositiven Gruppe war das weibliche Geschlecht mit 7,3 : 1 (w : m) häufiger betroffen als das männliche Geschlecht, wohingegen in Kohorte 2 das männliche Geschlecht mit 1,2 : 1 häufiger als in Kohorte 1 vorkam. In Kohorte 3 war das Verhältnis w : m 0,6 : 1. Das deutliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei der AQP4-AK-seropositiven NMOSD ist vielfach in der Literatur beschrieben<sup>14,74,75</sup>. Auch ein weniger stark ausgeprägter Unterschied der Geschlechterverteilung bei MOG-AK-seropositiven Patienten<sup>11</sup> und ein eher ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei seronegativer NMOSD<sup>76</sup> ist aus der Literatur bekannt.

### **5.1.2 Erstmanifestationen in den verschiedenen Kohorten**

Am auffälligsten war der Unterschied der Erstmanifestation der Kohorten 1 und 2 bezüglich der Optikusneuritiden und Myelitiden. Bei MOG-AK-seropositiven Patienten manifestierte sich die Erkrankung häufig erstmals in Form von Optikusneuritiden (61 %, n=17/28), wohingegen der Anteil bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten mit Optikusneuritiden nur bei 32 % (n=16/50) lag. Damit ähnelt die Verteilung einer von Tanaka et al. geführten Studie, bei der eine Optikusneuritis als Erstmanifestation bei 25 % der AQP4-AK-seropositiven Patienten und bei 70,6 % der MOG-AK-seropositiven Patienten auftrat<sup>47</sup>. Dagegen war die Myelitis als Erstmanifestationssymptom in dieser Kohorte bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten mit 62 % (n=31/50) fast doppelt so hoch als bei den MOG-AK-seropositiven Patienten (32 %, n=9/28), was oben genannte Studie ebenfalls beschreibt<sup>47</sup>. Übereinstimmend dazu berichten Jarius et al., dass 74 % (n=37/50) der MOG-AK-seropositiven Patienten in ihrer Kohorte sich bei der Erstmanifestation mit einer Optikusneuritis präsentierten und nur 34 % (n=17/50) mit einer Myelitis<sup>43</sup>. Auch im Vergleich zweier Kohorten, eine bestehend aus deutschen MOG-AK-seropositiven Patienten und eine aus japanischen MOG-AK-seropositiven Patienten, überwiegt die Optikusneuritis als Erstmanifestationssymptom bei beiden Kohorten<sup>77</sup>. So

beschreiben mehrere Studien simultan, dass sich MOG-AK-seropositiven Patienten häufiger mit Optikusneuritiden vorstellen als NMOSD-Patienten. Dies könnte zukünftig als Unterscheidungsmerkmal beider Krankheiten schon früh während der Diagnosefindung genutzt werden.

Sieben von acht doppelt-seronegativen Patienten (87,5 %) aus Kohorte 3 hatten eine Myelitis als Erstmanifestationssymptom und gleichen damit den AQP4-AK seropositiven Patienten aus Kohorte 1. Die Optikusneuritis trat nur bei einem Patienten auf.

Das Area-postrema-Syndrom stellte mit 16 % (n=8/50) aller AQP4-AK-seropositiven Patienten und 25 % (n=2/8) aller doppelt-seronegativen Patienten ebenfalls einen großen Anteil der Erstsymptome der NMOSD-Patienten dar. In einer größeren Studie, die drei Kohorten aus drei verschiedenen Ländern, bestehend aus Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD, vergleicht, waren die Erstmanifestationen mit Area-postrema-Syndrom 10,3 % (von n=192 Patienten), 7,1 % (von n=169 Patienten) und 8,7 % (von n=69 Patienten) in den einzelnen Kohorten<sup>78</sup>. Eine andere Studie, die koreanische AQP4-AK-seropositive Patienten untersuchte, zeigte, dass 14,9 % von 274 untersuchten Patienten ein Area-postrema-Syndrom als Erstmanifestation hatten<sup>79</sup>.

Zwei von 28 MOG-AK-seropositiven Patienten in dieser Kohorte präsentierten sich mit einem Area-postrema-Syndrom. Auch diese vergleichsweise seltenere Art der Erstmanifestation bei MOG-AK-seropositiven Patienten ist bereits in der Literatur bekannt. So konnte in einer koreanischen Kohorte von über hundert MOG-AK-seropositiven Patienten kein Patient mit einem Area-postrema-Syndrom als Erstmanifestation gefunden werden<sup>79</sup>.

Das Area-postrema-Syndrom ist ein Hauptsymptom der aktuellen Diagnosekriterien für die NMOSD<sup>6</sup>. Es äußert sich durch Schwindel, Übelkeit und Erbrechen und wird deshalb, gerade auch wenn weitere neurologischen Symptome fehlen, oftmals als internistisches Krankheitsbild eingestuft und führt zu Verzögerungen in der Diagnostik; so geschehen in einem aktuellen Fallbericht<sup>80</sup>. Dadurch kann die Krankheit fortschreiten, obwohl durch rechtzeitige Diagnose eine Behandlung möglich gewesen wäre. Das Area-postrema-Syndrom sollte deshalb keinesfalls unterschätzt

werden. Eine Sensibilisierung aller Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Symptome und deren mögliche Ursachen ist besonders wichtig.

### **5.1.3 Alter bei Erkrankungsbeginn und Very-late-onset-NMOSD**

Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn war bei den MOG-AK-seropositiven Patienten rund zehn Jahre jünger als bei den Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD, wie schon in der Literatur beschrieben wurde<sup>47</sup>. Auch das durchschnittliche niedrigere Erkrankungsalter bei seronegativer NMOSD ist beschrieben<sup>76</sup>. Insgesamt gleicht die hier evaluierte Kohorte bezüglich des Alters bei Erkrankungsbeginn, der Geschlechterverteilung und der Erstsymptomatik bereits analysierten NMOSD- und MOGAD-Patientenkohorten und kann deshalb als repräsentatives Beispiel gesehen werden.

Ein später Beginn der Erkrankung nach dem 65. Lebensjahr wurde nur bei AQP4-AK-seropositiven Patienten beobachtet. Die sechs AQP4-AK-seropositiven Patienten mit Very-late-onset-NMOSD wiesen bei der zuletzt dokumentierten Visite einen hohen EDSS bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von drei Jahren auf. Ergebnisse von Untersuchungen der late-onset-NMOSD deuten darauf hin, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn ein Hinweis auf die Prognose und den Krankheitsverlauf geben kann<sup>81</sup> und dass diese, ähnlich wie Patienten mit früherem Erkrankungsbeginn, mit immunsuppressiven Therapeutika zur Schubprophylaxe behandelt werden sollten<sup>82</sup>. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen Alter bei Erkrankungsbeginn und EDSS-Wert des letzten Follow-Ups gezeigt<sup>81</sup>.

### **5.1.4 Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere und Verlauf**

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war in den drei Kohorten unterschiedlich lang und mit elf Jahren in der Gruppe der AQP4-AK-seropositiven Patienten am längsten, gefolgt von den doppelt-seronegativen Patienten mit 8,6 Jahren und am kürzesten bei den MOG-AK-seropositiven Patienten mit 7,0 Jahren. Dies muss bei der Betrachtung der Erkrankungsschwere (EDSS) berücksichtigt werden, da möglicherweise bei längerer Beobachtungsdauer noch weitere Schübe auftreten können, die mit einer Zunahme der Behinderung einhergehen können.

Der durchschnittliche letzte EDSS beim letzten Follow-Up variierte stark in den drei Kohorten (Kohorte 1 (AQP4-AK-seropositive Patienten): 4,3; Kohorte 2

(MOG-AK-seropositive Patienten): 2,2; Kohorte 3 (doppelt-seronegative Patienten): 5,0). Signifikante Unterschiede jedoch äußerten sich vor allem zwischen den Kohorten 1 und 2 und zwischen den Kohorten 2 und 3. Sowohl die AQP4-AK-seropositiven als auch die doppelt-seronegativen NMOSD-Erkrankten präsentierten sich als schwerer durch die Krankheit beeinträchtigt (vgl. Abbildung 12 und Tabelle 4) und wiesen häufiger einen EDSS von 6 und größer auf. Auch die Berechnung des Progressionsindex, also der EDSS in Bezug auf die Erkrankungsdauer, bildete mit dem höchsten Wert in Kohorte 1 einen schwereren Erkrankungsverlauf bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten ab. Dies lässt darauf schließen, dass die Erkrankungsschübe bei diesen Patienten (bzw. bei der NMOSD) schwerer ausgeprägt sind oder häufiger Erkrankungsschübe auftreten, sowie die Remission der Beschwerden nach Schüben geringer ist. Aus der Literatur ergeben sich ähnliche Beobachtungen. So konnte eine Untersuchung einer niederländischen Kohorte aus dem Jahr 2016 signifikante Unterschiede in den EDSS-Werten der AQP4-AK-seropositiven und der MOG-AK-seropositiven, sowie der MOG-AK-seropositiven und der doppelt-seronegativen NMOSD-Patienten zeigen<sup>83</sup>. Auch hier waren die EDSS-Werte der NMOSD-Patienten (sowohl der AQP4-AK-seropositiven als auch der doppelt-seronegativen) im Durchschnitt höher als der der MOG-AK-seropositiven Patienten<sup>83</sup>. Dies untermauert die Tatsache und Empfehlung für den frühen Beginn einer verlaufsmodifizierenden und schubprophylaktischen Therapie. Eine Limitation der Arbeit ist, dass die Anzahl der Schübe nicht im Detail erfasst werden konnte und auch keine EDSS-Werte konsistent vor und nach Schüben vorlagen. Somit konnte der EDSS nicht in Relation zu den Schüben betrachtet werden (siehe auch unter Limitationen).

Fünf Patienten der Gesamtkohorte waren zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben. Vier von ihnen waren AQP4-AK-seropositiv und einer MOG-AK-seropositiv. Dies könnte den schwereren Krankheitsverlauf der AQP4-AK-seropositiven NMOSD widerspiegeln. Es könnte aber auch durch die kürzere Beobachtungszeit der MOG-AK-seropositiven Patienten bedingt sein. Die Mortalität dieser Kohorte ist mit insgesamt 5,8 % geringfügig niedriger als in der von Mealy et al. untersuchten Kohorte (7 %)<sup>38</sup>, in der nur NMOSD-Patienten (nach den Diagnosekriterien von Wingerchuk aus 2015<sup>6</sup>) waren.

### **5.1.5 Komorbiditäten: Koexistenzielle Autoimmunerkrankungen**

Während 13 von 50 AQP4-AK-seropositiven Patienten (26 %) eine koexistenzielle Autoimmunerkrankung aufwiesen, hatte nur ein MOG-AK-seropositiver Patient eine Hashimoto-Thyreoiditis. Kein doppelt-seronegativer Patient hatte eine Autoimmunerkrankung. Dasselbe wurde auch in einer großen Studie von Jarius et al. gezeigt: Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Autoimmunerkrankung ist bei AQP4-AK-seropositiven Patienten signifikant höher als bei seronegativen Patienten<sup>18</sup>. Koexistierende Autoimmunerkrankungen bei MOG-AK-seropositiven Patienten wurden ebenfalls seltener berichtet<sup>43,84</sup>.

### **5.1.6 Komorbiditäten: Tumorerkrankungen**

Das Auftreten von Tumorerkrankungen im Sinne einer paraneoplastischen NMOSD wird kontrovers diskutiert, ist aber in einigen Fallberichten und in einem jüngsten Literaturreview berichtet<sup>85</sup>. Die wenigen in der Literatur beschriebenen Fälle beziehen sich größtenteils auf AQP4-AK-seropositive NMOSD<sup>86,87</sup>. Nach Daten von Sepúlveda et al. scheinen sich die Patienten mit paraneoplastischer AQP4-AK-seropositiver NMOSD öfter mit Erstsymptomen zu präsentieren, die durch Läsionen in der Area postrema zustande kommen (Übelkeit und Erbrechen) und älter zu sein als NMOSD-Patienten ohne Paraneoplasie<sup>86</sup>. Auch bei Cai et al. ist das Alter bei Erkrankungsbeginn mit einem Durchschnitt von 50,5 Jahren älter als bei der NMOSD ohne Paraneoplasie<sup>87</sup>. Die Methodik beider Studien unterscheidet sich: Während bei Cai et al. alle Tumorerkrankungen in die Auswertung mitaufgenommen wurden<sup>87</sup>, wählten Sepúlveda et al. nur solche, bei denen das Auftreten von NMOSD und der Tumorerkrankung in einem Zeitraum von zwei Jahren lag und es sich bei der Tumorerkrankung um eine maligne Erkrankung handelte<sup>86</sup>. Eventuell aus diesem Grund entstanden somit unterschiedliche Aussagen bezüglich der Geschlechterverteilung: So beschreiben Sepúlveda et al. das Verhältnis w : m mit 12 : 5 und Cai et al. mit 10 : 1, womit es im Falle von Sepúlveda mehr Männer als bei nicht paraneoplastischer NMOSD sind<sup>86</sup>. Bei Cai et al. sind es vergleichsweise sogar mehr Frauen als bei nicht paraneoplastischer NMOSD (vgl. Mealy et al. w : m 6,5 : 1<sup>74</sup>).

In vorliegender Kohorte waren alle Patienten mit malignen Tumorerkrankungen weiblich und AQP4-AK-seropositiv, was sich weitgehend mit den Beobachtungen

von Cai et al. deckt. Der in deren Studie am häufigsten auftretende Tumor war das Mammakarzinom, gefolgt vom Lungenkarzinom<sup>87</sup>. Dem entsprechend war auch in der hier vorliegenden Kohorte das Mammakarzinom der am häufigsten auftretende Tumor.

In einem Fallbericht wird eine 29-jährige Patientin mit einem Mamma-Karzinom beschrieben, die gleichzeitig die Diagnose einer AQP4-AK-seropositiven NMOSD erhielt. Sie präsentierte sich mit zahlreichen Hirnstammsymptomen<sup>88</sup>. Eine Patientin mit Mamma-Karzinom dieser Kohorte stellte sich ebenso mit Hirnstammsymptomen und einer Myelitis vor. Der Zeitpunkt der Diagnose der NMOSD im Verhältnis zum Auftreten des Tumors ist hier leider unbekannt (siehe Tabelle 7). Da die Erstmanifestation einer NMOSD mit Hirnstammsymptomen im Vergleich zur Erstmanifestation mit Myelitis und/oder Optikusneuritis sowohl in dieser Kohorte (siehe Abbildung 7) als auch in der Literatur eher selten sind<sup>47</sup>, könnte bei einer Erstmanifestation mit Hirnstammsymptomen besonders an eine paraneoplastische NMOSD gedacht werden.

Besonders interessant in der vorliegenden Kohorte war das Multiple Myelom einer Patientin, weil die Diagnose der Tumorerkrankung und der NMOSD zeitlich sehr nah beieinander lagen. Die Patientin war bei Erstmanifestation des Myeloms bereits 66 Jahre alt und somit älter als das durchschnittliche Erkrankungsalter bei NMOSD.

Ebenfalls erwähnenswert ist eine Patientin der hier untersuchten Kohorte mit Morbus Hodgkin. Im Rahmen der Bestrahlung zur Lymphom-Therapie wurde genau jenes Areal bestrahlt, in dem ein Jahr später bei Diagnose der NMOSD die Myelitis aufgefallen ist. In der Literatur ist ein weiterer Fall bekannt, bei dem nach der Bestrahlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms im gleichen Areal eine Myelitis aufgefallen war. Der Zeitraum zwischen der Bestrahlung und der Myelitis lag dabei bei ca. sieben Jahren<sup>89</sup>.

Das Intervall, in dem beide Erkrankungen in dieser Kohorte auftraten, ist bei den meisten Patienten recht groß. Lediglich vier von 13 Tumorerkrankungen manifestierten sich innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren bezogen auf die NMOSD-Ersterkrankung. Genaue Aussagen, ob die NMOSD und das Tumorleiden bei diesen Fällen als „paraneoplastische NMOSD“ bezeichnet werden können, lassen sich

hier nicht treffen. Bei Auftreten verschiedener Konstellationen (bspw. höheres Alter bei Erstmanifestation der NMOSD, Erstmanifestation mit Hirnstammsymptomatik) könnte allerdings an eine paraneoplastische NMOSD gedacht werden.

Der mögliche Einfluss von immunsuppressiven Therapien bei der Entstehung von Tumorerkrankungen nach Diagnose einer NMOSD muss ebenfalls erwähnt werden, was zumindest bei einer Patientin in dieser Kohorte mit multiplen immunsuppressiven Vortherapien und dem Auftreten eines Zervixkarzinoms zwölf Jahre nach NMOSD Manifestation auffällig war. Grundsätzlich fehlen systematische Untersuchungen zum Auftreten von Tumorerkrankungen vor und nach Diagnose einer NMOSD. Zur MOGAD liegen bislang nur sehr wenig Berichte von Tumorerkrankungen in Assoziation mit der Diagnose einer MOGAD vor, in dieser Kohorte gab es keinen Patienten. Eine neuere Arbeit legt nahe, dass eine paraneoplastische MOGAD eher unwahrscheinlich ist und Tumorerkrankungen nur sehr selten im Kontext mit einer MOGAD auftreten<sup>90</sup>.

### 5.1.7 Antikörperstatusverlauf

In der Gesamtkohorte war bei insgesamt 16 Patienten im Verlauf kein Antikörper mehr nachweisbar. Davon waren drei Patienten MOG-AK-seropositiv und 13 Patienten AQP4-AK-seropositiv. Der Beobachtungszeitraum war bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten mit 6,7 Jahren deutlich länger als bei den MOG-AK-seropositiven Patienten. Eine Seroreversion mit im Verlauf negativem AQP4-AK-Status wurde in einer aktuelleren Arbeit bei bis zu elf Prozent der Patienten beschrieben. Diese waren eher jünger (unter 20 Jahre) und hatten initial niedrigere Antikörpertiter<sup>91</sup>. Die Titerhöhe wurde aufgrund uneinheitlicher Testlabore für die Messungen bei den Patienten und daher schwierigem Vergleich in der hier vorliegenden Analyse nicht mitberücksichtigt, was eine Limitation darstellt.

Eine Veränderung der AQP4-AK-Titer bei Patienten mit AQP4-AK-seropositiver NMOSD, die mit Rituximab behandelt wurden, ist beschrieben<sup>92</sup>. So wurden höhere AQP4-AK-Titer vor Schüben als während einem schubfreien Intervall gefunden<sup>92</sup>. Wobei frühere Studien zeigten, dass die AQP4-AK-Titer während Therapie nicht zwangsläufig absinken, und, dass durch ihren Anstieg auch nicht zwingend ein Schub bzw. eine Krankheitsverschlechterung herbeigeführt wird<sup>52,93</sup>. Dies spiegelte sich auch in dieser Kohorte wider. Zwölf Patienten konvertierten seronegativ nach Immuntherapien und/oder Plasmapherese, es gab aber auch einen AQP4-AK-seropositiven Patienten, der zwischen der letzten positiven und der ersten negativen Messung keine Therapie bekam. Die Krankheitsaktivität wurde hier nicht untersucht.

Eine Studie über MOGAD-Patienten fand heraus, dass das Risiko einen Schub zu erleiden bei serorevertierten Patienten niedriger ist, als bei Patienten mit positivem MOG-AK-Status<sup>94</sup>. In der hier vorliegenden Kohorte negativierte sich der Antikörper bei drei von insgesamt 28 MOG-AK-seropositiven Patienten. Alle drei serorevertierten MOG-AK-seropositiven Patienten dieser Kohorte erhielten Therapien und/oder Plasmapherese zwischen den AK-Messungen. Der Anteil an serorevertierten Patienten war in zuvor genannter Studie mit 45 % deutlich höher<sup>94</sup> als in der hier untersuchten Kohorte (11 %), wobei die Kohortengröße in dieser Studie mit n=76 deutlich größer als in der hier untersuchten Kohorte war.

Um den Einfluss der Therapie auf den Antikörperstatusverlauf und dessen Auswirkungen auf das Krankheitsgeschehen zu untersuchen, sind größer angelegte Studien nötig, die sowohl die Umstände der Seroreversion (laufende und vorübergehende Therapien, Krankheitsaktivität, etc.) als auch die Folgen dieser und den weiteren Antikörperstatusverlauf sowie den genauen Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum dokumentieren.

## **5.2 Teil 2: Immuntherapien**

In Teil 2 der Arbeit wurden alle Immuntherapien und deren Verlauf untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Therapieentwicklung im Laufe der Jahre 2010 bis 2020 und auf die Abbruchraten der Therapien, insbesondere die aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochenen Therapien. Insgesamt wurden 148 Therapien verzeichnet, der Großteil davon waren Rituximab- (n=47) und CIS-Therapien (n=91) (siehe Tabelle 8). Die am häufigsten verabreichten Therapien bei AQP4-AK-seropositiven Patienten war Rituximab und bei MOG-AK-seropositiven Patienten Azathioprin.

### **5.2.1 Therapieentwicklung im Langzeitverlauf**

Bei der AQP4-AK-seropositiven NMOSD war im gesamten Beobachtungsverlauf von 2010 bis 2020 eine klare Steigerung der Therapien mit Rituximab erkennbar (siehe Abbildung 14). Dies entspricht auch den Beobachtungen aus der Literatur und den aktuellen Empfehlungen zeitnah nach Diagnosestellung mit der Langzeittherapie mit einem monoklonalen Antikörper zu beginnen, um Erkrankungsschüben vorzubeugen<sup>95</sup>. Rituximab wird schon mehrere Jahre als Off-Label Therapie der NMOSD eingesetzt. Die deutliche Entwicklung in Richtung Therapien mit monoklonalen Antikörpern (im Falle dieser Kohorte meist Rituximab) spiegelt den aktuellen Wissensstand wider: Studien zur Behandlung (vor allem AQP4-AK-seropositiver) NMOSD mit monoklonalen Antikörpern werden immer zahlreicher und sprechen durchaus für diese Therapien. So wurde mit der RIN1-Studie 2020 erstmals eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie vorgestellt, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab bei NMOSD-Patienten beweist<sup>54</sup>. Daten zu den neueren und auch in Deutschland zugelassenen Therapien (Eculizumab seit 2019, Satralizumab seit 2021 und Inebilizumab seit 2022) sind in die vorliegende Arbeit nicht miteingeflossen aufgrund des Datenbankschlusses im Jahre 2020. Bis zum Datenbankschluss war kein Patient mit Eculizumab behandelt, welches 2019 für die AQP4-AK-seropositive NMOSD zugelassen wurde. Es ist anzunehmen, dass in Zukunft AQP4-AK-seropositive NMOSD-Patienten zunehmend auf diese neuen und zugelassenen Therapien eingestellt werden

und die Rolle der CIS-Therapien bei diesen Patienten zunehmend in den Hintergrund rückt.

Der Anteil an unbehandelten NMOSD-Patienten war mit höchstens fünf Patienten im Jahr 2015 konstant niedrig (siehe Abbildung 14 und Abbildung 16). Dies ist zurückzuführen auf das hohe Risiko weiterer Erkrankungsschübe mit schlechter Remission und die damit verbundene Zunahme der Behinderung der Patienten<sup>18,36</sup>. Sowie auch auf die Tatsache, dass begonnene Immuntherapien in der Regel nicht mehr beendet werden, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt mit dem Risiko von erneuten Krankheitsschüben nach Beenden der Therapie<sup>68</sup>.

Bei MOG-AK-seropositiven Patienten fiel hingegen auf, dass der Anteil der Patienten ohne Therapie im Vergleich zu AQP4-AK-seropositiven Patienten konstant höher war (siehe Abbildung 15). Einige Patienten mit MOGAD-Erkrankung zeigen einen monophasischen Verlauf, wie auch in der Literatur belegt ist<sup>11</sup>. Dies erklärt auch die im Verhältnis große Anzahl der Patienten, die ohne immunsuppressive Therapie bleiben. Der Anteil der monophasisch verlaufenden MOGAD-Erkrankungen ist jedoch nicht sicher geklärt: während in einer Studie japanische Patienten zu 63,6 % einen monophasischen Erkrankungsverlauf haben, ist dies nur bei 25 % einer deutschen Kohorte zu sehen<sup>77</sup>. Allerdings ist eine längere Beobachtungszeit nötig, um sicher sagen zu können, dass der Verlauf monophasisch ist: nach mehr als acht Jahren Beobachtungszeit bleiben in einer Studie nur noch 7 % der MOG-AK-seropositiven Patienten ohne Schub<sup>43</sup>. Bei dieser Patientengruppe war ein hoher Anteil mit klassischen Immunsuppressiva behandelt, was wiederum für deren Wirksamkeit spricht. Rituximab wurde insgesamt (2020: n=1) seltener eingesetzt bei Patienten mit MOG-AK. In der Literatur wird die Wirksamkeit von Rituximab bei MOGAD als geringer eingestuft, insbesondere auch, weil beschrieben ist, dass trotz vollständiger B-Zell-Depletion Schübe bei MOGAD-Patienten vorkommen<sup>66</sup>.

Die doppelt-seronegative Kohorte 3 ist aufgrund der durchgehend niedrigen Patientenzahl schwierig zu beurteilen, allerdings waren alle Patienten hier therapiert und es ist auch eine Tendenz in Richtung Rituximab-Therapien sichtbar (siehe Abbildung 16), Tocilizumab wurde bei den insgesamt acht Patienten nicht eingesetzt. Dies entspricht den aktuellen Empfehlungen Rituximab auch frühzeitig bei der AK-negativen NMOSD einzusetzen<sup>95</sup>.

### **5.2.2 EDSS-Entwicklung unter Immuntherapie**

Von insgesamt 47 Rituximab-Therapien konnten von 42 davon die EDSS-Werte analysiert werden. Die EDSS-Werte unter Rituximab-Therapie (siehe Abbildung 17) blieben sowohl bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten (n=33 Therapien) als auch bei den MOG-AK-seropositiven Patienten (n=3 Therapien) konstant vor Therapiebeginn und bei der letzten Messung unter Therapie. Bei 33 gewerteten Rituximab-Therapien bei AQP4-AK-seropositiven Patienten kann man dies als wertvolles Ergebnis bezeichnen. Speziell der stabile EDSS bei den insgesamt 26 fortgesetzten Rituximab-Therapien der Kohorte 1 (siehe Abbildung 18) unterstreichen die Wirksamkeit dieser Therapie, die bereits in Studien dargestellt wurde<sup>54,96</sup>. Da jedoch nur drei MOG-AK-seropositive Patienten diese Therapie erhielten, ist die Aussagekraft hier entsprechend eingeschränkt. Die doppelt-seronegativen Patienten zeigten sich mit einer Verschlechterung des EDSS-Wertes, jedoch ist auch hier aufgrund der geringen Anzahl (n=6) die Aussagekraft ebenfalls eingeschränkt.

Von 91 CIS-Therapien lagen nur zu 43 davon EDSS-Werte vor. Dabei zeigten vor allem die AQP4-AK-seropositiven (n=23 Therapien), aber auch die doppelt-seronegativen Patienten (n=3 Therapien) einen gering schlechteren EDSS-Wert im Verlauf als zum Therapiestart (siehe Abbildung 19 und Abbildung 20). Demgegenüber waren die EDSS-Werte der MOG-AK-seropositiven Patienten (n=17 Therapien) im Verlauf als stabil zu bezeichnen. So wurde auch in einer aktuellen Literaturübersicht die gute Wirksamkeit in Form von Schubreduktion von MMF und Azathioprin bei MOG-AK-seropositiven Patienten dargelegt<sup>65</sup>.

### **5.2.3 Abbruchraten der Immuntherapien und deren Gründe**

Bei den Rituximab-Therapien fiel die geringe Rate an Therapieabbrüchen, sowohl aufgrund von Nebenwirkungen als auch aufgrund von Therapieversagen auf (jeweils 6,4 %, siehe Tabelle 11 und Tabelle 12). Lediglich in der Spalte „Andere“ war die Abbruchrate mit 17 % höher, allerdings gehörten dazu auch Therapien, die wegen Tod des Patienten (nicht durch die Therapie bedingt), wegen Schwangerschaften, wegen Incompliance oder wegen fehlendem Follow-Up als abgebrochen gewertet wurden. Es wurden nur drei Rituximab-Therapien bei MOG-AK-seropositiven Patienten verabreicht, zwei davon wurden beendet (siehe Tabelle 13).

CIS-Therapien wurden zu 78 % abgebrochen. Mehr als 50 % davon aufgrund von Nebenwirkungen und Therapieversagen. Betrachtet man speziell AQP4-AK-seropositive und doppelt-seronegative Patienten, war besonders bei Azathioprin- und MTX-Therapien eine sehr hohe Abbruchrate auffällig (siehe Tabelle 11). Der Anteil der AQP4-AK-seropositiven Patienten, die wegen Therapieversagen eine CIS-Therapie beendeten, war größer als bei MOG-AK-seropositiven Patienten. So waren es nur zwei Therapien der MOG-AK-seropositiven Patienten, die aufgrund von Therapieversagen beendet wurden.

Da im Vergleich zu AQP4-AK-seropositiven Patienten weniger MOG-AK-seropositive Patienten CIS-Therapien abbrachen (siehe Tabelle 8) und der Anteil der mit CIS behandelten MOG-AK-seropositiven Patienten hoch war (siehe Abbildung 15), scheint eine CIS-Therapie bei diesen Patienten durchaus wirksam zu sein. Auch die anderen Ergebnisse aus Teil 2, speziell die Analyse der EDSS-Entwicklung sprechen für diese These. Dies unterstreicht auch eine Studie von Whittam et al.: die Mehrheit der 41 weltweit befragten Neurologen würde eine schubförmige MOGAD Erkrankung bei einem 38-jährigen Mann mit Azathioprin (39 %) oder MMF (31,7 %) als first-line Therapie behandeln<sup>97</sup>.

#### **5.2.4 Nebenwirkungen unter Immuntherapie**

Da die Therapien der NMOSD und MOGAD oftmals ein Leben lang verabreicht werden müssen, bzw. ein Beenden der Therapien noch nicht ausreichend erforscht ist, hat das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen unter Therapie für die Patienten eine große Bedeutung.

Daher wurden alle dokumentierten Therapien und alle Nebenwirkungen, die dabei einen Therapieabbruch forderten, untersucht. So sollte den Nebenwirkungen eine gewisse Gewichtung beigemessen werden, da nur diejenigen Therapien, die aufgrund der Schwere der Nebenwirkung abgebrochen werden mussten, mitaufgenommen wurden. Gerade bei Therapien, die nur kurz verabreicht wurden, waren Nebenwirkungen ein häufiger Grund für den Abbruch, die bei alleiniger Auswertung der Langzeittherapien ungenannt geblieben wären.

Insgesamt wurden 24/91 (26,4 %) der CIS-Therapien und 3/47 (6,4 %) der Rituximab-Therapien wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Bei Rituximab wurde unter

anderem bei einem Patienten die Therapie wegen rezidivierender Infektionen und bei einem anderen Patienten wegen einer Hypogammaglobulinämie beendet, beides bekannte Nebenwirkungen, die vor allem im Langzeitverlauf der Behandlung beobachtet werden.

Auffallend waren die Nebenwirkungen mit Blutbildveränderungen und Erhöhung der Leberwerte unter Azathioprin-Therapie, die oftmals therapielimitierend waren (siehe Tabelle 11 und Tabelle 14). Insgesamt wurden Azathioprin-Therapien gleich oft aufgrund von Nebenwirkungen und Therapieversagen abgebrochen. Nebenwirkungen in Form von Blutbildveränderungen und Erhöhung der Leberwerte unter Azathioprin-Therapie sind bekannt, beispielsweise ist dies auch in der TANGO-Studie aus dem Jahr 2020 dokumentiert. Wobei die Zahl der Therapien, die deshalb abgebrochen werden mussten, deutlich geringer war (5 %)<sup>61</sup>.

Im Gegensatz zu einer Literaturanalyse über MMF-Therapien bei NMOSD-Patienten, die darstellt, dass nur 3,9 % (27/687) der Patienten eine derartige Therapie wegen Nebenwirkungen abbrachen<sup>98</sup>, war die Rate in der hier analysierten Kohorte mit 25 % (4/16) deutlich höher. Allerdings war die Gesamtzahl der Therapien hier mit 16 im Vergleich zu 687 wesentlich geringer.

Insgesamt stellt das Auftreten von Infektionen vor allem bei Langzeitbehandlung mit Rituximab und anderen Immunsuppressiva ein häufiges Problem dar (siehe auch in Teil 3). Es ist nicht auszuschließen, dass die Zahl von Therapieabbrüchen aufgrund von Infektionen mit der Beobachtungsdauer und insbesondere im höheren Erwachsenenalter weiter zunimmt sowohl bei den NMOSD-Patienten als auch bei Patienten mit MOG-AK.

### **5.3 Teil 3: Analyse der Langzeittherapien mit Rituximab und klassischen Immunsuppressiva**

In Teil 3 der Arbeit wurden die Langzeittherapien mit Rituximab und CIS genauer analysiert. Hier wurde vor allem auch das Auftreten von Erkrankungsschüben und der Erkrankungsverlauf unter Langzeittherapie untersucht. Im Kontext mit dem Auftreten von Nebenwirkungen wurden, soweit erfasst, Veränderungen der Serumimmunglobuline unter den beiden Therapien und mögliche Prädiktoren für Infektionen unter Langzeitimmuntherapie untersucht.

#### **5.3.1 Erkrankungsschübe unter Langzeit-Immuntherapie**

Insgesamt konnten 30 Rituximab- und 32 CIS-Langzeittherapien analysiert werden.

##### **5.3.1.1 Schübe unter Rituximab-Langzeittherapie**

Von den 30 Rituximab-Langzeittherapien waren 25 Therapien bei 24 AQP4-AK-seropositiven Patienten, eine Therapie bei einem MOG-AK-seropositiven Patienten und vier Therapien bei vier doppelt-seronegativen Patienten. Insgesamt waren 13 Patienten unter Rituximab-Langzeittherapien schubfrei (43,4 % der Rituximab-Langzeittherapien), davon waren zwölf AQP4-AK-seropositive Patienten und ein doppelt-seronegativer Patient (siehe Abbildung 21). In der bereits erwähnten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (RIN-1-Studie) konnte nachgewiesen werden, dass Rituximab zu einer deutlichen Schubreduktion bei AQP4-AK-seropositiver NMOSD führt<sup>54</sup>. Eine andere Studie dokumentiert, dass 76 % der untersuchten AQP4-AK-seropositiven Patienten unter Rituximab-Therapie im Beobachtungszeitraum von 38 Monaten schubfrei blieben und sich der durchschnittliche EDSS verbessert hat<sup>96</sup>. In der aktuellen Untersuchung hier waren von 13 nicht schubfreien Therapieepisoden von zwölf AQP4-AK-seropositiven Patienten fünf mit verlängertem Infusionsintervall. Dies war teils durch initial längere Intervalle zwischen den Rituximab-Infusionen bedingt, wodurch es zum Wiederauftreten von B-Zellen im peripheren Blut kam. Das Wiederauftreten von Erkrankungsschüben mit Nachweis von B-Zellen ist in der Literatur bekannt<sup>52</sup>. Bei acht Therapien kam es trotz regelmäßiger Rituximab-Infusionen noch zu Schüben. Davon wurden nur drei abgebrochen, sodass von einem echten Therapieversagen ausgegangen werden kann.

Rechnet man zu den 13 absolut schubfreien Patienten noch die Therapien der Patienten (n=5) hinzu, deren Schübe nach längerem Intervall auftraten (vor Etablierung des 6-Monats-Intervalls bzw. bei Therapiepausen) und die sich bei 6-monatigen Intervallen stabilisierten, sind bereits 62 % der hier untersuchten Patienten (n=18/29) als schubfrei zu betrachten. Das Vorkommen von Schüben nach verlängertem Infusionsintervall untermauert die Wichtigkeit der regelmäßigen Infusionsverabreichung. Insgesamt zeigte sich, dass es bei vielen Patienten im Langzeitverlauf unter fortgeführter Rituximab-Therapie zu einer deutlichen und anhaltenden Krankheitsstabilisierung kam.

Die Wirksamkeit von Rituximab bei MOG-AK-seropositiven Patienten ist nicht gänzlich geklärt, da es zwar bei einigen Patienten gut wirkt, aber bei anderen Patienten auch bei vollständiger B-Zell-Depletion Schübe auftreten<sup>66,96</sup>. In der aktuellen Kohorte wurden nur drei MOG-AK-seropositive Patienten mit Rituximab behandelt. Nur einer davon fiel in die Rubrik der Langzeittherapien. Dieser entwickelte erneut Krankheitsaktivität unter Rituximab, weshalb im Verlauf eine immunsuppressive Therapie mit MTX begonnen wurde.

Dies erlaubt keine Aussage, die sich auf ein größeres Patientengut übertragen ließe, insbesondere eine Auswertung von Langzeit EDSS-Werten oder Schüben war somit nicht möglich. Jedoch wird auch in der Literatur der Effekt von Rituximab auf MOG-AK-seropositive Patienten als ambivalent betrachtet: während zwar eine Wirkung in Form von Reduzierung der „annualised relapse ratio“ (ARR) und des EDSS durch Rituximab-Therapien bei MOG-AK-seropositiven Patienten gezeigt werden konnte<sup>99</sup>, scheint bei diesen Patienten, wie bereits oben erwähnt, eine B-Zell-Depletion (anders als bei AQP4-AK-seropositiven Patienten) nicht immer zu einer vollständigen Schubprävention zu führen<sup>96</sup>.

Von vier doppelt-seronegativen Patienten aus Kohorte 3 hatten ein Patient unter Rituximab-Langzeittherapien keine Schübe. Bei drei Patienten kam es zwar zu Schüben, jedoch wurden die Therapien deswegen nicht abgebrochen. In einer türkischen Kohorte, die sowohl AQP4-AK-seropositive Patienten (n=58/85) wie auch seronegative Patienten (n=27/85) untersuchte, zeigte sich, dass sich unter Rituximab-Therapie die ARR unabhängig der Antikörpergruppe signifikant reduzierte<sup>100</sup>. Rituximab erwies sich also sowohl bei AQP4-AK-seropositiven als auch bei

doppelt-seronegativen Patienten als effiziente Therapie<sup>100</sup>. Ebenso zeichnete sich auch in der hier untersuchten Kohorte ab, dass Rituximab bei AQP4-AK-seropositiver wie auch bei doppelt-seronegativer NMOSD wirksam ist.

### **5.3.1.2 Schübe unter CIS-Langzeittherapie**

Von insgesamt 33 CIS-Langzeittherapien konnten 32 Therapien analysiert werden, da zu einer Therapie eines AQP4-AK-seropositiven Patienten keine Informationen über Schübe vorlagen. Diese 33 Langzeittherapien wurden bei insgesamt 30 Patienten verzeichnet. Es gab 22 Therapien von 19 AQP4-AK-seropositiven Patienten, neun Therapien von neun MOG-AK-seropositiven Patienten und zwei Therapien von zwei doppelt-seronegativen Patienten.

Bei den CIS-Langzeittherapien hatten 16 von 30 Patienten unter 18 Therapieepisoden Schübe (siehe Abbildung 22). Alle neun Therapien, die wegen eines Schubes abgebrochen werden mussten, waren bei NMOSD-Patienten (acht AQP4-AK-seropositive und ein doppelt-seronegativer). In der Literatur gibt es zwar Berichte, dass Azathioprin und MMF bei NMOSD-Patienten sowohl eine Schubreduktion als auch eine Krankheitsstabilisierung erreichen können<sup>98,101</sup>, allerdings wurde bei einem Teil der Patienten zusätzlich orale Steroide verabreicht und auch in der Literatur wird ein höheres Therapieversagen mit Auftreten von Schüben unter CIS-Therapie als unter Rituximab beschrieben<sup>102</sup>.

Für MOG-AK-seropositive Patienten konnte für Therapien mit Azathioprin und MMF und, wie bereits erwähnt, teilweise auch für Rituximab-Therapien eine signifikante Reduktion der ARR gezeigt werden<sup>99</sup>. Dies spiegelt sich auch in den hier vorliegenden Daten wider, da sechs von neun MOG-AK-seropositiven Patienten unter CIS-Langzeittherapie eine stabile (schubfreie) Krankheitsentwicklung zeigten und drei Patienten diese Therapie auch fortführten.

Beide doppelt-seronegativen Patienten, die mit einer CIS-Langzeittherapie behandelt wurden, hatten darunter Schübe. Ein Patient wurde im Verlauf auf eine Therapie mit Rituximab umgestellt. Die Behandlung der Patienten mit doppelt-seronegativer NMOSD stellt weiterhin eine Herausforderung dar, da hierzu größere Kohortenstudien oder auch kontrollierte Studien fehlen.

### **5.3.2 Therapiedauer und EDSS-Werte unter Langzeit-Immuntherapie**

Die durchschnittliche Therapiedauer betrug bei allen CIS-Langzeittherapien 70,7 Monate und bei den Rituximab-Langzeittherapien 77,4 Monate. Es gab 30 Rituximab-Langzeittherapien bei 29 Patienten der Kohorte und insgesamt 33 CIS-Langzeittherapien bei 30 verschiedenen Patienten.

#### Rituximab:

Der durchschnittliche EDSS-Wert blieb bei 23 AQP4-AK-seropositiven Patienten über den langen Gesamtbeobachtungszeitraum von 1944 Monaten mit 4,1 zu 4,2 eher konstant (siehe Tabelle 15). Nur ein MOG-AK-seropositiver Patient hatte eine Rituximab-Langzeittherapie. Diese dauerte 27 Monate lang und wurde aufgrund von Therapieversagen (neuer Schub) abgebrochen, obwohl insgesamt – nach erfolgreicher Behandlung des Erkrankungsschubes – eine leichte Verbesserung des EDSS-Wertes ersichtlich war (vgl. Abbildung 21 und Tabelle 15). Bei vier doppelt-seronegativen Patienten verschlechterte sich der EDSS von 4,0 zu 5,0.

Das durchschnittliche Infusionsintervall der Rituximab-Infusionen betrug in dieser Kohorte knapp sechs Monate. Dies deckt sich mit Ergebnissen und Empfehlungen von Pellkofer et al., die Infusionen in sechs- bis neun-monatigen Intervallen, bzw. bei Nachweis von B-Zellen verabreichen<sup>52</sup>. Eine neuere Studie unterstreicht diese Ergebnisse und zieht das 6-Monats-Intervall-Schema dem B-Zell-Monitoring sogar vor, um zu verhindern, dass durch einen Wiederanstieg der B-Zellen ein Schub ausgelöst wird, bevor die Messung stattfindet<sup>96</sup>.

#### Klassische Immunsuppressiva:

Die EDSS-Entwicklung bei den 19 AQP4-AK-seropositiven und den zwei doppelt-seronegativen Patienten zeigte eine Verschlechterung des Krankheitsgeschehens (siehe Tabelle 16), allerdings waren von 22 Therapien der AQP4-AK-seropositiven Patienten nur zu 13 davon EDSS-Werte vorhanden und nur ein Wert existierte von den doppelt-seronegativen Patienten.

MOG-AK-seropositiven Patienten unter CIS-Langzeittherapie zeigten sich in dieser Kohorte mit einer stabilen EDSS-Entwicklung (1,8 vor Therapie und 2,1 als letzter Wert unter Therapie, Tabelle 16). Dabei konnte man eine Patientin als besonderen „Ausreißer“ identifizieren, die mit einer 37-monatigen Therapie und einer

EDSS-Verschlechterung von 3,0 auf 7,0 auffiel. Die übrigen acht Therapien wiesen eine EDSS-Verbesserung von 1,6 auf 1,5 auf. Dies deutete sich bereits auch bei der Analyse aller verlaufsmodifizierenden Therapien (siehe Abbildung 19 und Abbildung 20) an und veranschaulicht die gute Wirksamkeit insbesondere in der Langzeitanwendung der CIS-Therapien bei MOG-AK-seropositiven Patienten, die auch in einer aktuellen, oben bereits erwähnten Literaturübersicht für Azathioprin und MMF gezeigt werden konnte<sup>65</sup>. Auch in einer anderen Studie wurde eine stabilere EDSS-Entwicklung für MMF und Azathioprin für MOG-AK-seropositive Patienten nachgewiesen<sup>99</sup>.

### **5.3.3 Nebenwirkungen unter Langzeit-Immuntherapie mit besonderem Fokus auf Infektionen**

Bei Langzeittherapien wurden alle Nebenwirkungen, die unter Therapie berichtet wurden, erfasst. Diese Analyse kann am ehesten zur Abwägung der Therapiesicherheit für die Patienten herangezogen werden, da nur länger verabreichte Therapien (mindestens 24 Monate) miteinbezogen wurden.

Während 22 von 29 Rituximab-Langzeittherapien kam es zu Infekten, welche jedoch als leicht klassifiziert werden konnten (siehe Abbildung 23). Ebenfalls hauptsächlich leichte Infekte sind in der RIN1-Studie beschrieben. Die einzige Nebenwirkung, in denen sich die Placebo- und die Rituximab-Gruppe in dieser Studie signifikant unterscheiden, waren Infusionsreaktionen<sup>54</sup>. Diese kamen in der hier untersuchten Kohorte nur bei einem Patienten in Form von Angioödem vor.

Im Gegensatz zur RIN1-Studie war die Beobachtungszeit hier teilweise deutlich länger und die Patienten häufig vorthera­piert. So fiel auf, dass zwar mit steigender Therapiedauer weniger Infekte dokumentiert wurden, dass diese dann aber tendenziell schwerer waren als Infekte in früheren Therapiemonaten (siehe Abbildung 24). Zu lebensbedrohlichen Ereignissen oder Tod durch Infekt kam es dennoch nicht. Dies sind wichtige Beobachtungen, die nur durch das lange Follow-Up der zu behandelnden Personen registriert werden konnten.

Vierzehn Patienten entwickelten unter Rituximab-Langzeittherapie einen Immunglobulinmangel. Dies ist eine bekannte Nebenwirkung unter Rituximab-Therapie, sowohl in der Behandlung der NMOSD<sup>72</sup> als auch bei anderen Erkrankungen<sup>103-105</sup>. Deshalb wurden die Immunglobulinwerte in dieser Patientenkohorte noch detaillierter beleuchtet.

Weitere einzelne Neuerkrankungen unter Rituximab-Langzeittherapie, wie beispielsweise Tumorerkrankungen, ein Herzinfarkt oder eine SAB, konnten nicht eindeutig in einen kausalen Zusammenhang mit der Rituximab-Therapie gebracht werden (siehe Abbildung 23).

Bei den Langzeittherapien mit klassischen Immunsuppressiva waren, wie bei der Analyse aller Therapien, die Azathioprin-Therapien diejenigen, die mit den meisten dokumentierten Nebenwirkungen einhergingen. Vielfach waren dies auch hier

Labor (/Leberwerte)- und Blutbildveränderungen (siehe Abbildung 25). Gleichermaßen berichtet auch die TANGO-Studie, dass die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung eine Alanin-Transaminase-Erhöhung war (n=27/59 Patienten)<sup>61</sup>.

Bei MMF- (n=1/5) und MTX- (n=3/7) Langzeittherapien traten wenige Nebenwirkungen auf. Allerdings ist die Anzahl zu gering, um daraus Schlüsse zu ziehen.

Infektionen und vor allem Immunglobulinmangel traten unter CIS-Langzeittherapien eher selten auf, allerdings wurden Serumimmunglobulinwerte unter CIS-Therapie auch weniger systematisch untersucht. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass eine Therapieumstellung von CIS auf Rituximab deutlich häufiger erfolgte als umgekehrt und kumulative Risiken aufgrund von Mehrfachtherapien nicht ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassend für die Teile 2 und 3 der Arbeit kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass hinsichtlich der Therapiesicherheit und -wirksamkeit in Form von Schubreduktion Rituximab-Therapien für AQP4-AK-seropositive Patienten vorteilhaft waren, während MOG-AK-seropositive Patienten von CIS-Therapien profitierten. Demgegenüber waren AQP4-AK-seropositive Patienten durch CIS-Therapien oftmals nicht ausreichend behandelt.

## 5.4 Teil 4: Analyse der Immunglobulinwerte im Serum

Da, wie bereits oben erwähnt, besonders unter Rituximab-Therapie eine Veränderung der Immunglobulinserumlevel bekannt ist, sollte in dieser Kohorte der lange Beobachtungszeitraum der Patienten genutzt werden, um die Unterschiede im Verhalten der Immunglobulinserumlevel unter CIS- und Rituximab-Therapie darzustellen.

### 5.4.1 Immunglobulinwerte im Serum und deren Veränderungen im Verlauf

Es zeigte sich, dass der durchschnittliche Endwert aller Immunglobulinklassen im Vergleich zum durchschnittlichen Startwert sowohl unter Rituximab- als auch unter CIS-Therapie (bis auf den IgA-Wert unter CIS-Therapie) leicht niedriger war (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 18). Die prozentuale Veränderung der Immunglobulinwerte war bei Rituximab-Therapien stärker als bei CIS-Therapien. Der stärkste Abfall der Immunglobulinwerte im Serum war bei den IgM-Werten unter Rituximab-Therapie zu sehen (vgl. Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28).

Bei Untersuchungen aus der Literatur bezüglich der Veränderung der Immunglobulinserumlevel von Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, liegen aber meist andere Erkrankungen als die NMOSD oder MOGAD zugrunde, beispielsweise welche aus dem rheumatoiden Formenkreis, Vaskulitiden oder (hämato)onkologische Erkrankungen<sup>103-105</sup>. Die Vergleichbarkeit mag also eingeschränkt sein, da bereits in diesen Publikationen Unterschiede im Verhalten der Immunglobulinserumwerte bei verschiedenen Erkrankungen dargestellt werden<sup>103</sup>. Dennoch scheint der IgM-Wert im Vergleich zu den Immunglobulinen A und G in mehreren Studien unter Rituximab-Therapie am stärksten abzufallen<sup>103</sup>. Diese Tendenz kann auch bei den Rituximab-Therapien in dieser Kohorte nachgewiesen werden (siehe Tabelle 17 und Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28).

Eine der Studien über Immunglobulinwertveränderungen unter Rituximab-Therapie bei NMOSD-Patienten zeigt eine Reduktion aller drei Immunglobulinklassen. Hier sinkt jedoch der IgG-Wert mit 0,42 g/l pro Jahr im Vergleich zum IgM- (0,07g/l pro Jahr) und IgA- (0,08g/l pro Jahr) Wert deutlich stärker<sup>72</sup>. In dieser Studie untersuchten Marcinnò et al. 15 NMOSD-Patienten, welche Rituximab-Infusionen bei Wiederanstieg der CD19-positiven B-Zellen im Blut bekamen. So war das

Infusionsintervall im Median elf Monate. Zu den NMOSD-Patienten zählten hier neun AQP4-AK-seropositive, fünf doppelt-seronegative und ein MOG-AK-seropositiver Patient. Es wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen IgG-Spiegeln und niedrigen AQP4-AK-Titern gefunden, was erneut den Wirkmechanismus und die Wirksamkeit der Therapie unterstreicht. Außerdem fanden sie heraus, dass sich die Veränderung der Immunglobulinlevel ihrer Patientengruppe langsam entwickelten, sodass eine Messung der Serumimmunglobulinlevel vor Therapiebeginn und anschließend ein jährliches Monitoring wohl ausreichend wäre, um schlimmere Komplikationen in Form von Infekten zu vermeiden<sup>72</sup>. Als Risikofaktoren für diese gelten über einen längeren Zeitraum bestehende verminderte IgG- (<1 g/l) und IgM- (<0,2 g/l) Level, die Infektionen bedingen können<sup>106</sup>. IgA-Werte scheinen weniger starken Einfluss darauf zu haben<sup>106</sup>.

Bei CIS-Therapien konnte kein größerer Abfall der Level aller drei Immunglobulinklassen festgestellt werden (siehe Tabelle 18 und Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28). Auch in der Literatur ist wenig über Immunglobulinwertveränderungen unter CIS-Therapie zu finden.

#### **5.4.2 Immunglobulinwerte im Serum und Auftreten von Infektionen**

Anschließend erfolgte eine Unterteilung der Patienten in die beiden Gruppen „Infekt unter Therapie“ und „kein Infekt unter Therapie“. Dabei wurde folgender Unterschied deutlich: Patienten mit Infekt unter Therapie hatten einen weitaus größeren Abfall aller Immunglobulinklassen als Patienten ohne Infekt (siehe Abbildung 29, Abbildung 30 und Abbildung 31). Dass bei Hypogammaglobulinämie das Risiko für schwere Infektionen erhöht sein kann, ist bekannt. Dies war auch in dieser Kohorte bei NMOSD- und MOG-AK-seropositiven Patienten nachweisbar. So ist eine regelmäßige Messung der Serumimmunglobulinwerte für diese Patienten von großer Bedeutung, um eventuelle Infektionen gegebenenfalls durch die Substitution intravenöser Immunglobuline zu vermeiden.

### **5.4.3 Prädiktoren für das Auftreten von Infekten unter Immuntherapie**

Die Analyse hinsichtlich Prädiktoren für das Auftreten von Infektionen ergab, dass nur die Therapiegruppe einen Einfluss auf das Auftreten von Infekten hat und Infekte signifikant häufiger bei Rituximab-Therapien vorkommen. Alter bei Erkrankungsbeginn, Anzahl der Vortherapien, Antikörperkohorte, Komorbiditäten und Immunglobulinwertveränderungen zeigten keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen.

Die Tatsache, dass unter Rituximab-Therapie sowohl die Infektwahrscheinlichkeit stieg als auch die IgM-Werte am stärksten sanken, lässt einen Zusammenhang vermuten. Marcinnò et al. nehmen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erniedrigten Immunglobulinlevel unter Rituximab-Therapie und Infekten an<sup>72</sup>. Aufgrund der Kohortengröße und des Studiendesigns sind dies jedoch auch nur Beobachtungen.

Eine aktuelle Studie, die Rituximab-Therapien bei MS-Patienten untersuchte, zeigt, dass höhere IgG-Serumspiegel mit einem reduzierten Risiko für Infekte korrelieren<sup>107</sup>. Mit steigendem Patientenalter war dabei das Risiko für erniedrigte IgG-Werte erhöht. Das Geschlecht oder die immunsuppressiven Vortherapien hatten keinen Einfluss darauf. Für IgM- und IgA-Werte konnte kein Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Infekten gefunden werden<sup>107</sup>.

Größere Studien mit mehr Patienten und ausführlicher Dokumentation des Infektgeschehens und der Immunglobulinwerte sind notwendig, um hier eindeutigere Aussagen treffen zu können.

## 5.5 Diskussion der Methoden und Limitationen

Die Gesamtkohorte ist mit 86 in die Analyse eingeschlossenen Patienten für die Seltenheit der Erkrankung groß. Trotzdem sind in Kohorte 3 nur acht Patienten, die einen doppelt-seronegativen Antikörperstatus aufweisen. Aufgrund dieser geringen Zahl sind die Auswertungen, die diese Patientengruppe betreffen, differenziert zu betrachten und nur eingeschränkt beurteilbar.

Ebenfalls ergibt sich eine wesentliche Limitation durch die retrospektive Datenerhebung und die teils nicht vollständigen Datensätze. So liegen nicht alle Daten gleichermaßen von allen Patienten vor, da es sich nicht um eine prospektive Studie mit standardisierter Datenerhebung handelt.

Die Patienten sind bezüglich der Immuntherapien teilweise in mehreren Beobachtungsgruppen. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn ein Patient erst mehrere Jahre eine Therapie hatte, diese dann aus verschiedensten Gründen auf eine andere umgestellt wurde und er danach jahrelange mit dieser weiterbehandelt wurde. Dabei ergeben sich Limitationen in der Aussagekraft der Wirkung der einzelnen Therapien, da eventuelle Nebenwirkungen oder Beeinflussungen durch vorangegangene Behandlungen nicht vollkommen ausgeschlossen werden können. Ebenso wurden Steroid(stoß)therapien, die zur überlappenden Therapieeinleitung oder zur Schubtherapie verabreicht wurden, teils nicht einheitlich dokumentiert und deshalb nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Des Weiteren ist die Beurteilung der Schübe der Patienten teils nur retrospektiv und teilweise sind die Schübe nicht ausreichend dokumentiert worden, aus diesem Grund erfolgte die Recherche und Auswertung der Schübe nur für die Langzeittherapien. Durch teils längere Zeiträume zwischen den einzelnen Visiten sind möglicherweise nicht immer alle Schübe und auch alle auftretenden Nebenwirkungen und Neuerkrankungen sowie Laborwertveränderungen erfasst. Insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen unter den Therapien muss davon ausgegangen werden, dass Patienten nicht immer alle Ereignisse berichten und hier ein gewisses Bias vorliegen kann. Möglicherweise wurden Nebenwirkungen auch eher bei mit Rituximab behandelten Patienten abgefragt und dokumentiert. Ebenso erfolgten die regelmäßigen Serumimmunglobulinmessungen hauptsächlich bei

Patienten unter Rituximab-Therapie, da die Hypogammaglobulinämie eine bekannte Nebenwirkung darstellt.

Eine weitere Limitation stellen die uneinheitlichen Testlabore für die Messungen der AK-Titer bei den Patienten dar. Der Vergleich dieser war deshalb schwierig und ist in der hier vorliegenden Analyse nicht mitberücksichtigt.

Eine weitere Limitation ist die Objektivierung der Erkrankungsschwere. In Ermangelung eines geeigneteren Scores wurde der EDSS-Wert verwendet. Dieser ist für die Beschreibung des Krankheitsprogresses bei MS entwickelt worden. Bei isolierten Beeinträchtigungen des Sehnervs, die vor allem bei MOGAD-Erkrankungen häufig vorkommen, kann der EDSS nicht schlechter als 4,0 von 10 werden. Dies bildet die Schwere der Behinderung nur sehr unzureichend ab und ist eine wichtige Limitation im Vergleich zu NMOSD-Patienten, die häufiger Myelitiden entwickeln, welche wiederum durch den EDSS wegen der Beeinträchtigung des Bewegungssystems (vor allem der Gehstrecke) besser bemessen werden können. Aber auch bezüglich der Handfunktion kann der EDSS ebenfalls Funktionsstörungen oft nicht ausreichend abbilden.

Andererseits besteht eine Stärke der retrospektiven Analyse in den standardisiert am Institut durchgeführten Visiten, die durch erfahrene und spezialisierte Ärztinnen und Ärzte über viele Jahre hinweg vorgenommen wurden.

## 6 Zusammenfassung

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine seltene Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Bei über 80 % der Patienten mit Diagnose einer NMOSD können Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK) detektiert werden. Bei einem Teil der NMOSD-Patienten ohne AQP4-AK kann der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-AK) nachgewiesen werden. Die MOG-AK assoziierten Erkrankungen (MOGAD) haben sich inzwischen als eigenes Krankheitsbild etabliert. Patienten, die keinen der beiden Antikörper aufweisen und dennoch die Diagnosekriterien für eine NMOSD nach Wingerchuk et al.<sup>6</sup> erfüllen, können mit seronegativer NMOSD diagnostiziert werden. Phänotypisch können die NMOSD und MOGAD sehr ähnlich sein und manifestieren sich häufig mit schweren Optikusneuritiden und teils langstreckigen Myelitiden. Jedoch ergeben sich sowohl Unterschiede hinsichtlich der Erstmanifestation und des Krankheitsverlaufs wie auch bezüglich der Therapiestrategien. Bei beiden Erkrankungen kann es durch das Auftreten von Erkrankungsschüben mit teils schlechter Remission zu einer zunehmenden neurologischen Behinderung kommen. Diese wird üblicherweise mit Hilfe einer für die Multiple Sklerose (MS) etablierten Skala, dem expanded disability status scale (EDSS), gemessen und beurteilt.

In dieser Arbeit wurden eine für die Seltenheit der Erkrankungen große monozentrische Patientenkohorte (n=86) des Instituts für Klinische Neuroimmunologie anhand von retrospektiven Datensätzen von Patienten, die am Neuromyelitis optica Studienregister (NEMOS) teilnehmen, detailliert analysiert. Dabei wurden die klinischen Charakteristika und der Langzeitverlauf der Erkrankung sowie dokumentierte Immuntherapien einschließlich Nebenwirkungen im Detail herausgearbeitet.

Die Patienten gliederten sich in folgende drei Kohorten: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten (n=50), Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten (n=28) und Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten (n=8, wobei bei fünf Patienten die Diagnose NMOSD gestellt werden konnte).

Das Alter bei Erkrankungsbeginn war bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten (Kohorte 1) im Durchschnitt mit 45,6 Jahren signifikant höher als bei den MOG-AK-seropositiven Patienten (Kohorte 2) mit 34,1 Jahren. Bei der AQP4-AK-

seropositiven NMOSD war das weibliche Geschlecht mit einem Geschlechterverhältnis von 7,3 : 1 (w : m) am stärksten betroffen im Vergleich zu den MOG-AK-seropositiven (1,2 : 1) und doppelt-seronegativen Patienten (0,6 : 1). Der durchschnittliche aktuellste EDSS als Ausdruck des Schweregrades der Behinderung war signifikant höher bei AQP4-AK-seropositiven Patienten (EDSS=4,3) im Vergleich zu MOG-AK-seropositiven Patienten (EDSS=2,2). Auch bei den doppelt-seronegativen Patienten war der durchschnittliche EDSS mit 5,0 signifikant höher als bei den MOG-AK-seropositiven Patienten. Allerdings unterschied sich die durchschnittliche Erkrankungsdauer zwischen den drei Kohorten. Sie war bei den AQP4-AK seropositiven Patienten mit 11,0 Jahren am längsten, gefolgt von den doppelt-seronegativen Patienten mit 8,6 und den MOG-AK seropositiven Patienten mit 7,0 Jahren. Es ist nicht auszuschließen, dass mit einer längeren Beobachtungsdauer weitere Schübe auftreten, die zu einer Zunahme der Behinderung beziehungsweise des EDSS führen. Neuerkrankungen ab dem 66. Lebensjahr (Very-late-onset) gab es nur bei sechs NMOSD Patienten aus Kohorte 1.

Die Erkrankung manifestierte sich zu Beginn bei AQP4-AK-seropositiven und doppelt-seronegativen Patienten am häufigsten mit einer Myelitis, wobei sich die MOG-AK-seropositiven Patienten öfter mit einer Optikusneuritis präsentierten. Ein Area-postrema-Syndrom als Erstmanifestation wurde häufiger bei AQP4-AK seropositiver NMOSD (16 %) und doppelt-seronegativer NMOSD (25 %) als bei MOG-AK seropositiven Patienten (7 %) verzeichnet.

Wiederholte AQP4- und MOG-AK Messungen ergaben, dass bei 13 AQP4-AK-seropositiven Patienten und bei drei MOG-AK-seropositiven Patienten im Verlauf kein Antikörper mehr nachgewiesen werden konnte. Die AQP4-AK-seropositiven Patienten konvertierten im Schnitt 6,7 Jahre nach Erkrankungsbeginn seronegativ und die MOG-AK-seropositiven Patienten 0,8 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Davon erhielt nur ein AQP4-AK-seropositiver Patient keine Immuntherapie zwischen beiden Messungen. Die Bedeutung einer Seroreversion im Langzeitverlauf dieser Erkrankungen ist noch nicht abschließend geklärt.

Zusätzlich zur NMOSD oder MOGAD auftretende koexistenzielle Autoimmunerkrankungen kamen bei AQP4-AK-seropositiven Patienten mit 26 % häufiger vor als bei Patienten mit MOG-AK (3,6 %). Bei doppelt-seronegativen Patienten gab

es keine koexistenzielle Autoimmunerkrankung. Es traten 13 Tumorerkrankungen bei zwölf verschiedenen Patienten auf (zehn AQP4-AK-seropositive und zwei MOG-AK-seropositive Patienten), von denen vier im zeitlichen Zusammenhang mit der NMOSD-Ersterkrankung standen. Eine Einordnung als paraneoplastische NMOSD wäre grundsätzlich in diesen Fällen möglich.

Bezüglich der Langzeit-Immuntherapien zeigte sich, dass Rituximab in den zehn Jahren des untersuchten Zeitraums (2010-2020) in der gesamten Kohorte zunehmend häufiger verabreicht wurde. Zuletzt wurden AQP4-AK-seropositive Patienten am häufigsten mit Rituximab behandelt, wohingegen MOG-AK-seropositive Patienten oft unbehandelt waren (30 % im Jahre 2020) oder Therapien mit klassischen Immunsuppressiva (CIS: Azathioprin, Mycophenolat Mofetil und Methotrexat) erhielten. Hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs zeigte sich bei der Analyse der Langzeittherapien, dass vor allem AQP4-AK-seropositive Patienten unter Rituximab-Therapie stabile EDSS-Werte hatten, wohingegen sich unter CIS-Therapie bei diesen Patienten eine Verschlechterung des EDSS-Wertes zeigte. Dagegen blieben die EDSS-Werte bei MOG-AK-seropositiven Patienten unter CIS-Therapie stabil. Bei Betrachtung der Schübe unter Langzeittherapie fiel auf, dass AQP4-AK-seropositive Patienten unter Rituximab-Therapie weniger Schübe als unter CIS-Therapie hatten und, dass MOG-AK-seropositive Patienten unter CIS-Therapie weniger Schübe als AQP4-AK-seropositive Patienten unter CIS-Therapie hatten. Schübe unter Rituximab-Therapie traten häufiger nach verlängertem Infusionsintervall auf.

Generell wurden Rituximab-Therapien seltener beendet (knapp 30 %) als CIS-Therapien (78 %). Hauptgründe für den Abbruch der Therapien waren Therapieversagen (vor allem bei den CIS-Therapien) und Nebenwirkungen in Form von Infekten. Es wurden speziell die Nebenwirkungen unter Langzeittherapie (mindestens 24 Monate) untersucht, wobei auffiel, dass bei Rituximab-Therapien Infektionen bei längerer Therapiedauer tendenziell weniger wurden, allerdings in ihrer Ausprägung schwerer. Unter Azathioprin-Langzeittherapie waren Blutbild- (z.B. Leukozytopenien) und/oder Leberwertveränderungen am häufigsten.

Messungen der Serumimmunglobulinwerte bei Langzeittherapien (n=49) mit Rituximab (n=29) oder CIS (n=20) zeigten einen stärkeren prozentualen Abfall aller

Immunglobulinklassen (IgG, IgA und IgM) bei Rituximab- im Vergleich zu CIS-Therapien nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 69 Monaten unter Rituximab- und 62 Monaten unter CIS-Therapie. Ebenso hatten Patienten mit Infektionen unter Therapie einen stärkeren Abfall aller Immunglobulinklassen (und insbesondere von IgM) als Patienten ohne Infektion. Als Prädiktor für die Entwicklung für Infektionen stellte sich die Rituximab-Therapie heraus, wohingegen Alter bei Erkrankungsbeginn, Anzahl der Vortherapien, Antikörperkohorte und Komorbiditäten keinen Einfluss hatten.

## 7 Summary

The neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare disease of the central nervous system. The aquaporin-4-antibody (AQP4-ab) can be detected at more than 80 % of NMOSD patients. A proportion of NMOSD patients without AQP4-ab were tested positive for the myelin-oligodendrocyte-glycoprotein-antibody (MOG-ab). Meanwhile, the MOG-ab associated diseases (MOGAD) have established as a distinct disease entity. However, there are also patients, who have been tested negative for both, the AQP4-ab and the MOG-ab, but fulfill the Wingerchuk diagnostic criteria from 2015<sup>6</sup>. They are diagnosed as antibody negative NMOSD. Although NMOSD and MOGAD have some phenotypical similarities, like both often come with optic neuritis or myelitis at disease onset, there are differences concerning manifestation and the disease course, as well as therapy strategies. In both diseases relapses with partly bad remission can cause severe neurological disability. The expanded disability status scale which has been established for measuring disease impact on patients with multiple sclerosis is used in this case to reproduce the neurological disability.

This retrospective analysis investigated a patient cohort (n=86) of the Institute for clinical Neuroimmunology of the Ludwig-Maximilians-Universität in Munich. All of the patients are part of the “Neuromyelitis optica Studienregister (NEMOS)”. Considering the rarity of this disease, this represents a large monocentric cohort. The clinical characteristics and long-term follow-up of patients, as well as the documented immunotherapies including their side effects have been analysed in detail.

The cohort can be divided into three different cohorts: cohort 1: AQP4-ab-positive patients (n=50), cohort 2: MOG-ab-positive patients (n=28) and cohort 3: ab-seronegative (n=8) patients among which five of them are diagnosed with NMOSD.

The mean age at disease onset was significantly higher in AQP4-ab-positive patients (cohort 1) with an age of 45,6 years than in MOG-ab-positive patients (cohort 2) with 34,1 years. AQP4-ab-positive patients were more often female (f : m 7,3 : 1) than MOG-ab-positive (1,2 : 1) or ab-seronegative patients 0,6 : 1). The mean EDSS score at the last visit as an indicator for the severity of disease was significantly higher in AQP4-ab-positive patients (EDSS=4,3) in comparison to MOG-

ab-positive patients (EDSS=2,2). Similar, the EDSS was significantly higher in ab-seronegative patients (EDSS=5,0) compared to MOG-ab-positive patients. However, the mean duration of disease differed between the cohorts and was longest in AQP4-ab-positive NMOSD (11,0 years) followed by ab-seronegative patients with 8,6 years and MOG-ab-positive patients with 7,0 years. There is the possibility that with duration of disease the disability and also the EDSS will increase. Disease onset with an age of 65 years or older (Very-late-onset) only occurred in six NMOSD patients of cohort 1.

Symptoms at disease onset were different between the cohorts: AQP4-ab-positive and ab-seronegative patients often suffered from myelitis and MOG-ab-positive patients most frequently from optic neuritis at disease onset. An area postrema syndrome was more frequently observed in AQP4-ab-positive (16 %) an ab-seronegative (25 %) NMOSD than in MOG-ab-positive patients (7 %).

Repeated measurements of AQP4- and MOG-ab showed that 13 AQP4-ab-positive and three MOG-ab-positive patients turned ab-seronegative. The AQP4-ab-positive patients turned negative 6,7 years after disease onset and the MOG-ab-positive patients after 0,8 years. All but one AQP4-ab-positive patient were treated with immunotherapies at the timepoint of seroreversion. The significance of seroreversion is still unknown especially over the long-term disease course.

AQP4-ab-positive patients had more often coexistent autoimmune diseases in addition to NMOSD or MOGAD (26 %) than MOG-ab-positive patients (3,6 %). There were no ab-seronegative patients with an additional autoimmune disease. Cancer occurred thirteen times in twelve different patients (ten AQP4-ab-positive patients, two MOG-ab-positive patients), which was temporally related to NMOSD onset in four patients. Therefore a classification as paraneoplastic NMOSD can be discussed in those cases.

Treatment with rituximab has increased over the analyzed ten years (2010-2020) in the whole study cohort and was mostly used in AQP4-ab positive patients lately, whereas MOG-ab positive patients were often not treated (30 % in 2020) or rather treated with classical immunosuppressants (CIS) mainly azathioprine, mycophenolate mofetil or methotrexate. Regarding the disease course, the analysis of long-

term therapies showed stable EDSS measurements in AQP4-ab-positive patients receiving rituximab-therapies whereas a worsening of the EDSS was more often observed during CIS-therapy. The EDSS of MOG-ab-positive patients remained stable here. Relapses at AQP4-ab-positive patients occurred more often during CIS-therapies than during rituximab-therapies and MOG-ab-positive patients had less relapses during CIS-therapies than AQP4-ab-positive patients treated with CIS. Relapses at AQP4-ab-positive patients were often after an extended time interval of rituximab-infusion.

In general, therapy with rituximab (around 30 %) was less frequently stopped than therapy with CIS (78 %). The main reasons for terminating the therapy were treatment failure (especially at CIS-therapies) or side effects, in the form of infections. The side effects of long-term therapies (such with at least 24 months of duration) were examined and revealed that infections during rituximab-therapies with a longer duration occurred less frequently, though infections were more severe. During long-term therapy with azathioprine often changes in blood cell counts (e.g. leukocytopenia) and/or liver enzymes were observed.

Measurements of immunoglobulin serum levels at 49 long-term therapies with rituximab (n=29) or CIS (n=20) showed a higher decrease of all immunoglobulin classes (IgG, IgA and IgM) during therapy with rituximab (with a mean duration of 69 months) compared to CIS (mean duration of 62 months). Furthermore, patients with infections showed a higher decrease of all immunoglobulin classes (and especially IgM) than patients without infections. The analysis only revealed rituximab as a predictor for infections, whereas the age at onset, the number of previous therapies, the antibody cohort and the comorbidities had no influence.

## 8 Ausblick

Die Unterschiede zwischen NMOSD und MOGAD untermauern die inzwischen als eigenständige Krankheitsbilder anerkannte Betrachtung beider Erkrankungen. Inwieweit die „seronegative“ NMOSD davon in Zukunft abzugrenzen ist, als „antikörpernegative Verlaufsform“ einer NMOSD, oder sich doch als eigenständiges Krankheitsbild etabliert, muss die weitergehende Forschung zeigen.

Die Erkrankungsschwere bei AQP4-AK-seropositiver NMOSD bestätigt die Empfehlungen für einen raschen Beginn einer schubprophylaktischen Therapie. Die Therapiewirksamkeit in Form von Schubreduktion spricht für eine Behandlung AQP4-AK-seropositiver Patienten mit Rituximab. Die steigenden Behandlungszahlen mit Rituximab über die Jahre und die hohe Effektivität bestätigen dies, trotz weiterhin fehlender Zulassung für Rituximab zur Behandlung der NMOSD in Deutschland. Die neu zugelassenen Therapien Eculizumab, Ravulizumab, Satralizumab und Inebilizumab eröffnen neue Möglichkeiten zur Behandlung der AQP4-AK-seropositiven NMOSD durch positive Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, wobei Langzeitdaten (über 5 Jahre und länger) und genauere Analysen größerer Kohorten zu den neuen Medikamenten noch fehlen.

Im Hinblick auf die in der Literatur immer wieder beschriebenen MOGAD-Erkrankungsverläufe, die nach längerer Beobachtungszeit oft nicht mehr monophasisch sind, ist eine Immunsuppression der MOG-AK-seropositiven Patienten auch bei scheinbar einmaligem Schubereignis durchaus zu diskutieren. Um der Klärung der Frage des Verlaufs der MOGAD-Erkrankung (monophasisch oder relapsierend) einen Schritt näher zu kommen, sind Studien mit längerer Beobachtungszeit und prospektiver, systematischer Erfassung von Erkrankungsschüben notwendig.

CIS-Therapien scheinen bei MOG-AK-seropositiven Patienten in vielen Fällen die bevorzugte Behandlungsoption zu sein, dennoch ergeben sich auch bei der MOGAD neue Therapieoptionen wie zum Beispiel Immunglobuline, anti-IL-6 gerichtete Therapien und auch andere neuere monoklonale Antikörper.

Die Nebenwirkungen im Langzeitverlauf von Immuntherapien müssen grundsätzlich besser und systematischer untersucht werden, da hier vielfach nicht

ausreichend Daten vorliegen. Für alle Therapien sind Langzeitbeobachtungen hinsichtlich Verträglichkeit und Nebenwirkungen unerlässlich. Insbesondere Veränderungen der Serumimmunglobulinwerte unter B-Zell-depletierenden Therapien und auch anderen Therapien bieten Raum für größer angelegte Studien, die durch systematische Serumimmunglobulin-Messungen und Dokumentation der Infekte nähere Aussagen über deren Korrelation liefern könnten. Auch die Infektschwere sollte genau festgehalten werden, um das therapiebegleitende Risiko besser einschätzen zu können.

Aktuell erfolgt im Bereich der NMOSD- und MOGAD-Erkrankungen international viel Forschung, mit sich rasch entwickelnden neuen Erkenntnissen und einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankungen. Dies schafft die Hoffnung die Patienten in Zukunft noch besser behandeln zu können und ihnen langfristig ein Leben mit weniger Beeinträchtigungen bieten zu können.

## **9 Publikation**

Teile dieser Arbeit wurden in einem Poster amECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) Kongress 2022 vorgestellt<sup>108</sup>.

## Literaturverzeichnis

1. Lana-Peixoto, M.A. & Talim, N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines* **7**(2019)
2. Jarius, S. & Wildemann, B. The history of neuromyelitis optica. Part 2: 'Spinal amaurosis', or how it all began. *J Neuroinflammation* **16**, 280 (2019).280
3. Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Fujihara, K., Nakashima, I. & Weinshenker, B.G. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364**, 2106-12 (2004).2106-12
4. Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Verkman, A.S. & Hinson, S.R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* **202**, 473-7 (2005).473-7
5. Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Lucchinetti, C.F., Pittock, S.J. & Weinshenker, B.G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **6**, 805-15 (2007).805-15
6. Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J.H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A.L., Waters, P., Wellik, K.E. & Weinshenker, B.G. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* **85**, 177-89 (2015).177-89
7. Pandit, L., Asgari, N., Apiwattanakul, M., Palace, J., Paul, F., Leite, M.I., Kleiter, I. & Chitnis, T. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler* **21**, 845-53 (2015).845-53
8. Marrie, R.A. & Gryba, C. The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Int J MS Care* **15**, 113-8 (2013).113-8
9. Pandit, L. & Kundapur, R. Prevalence and patterns of demyelinating central nervous system disorders in urban Mangalore, South India. *Mult Scler* **20**, 1651-3 (2014).1651-3
10. Houzen, H., Kondo, K., Niino, M., Horiuchi, K., Takahashi, T., Nakashima, I. & Tanaka, K. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica

- spectrum disorders in northern Japan. *Neurology* **89**, 1995-2001 (2017).1995-2001
11. Hor, J.Y., Asgari, N., Nakashima, I., Broadley, S.A., Leite, M.I., Kissani, N., Jacob, A., Marignier, R., Weinshenker, B.G., Paul, F., Pittock, S.J., Palace, J., Wingerchuk, D.M., Behne, J.M., Yeaman, M.R. & Fujihara, K. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol* **11**, 501 (2020).501
  12. Kim, S.H., Mealy, M.A., Levy, M., Schmidt, F., Ruprecht, K., Paul, F., Ringelstein, M., Aktas, O., Hartung, H.P., Asgari, N., Tsz-Ching, J.L., Siritho, S., Prayoonwiwat, N., Shin, H.J., Hyun, J.W., Han, M., Leite, M.I., Palace, J. & Kim, H.J. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* **91**, e2089-e99 (2018).e2089-e99
  13. Matiello, M., Kim, H.J., Kim, W., Brum, D.G., Barreira, A.A., Kingsbury, D.J., Plant, G.T., Adoni, T. & Weinshenker, B.G. Familial neuromyelitis optica. *Neurology* **75**, 310-5 (2010).310-5
  14. Borisow, N., Kleiter, I., Gahlen, A., Fischer, K., Wernecke, K.D., Pache, F., Ruprecht, K., Havla, J., Krumbholz, M., Kumpfel, T., Aktas, O., Ringelstein, M., Geis, C., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Hemmer, B., Angstwurm, K., Weissert, R., Stellmann, J.P., Schuster, S., Stangel, M., Lauda, F., Tumani, H., Mayer, C., Zeltner, L., Ziemann, U., Linker, R.A., Schwab, M., Marziniak, M., Then Bergh, F., Hofstadt-van Oy, U., Neuhaus, O., Winkelmann, A., Marouf, W., Ruckriem, L., Faiss, J., Wildemann, B., Paul, F., Jarius, S., Trebst, C., Hellwig, K. & Nemos. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* **23**, 1092-103 (2017).1092-103
  15. Aktas, O. & Kumpfel, T. [From neuromyelitis optica to neuromyelitis optica spectrum disorder: from clinical syndrome to diagnostic classification]. *Nervenarzt* **92**, 307-16 (2021).307-16
  16. Fujihara, K., Hattori, S., Kleiter, I., Levy, M., Matsuda, Y., Mitsutake, A., Haramura, M., Palace, J. & Yamamura, T. Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: A secondary analysis on pain and quality of life. *J Neurol Sci* **428**, 117546 (2021).117546

17. Weinshenker, B.G. & Wingerchuk, D.M. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* **92**, 663-79 (2017).663-79
18. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., Kleiter, I., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Brettschneider, J., Hellwig, K., Hemmer, B., Linker, R.A., Lauda, F., Mayer, C.A., Tumani, H., Melms, A., Trebst, C., Stangel, M., Marziniak, M., Hoffmann, F., Schippling, S., Faiss, J.H., Neuhaus, O., Ettrich, B., Zentner, C., Guthke, K., Hofstadt-van Oy, U., Reuss, R., Pellkofer, H., Ziemann, U., Kern, P., Wandinger, K.P., Bergh, F.T., Boettcher, T., Langel, S., Liebetrau, M., Rommer, P.S., Niehaus, S., Munch, C., Winkelmann, A., Zettl, U.U., Metz, I., Veauthier, C., Sieb, J.P., Wilke, C., Hartung, H.P., Aktas, O. & Paul, F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* **9**, 14 (2012).14
19. Nagelhus, E.A. & Ottersen, O.P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev* **93**, 1543-62 (2013).1543-62
20. Nielsen, S., Nagelhus, E.A., Amiry-Moghaddam, M., Bourque, C., Agre, P. & Ottersen, O.P. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* **17**, 171-80 (1997).171-80
21. Misaka, T., Abe, K., Iwabuchi, K., Kusakabe, Y., Ichinose, M., Miki, K., Emori, Y. & Arai, S. A water channel closely related to rat brain aquaporin 4 is expressed in acid- and pepsinogen-secretory cells of human stomach. *FEBS Lett* **381**, 208-12 (1996).208-12
22. Saadoun, S. & Papadopoulos, M.C. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler* **21**, 1644-54 (2015).1644-54
23. Lucchinetti, C.F., Mandler, R.N., McGavern, D., Bruck, W., Gleich, G., Ransohoff, R.M., Trebst, C., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Parisi, J.E. & Lassmann, H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* **125**, 1450-61 (2002).1450-61
24. Hinson, S.R., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Roemer, S.F., Fryer, J.P., Kryzer, T.J. & Lennon, V.A. Pathogenic potential of IgG binding to water

- channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* **69**, 2221-31 (2007).2221-31
25. Jarius, S., Franciotta, D., Paul, F., Ruprecht, K., Bergamaschi, R., Rommer, P.S., Reuss, R., Probst, C., Kristoferitsch, W., Wandinger, K.P. & Wildemann, B. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation* **7**, 52 (2010).52
  26. Chihara, N., Aranami, T., Sato, W., Miyazaki, Y., Miyake, S., Okamoto, T., Ogawa, M., Toda, T. & Yamamura, T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 3701-6 (2011).3701-6
  27. Shimizu, F., Schaller, K.L., Owens, G.P., Cotleur, A.C., Kellner, D., Takeshita, Y., Obermeier, B., Kryzer, T.J., Sano, Y., Kanda, T., Lennon, V.A., Ransohoff, R.M. & Bennett, J.L. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci Transl Med* **9**(2017)
  28. Takeshita, Y., Obermeier, B., Cotleur, A.C., Spampinato, S.F., Shimizu, F., Yamamoto, E., Sano, Y., Kryzer, T.J., Lennon, V.A., Kanda, T. & Ransohoff, R.M. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **4**, e311 (2017).e311
  29. Papadopoulos, M.C. & Verkman, A.S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **11**, 535-44 (2012).535-44
  30. Huda, S., Whittam, D., Bhojak, M., Chamberlain, J., Noonan, C. & Jacob, A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)* **19**, 169-76 (2019).169-76
  31. Misu, T., Takano, R., Fujihara, K., Takahashi, T., Sato, S. & Itoyama, Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**, 575-7 (2009).575-7
  32. Misu, T., Hoftberger, R., Fujihara, K., Wimmer, I., Takai, Y., Nishiyama, S., Nakashima, I., Konno, H., Bradl, M., Garzuly, F., Itoyama, Y., Aoki, M. & Lassmann, H. Presence of six different lesion types suggests diverse

- mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* **125**, 815-27 (2013).815-27
33. Hamid, S.H.M., Whittam, D., Mutch, K., Linaker, S., Solomon, T., Das, K., Bhojak, M. & Jacob, A. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol* **264**, 2088-94 (2017).2088-94
  34. Hyun, J.W., Kim, Y., Kim, K.H., Kim, S.H., Olesen, M.N., Asgari, N., Siritho, S., Paul, F. & Kim, H.J. CSF GFAP levels in double seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder: no evidence of astrocyte damage. *J Neuroinflammation* **19**, 86 (2022).86
  35. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**, 1444-52 (1983).1444-52
  36. Lin, C.W., Lin, I.H., Chen, T.C., Jou, J.R. & Woung, L.C. Clinical Course and Treatment Response of Neuromyelitis Optica Spectrum Disease: An 8-Year Experience. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* **8**, 206-10 (2019).206-10
  37. Aktas, O., Kleiter, I., Kümpfel, T. & Trebst, C. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. in *Qualitätshandbuch MS/NMOSD*, Vol. 5(ed. e.V., K.K.M.S.) (2020).
  38. Mealy, M.A., Kessler, R.A., Rimler, Z., Reid, A., Totonis, L., Cutter, G., Kister, I. & Levy, M. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **5**, e468 (2018).e468
  39. Mader, S., Gredler, V., Schanda, K., Rostasy, K., Dujmovic, I., Pfaller, K., Lutterotti, A., Jarius, S., Di Pauli, F., Kuenz, B., Ehling, R., Hegen, H., Deisenhammer, F., Aboul-Enein, F., Storch, M.K., Koson, P., Drulovic, J., Kristoferitsch, W., Berger, T. & Reindl, M. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* **8**, 184 (2011).184
  40. Peschl, P., Bradl, M., Hoftberger, R., Berger, T. & Reindl, M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol* **8**, 529 (2017).529

41. Brunner, C., Lassmann, H., Waehneltd, T.V., Matthieu, J.M. & Linington, C. Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin/oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. *J Neurochem* **52**, 296-304 (1989).296-304
42. de Mol, C.L., Wong, Y., van Pelt, E.D., Wokke, B., Siepman, T., Neuteboom, R.F., Hamann, D. & Hintzen, R.Q. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler* **26**, 806-14 (2020).806-14
43. Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., Borisow, N., Asgari, N., Pitarokoili, K., Pache, F., Stich, O., Beume, L.A., Hummert, M.W., Ringelstein, M., Trebst, C., Winkelmann, A., Schwarz, A., Buttman, M., Zimmermann, H., Kuchling, J., Franciotta, D., Capobianco, M., Siebert, E., Lukas, C., Korporal-Kuhnke, M., Haas, J., Fechner, K., Brandt, A.U., Schanda, K., Aktas, O., Paul, F., Reindl, M., Wildemann, B. & in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study, G. 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. *J Neuroinflammation* **13**, 280 (2016).280
44. Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., Borisow, N., Asgari, N., Pitarokoili, K., Pache, F., Stich, O., Beume, L.A., Hummert, M.W., Trebst, C., Ringelstein, M., Aktas, O., Winkelmann, A., Buttman, M., Schwarz, A., Zimmermann, H., Brandt, A.U., Franciotta, D., Capobianco, M., Kuchling, J., Haas, J., Korporal-Kuhnke, M., Lillevang, S.T., Fechner, K., Schanda, K., Paul, F., Wildemann, B. & Reindl, M. 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. *J Neuroinflammation* **13**, 279 (2016).279
45. Spadaro, M., Winklmeier, S., Beltran, E., Macrini, C., Hoftberger, R., Schuh, E., Thaler, F.S., Gerdes, L.A., Laurent, S., Gerhards, R., Brandle, S., Dornmair, K., Breithaupt, C., Krumbholz, M., Moser, M., Krishnamoorthy, G., Kamp, F., Jenne, D., Hohlfeld, R., Kumpfel, T., Lassmann, H., Kawakami, N. & Meinl, E. Pathogenicity of human antibodies against

- myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol* **84**, 315-28 (2018).315-28
46. Mader, S., Kumpfel, T. & Meinl, E. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases. *Curr Opin Neurol* (2020)
  47. Tanaka, S., Hashimoto, B., Izaki, S., Oji, S., Fukaura, H. & Nomura, K. Clinical and immunological differences between MOG associated disease and anti AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders: Blood-brain barrier breakdown and peripheral plasmablasts. *Mult Scler Relat Disord* **41**, 102005 (2020).102005
  48. Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., Asgari, N., Dale, R.C., de Seze, J., Franciotta, D., Fujihara, K., Jacob, A., Kim, H.J., Kleiter, I., Kumpfel, T., Levy, M., Palace, J., Ruprecht, K., Saiz, A., Trebst, C., Weinshenker, B.G. & Wildemann, B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* **15**, 134 (2018).134
  49. Asgari, N., Jarius, S., Laustrup, H., Skejoe, H.P., Lillevang, S.T., Weinshenker, B.G. & Voss, A. Aquaporin-4-autoimmunity in patients with systemic lupus erythematosus: A predominantly population-based study. *Mult Scler* **24**, 331-9 (2018).331-9
  50. Jarius, S., Wildemann, B. & Paul, F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* **176**, 149-64 (2014).149-64
  51. Kim, S.M., Kim, S.J., Lee, H.J., Kuroda, H., Palace, J. & Fujihara, K. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord* **10**, 265-89 (2017).265-89
  52. Pellkofer, H.L., Krumbholz, M., Berthele, A., Hemmer, B., Gerdes, L.A., Havla, J., Bittner, R., Canis, M., Meinl, E., Hohlfeld, R. & Kuempfel, T. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* **76**, 1310-5 (2011).1310-5
  53. Jacob, A., Weinshenker, B.G., Violich, I., McLinskey, N., Krupp, L., Fox, R.J., Wingerchuk, D.M., Boggild, M., Constantinescu, C.S., Miller, A., De Angelis, T., Matiello, M. & Cree, B.A. Treatment of neuromyelitis optica

- with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* **65**, 1443-8 (2008).1443-8
54. Tahara, M., Oeda, T., Okada, K., Kiriya, T., Ochi, K., Maruyama, H., Fukaura, H., Nomura, K., Shimizu, Y., Mori, M., Nakashima, I., Misu, T., Umemura, A., Yamamoto, K. & Sawada, H. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* **19**, 298-306 (2020).298-306
  55. Pittock, S.J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H.J., Levy, M., Palace, J., Nakashima, I., Terzi, M., Totolyan, N., Viswanathan, S., Wang, K.C., Pace, A., Fujita, K.P., Armstrong, R. & Wingerchuk, D.M. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* **381**, 614-25 (2019).614-25
  56. Pittock, S.J., Barnett, M., Bennett, J.L., Berthele, A., de Sèze, J., Levy, M., Nakashima, I., Oreja-Guevara, C., Palace, J., Paul, F., Pozzilli, C., Yountz, M., Allen, K., Mashhoon, Y. & Kim, H.J. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol* **93**, 1053-68 (2023).1053-68
  57. Giglhuber, K., Kümpfel, T. & Berthele, A. Update NMOSD: Neue Therapieoptionen bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. *DNP – Die Neurologie & Psychiatrie* **24**, 62-71 (2023).62-71
  58. Cree, B.A.C., Bennett, J.L., Kim, H.J., Weinshenker, B.G., Pittock, S.J., Wingerchuk, D.M., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G.R., Marignier, R., Green, A.J., Aktas, O., Hartung, H.-P., Lublin, F.D., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J.N., She, D., Cimbor, D. & Katz, E. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet* **394**, 1352-63 (2019).1352-63
  59. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C.P., Saiz, A., Yamazaki, H., Kawata, Y., Wright, P. & De Seze, J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* **381**, 2114-24 (2019).2114-24

60. Traboulsee, A., Greenberg, B.M., Bennett, J.L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Gianella-Borradori, A., Garren, H. & Weinshenker, B.G. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Neurology* **19**, 402-12 (2020).402-12
61. Zhang, C., Zhang, M., Qiu, W., Ma, H., Zhang, X., Zhu, Z., Yang, C.-S., Jia, D., Zhang, T.-X., Yuan, M., Feng, Y., Yang, L., Lu, W., Yu, C., Bennett, J.L. & Shi, F.-D. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* **19**, 391-401 (2020).391-401
62. Ringelstein, M., Ayzenberg, I., Lindenblatt, G., Fischer, K., Gahlen, A., Novi, G., Hayward-Könnecke, H., Schippling, S., Rommer, P.S., Kornek, B., Zrzavy, T., Biotti, D., Ciron, J., Audoin, B., Berthele, A., Giglihuber, K., Zephir, H., Kümpfel, T., Berger, R., Röther, J., Häußler, V., Stellmann, J.P., Whittam, D., Jacob, A., Kraemer, M., Gueguen, A., Deschamps, R., Bayas, A., Hümmert, M.W., Trebst, C., Haarmann, A., Jarius, S., Wildemann, B., Grothe, M., Siebert, N., Ruprecht, K., Paul, F., Collongues, N., Marignier, R., Levy, M., Karenfort, M., Deppe, M., Albrecht, P., Hellwig, K., Gold, R., Hartung, H.P., Meuth, S.G., Kleiter, I. & Aktas, O. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **9**(2022)
63. Borisow, N., Mori, M., Kuwabara, S., Scheel, M. & Paul, F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol* **9**, 888 (2018).888
64. Huang, W., Wang, L., Zhang, B., Zhou, L., Zhang, T. & Quan, C. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* **35**, 246-52 (2019).246-52

65. Lu, Q., Luo, J., Hao, H., Liu, R., Jin, H., Jin, Y. & Gao, F. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. *J Neurol* **268**, 4537-48 (2021).4537-48
66. Whittam, D.H., Cobo-Calvo, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Pardo, S., Gornall, M., Cicconi, S., Brandt, A., Berek, K., Berger, T., Jelcic, I., Gombolay, G., Oliveira, L.M., Callegaro, D., Kaneko, K., Misu, T., Capobianco, M., Gibbons, E., Karthikeyan, V., Brochet, B., Audoin, B., Mathey, G., Laplaud, D., Thouvenot, E., Cohen, M., Tourbah, A., Maillart, E., Ciron, J., Deschamps, R., Biotti, D., Rostasy, K., Neuteboom, R., Hemingway, C., Forsyth, R., Matiello, M., Webb, S., Hunt, D., Murray, K., Hacothen, Y., Lim, M., Leite, M.I., Palace, J., Solomon, T., Lutterotti, A., Fujihara, K., Nakashima, I., Bennett, J.L., Pandit, L., Chitnis, T., Weinshenker, B.G., Wildemann, B., Sato, D.K., Kim, S.H., Huda, S., Kim, H.J., Reindl, M., Levy, M., Jarius, S., Tenenbaum, S., Paul, F., Pittock, S., Marignier, R. & Jacob, A. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord* **44**, 102251 (2020).102251
67. Chen, J.J., Flanagan, E.P., Bhatti, M.T., Jitprapaikulsan, J., Dubey, D., Lopez Chiriboga, A.S.S., Fryer, J.P., Weinshenker, B.G., McKeon, A., Tillema, J.M., Lennon, V.A., Lucchinetti, C.F., Kunchok, A., McClelland, C.M., Lee, M.S., Bennett, J.L., Pelak, V.S., Van Stavern, G., Adesina, O.O., Eggenberger, E.R., Acierno, M.D., Wingerchuk, D.M., Lam, B.L., Moss, H., Beres, S., Gilbert, A.L., Shah, V., Armstrong, G., Heidary, G., Cestari, D.M., Stiebel-Kalish, H. & Pittock, S.J. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology* **95**, e111-e20 (2020).e111-e20
68. Kim, S.H., Jang, H., Park, N.Y., Kim, Y., Kim, S.Y., Lee, M.Y., Hyun, J.W. & Kim, H.J. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **8**(2021)
69. Cho, H.G., Kuo, K.Y., Xiao, K., Batra, P., Li, S., Tang, J.Y. & Sarin, K.Y. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol* **78**, 27-8.e1 (2018).27-8.e1

70. Jiyad, Z., Olsen, C.M., Burke, M.T., Isbel, N.M. & Green, A.C. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant* **16**, 3490-503 (2016).3490-503
71. Wang, Y.J., Chi, N.H., Chou, N.K., Huang, S.C., Wang, C.H., Wu, I.H., Yu, H.Y., Chen, Y.S., Tsao, C.I., Shun, C.T., Tsai, J.T. & Wang, S.S. Malignancy After Heart Transplantation Under Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil Immunosuppression. *Transplant Proc* **48**, 969-73 (2016).969-73
72. Marcinnò, A., Marnetto, F., Valentino, P., Martire, S., Balbo, A., Drago, A., Leto, M., Capobianco, M., Panzica, G. & Bertolotto, A. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **5**, e498 (2018).e498
73. Kim, S.H., Park, N.Y., Kim, K.H., Hyun, J.W. & Kim, H.J. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Risk of Infection in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A 14-Year Real-Life Experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **9**(2022)
74. Mealy, M.A., Wingerchuk, D.M., Greenberg, B.M. & Levy, M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* **69**, 1176-80 (2012).1176-80
75. Fujihara, K. & Cook, L.J. Neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current topics. *Curr Opin Neurol* **33**, 300-8 (2020).300-8
76. Joshi, P.B., Shah, S.D., Patel, M.A., Shah, S.V., Darji, S.H. & Mirche, K.C. A Study of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD): Disease Pattern Based on Antibody Status. *Neurol India* **70**, 1131-6 (2022).1131-6
77. Liu, J., Mori, M., Zimmermann, H., Brandt, A., Havla, J., Tanaka, S., Sugimoto, K., Oji, S., Uzawa, A., Asseyer, S., Cooper, G., Jarius, S., Bellmann-Strobl, J., Ruprecht, K., Siebert, N., Masuda, H., Uchida, T., Ohtani, R., Nomura, K., Meinl, E., Kuempfel, T., Paul, F. & Kuwabara, S. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2020)

78. Shosha, E., Dubey, D., Palace, J., Nakashima, I., Jacob, A., Fujihara, K., Takahashi, T., Whittam, D., Leite, M.I., Misu, T., Yoshiki, T., Messina, S., Elson, L., Majed, M., Flanagan, E., Gadoth, A., Huebert, C., Sagen, J., Greenberg, B.M., Levy, M., Banerjee, A., Weinshenker, B. & Pittock, S.J. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* **91**, e1642-e51 (2018).e1642-e51
79. Hyun, J.W., Kwon, Y.N., Kim, S.M., Lee, H.L., Jeong, W.K., Lee, H.J., Kim, B.J., Kim, S.W., Shin, H.Y., Shin, H.J., Oh, S.Y., Huh, S.Y., Kim, W., Park, M.S., Oh, J., Jang, H., Park, N.Y., Lee, M.Y., Kim, S.H. & Kim, H.J. Value of Area Postrema Syndrome in Differentiating Adults With AQP4 vs. MOG Antibodies. *Front Neurol* **11**, 396 (2020).396
80. Khan, F., Sharma, N., Ud Din, M. & Aziz, M. A Missed Case of Area Postrema Syndrome Presenting with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Am J Case Rep* **23**, e934649 (2022).e934649
81. Cai, L.J., Zhang, Q., Zhang, Y., Chen, H.X., Shi, Z.Y., Du, Q. & Zhou, H.Y. Clinical characteristics of very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* **46**, 102515 (2020).102515
82. Krumbholz, M., Hofstadt-van Oy, U., Angstwurm, K., Kleiter, I., Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., Buchholz, G., Kern, P., Straube, A. & Kümpfel, T. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. *J Neurol* **262**, 1379-84 (2015).1379-84
83. van Pelt, E.D., Wong, Y.Y., Ketelslegers, I.A., Hamann, D. & Hintzen, R.Q. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands. *Eur J Neurol* **23**, 580-7 (2016).580-7
84. Kunchok, A., Flanagan, E.P., Snyder, M., Saadeh, R., Chen, J.J., Weinshenker, B.G., McKeon, A. & Pittock, S.J. Coexisting systemic and organ-specific autoimmunity in MOG-IgG1-associated disorders versus AQP4-IgG+ NMOSD. *Mult Scler*, 1352458520933884 (2020).1352458520933884
85. Apiraksattayakul, N., Songwisit, S., Owattanapanich, W., Tisavipat, N., Siritho, S., Prayoonwiwat, N., Rattanathamsakul, N. & Jitprapaikulsan, J. AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder and temporally

- detected neoplasms: case report and systematic review. *Mult Scler Relat Disord* **68**, 104212 (2022).104212
86. Sepúlveda, M., Sola-Valls, N., Escudero, D., Rojc, B., Barón, M., Hernández-Echebarría, L., Gómez, B., Dalmau, J., Saiz, A. & Graus, F. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler* **24**, 1753-9 (2018).1753-9
87. Cai, G., He, D., Chu, L., Dai, Q., Xu, Z. & Zhang, Y. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders: three new cases and a review of the literature. *Int J Neurosci* **126**, 660-8 (2016).660-8
88. Moussawi, K., Lin, D.J., Matiello, M., Chew, S., Morganstern, D. & Vaitkevicius, H. Brainstem and limbic encephalitis with paraneoplastic neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* **23**, 159-61 (2016).159-61
89. Koroulakis, A., Sullivan, M. & Snider, J.W. Radiation Myelopathy of the Cervical Spine in the Setting of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder After Low-Dose Radiation Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma of the Cervical Lymph Nodes. *Adv Radiat Oncol* **5**, 1071-5 (2020).1071-5
90. Trentinaglia, M., Dinoto, A., Carta, S., Chiodega, V., Ferrari, S., Andreone, V., Maniscalco, G.T. & Mariotto, S. Investigating the association between neoplasms and MOG antibody-associated disease. *Front Neurol* **14**, 1193211 (2023).1193211
91. Majed, M., Valencia Sanchez, C., Bennett, J.L., Fryer, J., Mulligan, M.D., Redenbaugh, V., McKeon, A., Mills, J.R., Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Weinshenker, B., Chen, J.J., Flanagan, E.P., Pittock, S.J. & Kunchok, A. Alterations in Aquaporin-4-IgG Serostatus in 986 Patients: A Laboratory-Based Longitudinal Analysis. *Ann Neurol* **94**, 727-35 (2023).727-35
92. Valentino, P., Marnetto, F., Granieri, L., Capobianco, M. & Bertolotto, A. Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with rituximab: A retrospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **4**, e317 (2017).e317
93. Jarius, S., Aboul-Enein, F., Waters, P., Kuenz, B., Hauser, A., Berger, T., Lang, W., Reindl, M., Vincent, A. & Kristoferitsch, W. Antibody to

- aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* **131**, 3072-80 (2008).3072-80
94. Huda, S., Whittam, D., Jackson, R., Karthikeyan, V., Kelly, P., Linaker, S., Mutch, K., Kneen, R., Woodhall, M., Murray, K., Hunt, D., Waters, P. & Jacob, A. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open* **11**, e055392 (2021).e055392
95. Hemmer, B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien), (10.01.2024)
96. Durozard, P., Rico, A., Boutiere, C., Maarouf, A., Lacroix, R., Cointe, S., Fritz, S., Brunet, C., Pelletier, J., Marignier, R. & Audoin, B. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol* **87**, 256-66 (2020).256-66
97. Whittam, D.H., Karthikeyan, V., Gibbons, E., Kneen, R., Chandratre, S., Ciccarelli, O., Hacoheh, Y., de Seze, J., Deiva, K., Hintzen, R.Q., Wildemann, B., Jarius, S., Kleiter, I., Rostasy, K., Huppke, P., Hemmer, B., Paul, F., Aktas, O., Probstel, A.K., Arrambide, G., Tintore, M., Amato, M.P., Nosadini, M., Mancardi, M.M., Capobianco, M., Illes, Z., Siva, A., Altintas, A., Akman-Demir, G., Pandit, L., Apiwattankul, M., Hor, J.Y., Viswanathan, S., Qiu, W., Kim, H.J., Nakashima, I., Fujihara, K., Ramanathan, S., Dale, R.C., Boggild, M., Broadley, S., Lana-Peixoto, M.A., Sato, D.K., Tenenbaum, S., Cabre, P., Wingerchuk, D.M., Weinshenker, B.G., Greenberg, B., Matiello, M., Klawiter, E.C., Bennett, J.L., Wallach, A.I., Kister, I., Banwell, B.L., Traboulsee, A., Pohl, D., Palace, J., Leite, M.I., Levy, M., Marignier, R., Solomon, T., Lim, M., Huda, S. & Jacob, A. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol* (2020)
98. Songwisit, S., Kosiyakul, P., Jitprapaikulsan, J., Prayoonwiwat, N., Ungprasert, P. & Siritho, S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil

- therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **10**, 16727 (2020).16727
99. Cobo-Calvo, A., Sepulveda, M., Rollot, F., Armangue, T., Ruiz, A., Maillart, E., Papeix, C., Audoin, B., Zephir, H., Biotti, D., Ciron, J., Durand-Dubief, F., Collongues, N., Aygnac, X., Labauge, P., Thouvenot, E., Bourre, B., Montcuquet, A., Cohen, M., Deschamps, R., Sola-Valls, N., Llufrui, S., De Seze, J., Blanco, Y., Vukusic, S., Saiz, A. & Marignier, R. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation* **16**, 134 (2019).134
  100. Uzunköprü, C., Tütüncü, M., Gündüz, T., Gümüş, H., Şen, S., Demir, S., Çınar, B.P., Türe, H.S., Uygunoğlu, U., Toğrol, R.E., Terzi, M., Kürtüncü, M., Özakbaş, S., Tütüncü, M., Beckmann, Y. & Siva, A. The efficacy of rituximab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A real-world study from Turkey. *Int J Clin Pract* **75**, e14158 (2021).e14158
  101. Gomes, A., Pitombeira, M.S., Sato, D.K., Callegaro, D. & Apóstolos-Pereira, S.L. Long-term safety of azathioprine for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arq Neuropsiquiatr* **79**, 229-32 (2021).229-32
  102. Yang, Y., Chen, L., Wu, L., Yao, J., Wang, N., Su, X., Li, D., Han, L., Wu, W., Huang, D., Jiang, T. & Wang, Z. Effective Rituximab Treatment in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Compared with Azathioprine and Mycophenolate. *Neurol Ther* **11**, 137-49 (2022).137-49
  103. Kridin, K. & Ahmed, A.R. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* **19**, 102466 (2020).102466
  104. Engel, E.R. & Walter, J.E. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2020**, 312-8 (2020).312-8
  105. Einarsson, J.T., Evert, M., Geborek, P., Saxne, T., Lundgren, M. & Kapetanovic, M.C. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections, and drug antibodies. *Clin Rheumatol* **36**, 2743-50 (2017).2743-50

106. Furst, D.E. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum* **39**, 18-29 (2009).18-29
107. Perriguet, M., Maarouf, A., Stellmann, J.P., Rico, A., Boutiere, C., Demortiere, S., Durozard, P., Pelletier, J. & Audoin, B. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* **9**(2022)
- 108.ECTRIMS 2022 – Poster. *Multiple Sclerosis Journal* **28**, 130-691 (2022).130-691

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Die Geschichte der Neuromyelitis optica .....	2
Abbildung 2:	Expanded Disability Status Scale (Legende: MS: Multiple Sklerose); nach: Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33, 1444-1452 (1983) .....	7
Abbildung 3:	Die Entwicklung der Diagnosekriterien (Legende:1999: Alle Hauptkriterien und ein Major oder zwei Minor Kriterien zur Diagnose NMO nötig. 2006: Alle Hauptkriterien und mindestens 2 Nebenkriterien zur Diagnose NMO nötig; nach: Wingerchuk, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C. & Weinshenker, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 53, 1107-1114 (1999) und Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F. & Weinshenker, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 66, 1485-1489 (2006)) .....	9
Abbildung 4:	Schubbehandlung der NMOSD (Stand 2021); aus: Aktas, O., Kleiter, I., Kümpfel, T. & Trebst, C. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. in Qualitätshandbuch MS/NMOSD, Vol. 5 .....	14
Abbildung 5:	Intervalltherapie der AQP4-AK-seropositiven NMOSD (Legende: Schubereignisse sind durch einen Blitz gekennzeichnet, * zugelassen ab dem zweiten Schub, ** Off-label-Use, aus: Giglhuber, K., Kümpfel, T. & Berthele, A. Update NMOSD: Neue Therapieoptionen bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. DNP – Die Neurologie & Psychiatrie 24, 62-71. Published 2023. Reproduced with permission of SNCSC.....	15
Abbildung 6:	Einteilung des Patientenkollektivs.....	36
Abbildung 7:	Erstmanifestation in Kohorte 1 (AQP4-AK-seropositive Patienten) .....	39
Abbildung 8:	Erstmanifestation in Kohorte 2 (MOG-AK-seropositive Patienten) .....	40
Abbildung 9:	Erstmanifestation in Kohorte 3 (doppelt-seronegative Patienten) .....	41
Abbildung 10:	Boxplot zu 'Alter bei Erkrankungsbeginn' (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, ★: p=0,005; ▲: p=1,0; ■: p=0,864) .....	42

Abbildung 11:	Analyse des Erkrankungsalters (Legende: Kohorte 1 (grün): AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2 (blau): MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3 (grau): doppelt-seronegative Patienten) .....	43
Abbildung 12:	Boxplot zu 'EDSS beim letzten Follow-Up' (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, ★: p=0,0002; ▲: p=1,0; ■: p=0,007).....	45
Abbildung 13:	Antikörperstatus-Verlauf in den drei Kohorten (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten) .....	51
Abbildung 14:	Therapieentwicklung bei den AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1 von 2010-2020.....	54
Abbildung 15:	Therapieentwicklung bei den MOG-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 2 von 2010-2020.....	55
Abbildung 16:	Therapieentwicklung bei den doppelt-seronegativen Patienten aus Kohorte 3 von 2010-2020.....	56
Abbildung 17:	EDSS-Entwicklung unter Rituximab-Therapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden, die dünnen Linien symbolisieren die Standardabweichung) .....	57
Abbildung 18:	EDSS-Entwicklung unter fortgesetzten und beendeten Rituximab-Therapien (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden) .....	58
Abbildung 19:	EDSS-Entwicklung unter CIS-Therapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden, die dünnen Linien symbolisieren die Standardabweichung) .....	60
Abbildung 20:	EDSS-Entwicklung unter fortgesetzten und beendeten CIS-Therapien (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, n=Anzahl der Therapieepisoden).....	61
Abbildung 21:	Schubanalyse der Rituximab-Langzeittherapien bei den Patienten in den drei Kohorten (x-Achse: Die Schübe unter Therapie sind in Monaten nach Therapiebeginn in das	

	Diagramm eingetragen. Beendete Therapien sind mit einer roten Raute markiert. Plasmapherese- und Immunadsorptionsbehandlungen sind mit einem schwarzen Kreuz gekennzeichnet. Die grünen, blauen und grauen Punkte symbolisieren jeweils die Schübe von den AQP4-AK-seropositiven (grün), MOG-AK-seropositiven (blau) und den doppelt-seronegativen (grau) Patienten. Die Linien repräsentieren den Beobachtungszeitraum. y-Achse: Die Patienten sind durchnummeriert.).....	70
Abbildung 22:	Schubanalyse der CIS-Langzeittherapien bei den Patienten in den drei Kohorten (x-Achse: Die Schübe unter Therapie sind in Monaten nach Therapiebeginn in das Diagramm eingetragen. Beendete Therapien sind mit einer roten Raute markiert. Plasmapherese- und Immunadsorptionsbehandlungen sind mit einem schwarzen Kreuz gekennzeichnet. Die grünen, blauen und grauen Punkte symbolisieren jeweils die Schübe von den AQP4-AK-seropositiven (grün), MOG-AK-seropositiven (blau) und den doppelt-seronegativen (grau) Patienten. Die Linien repräsentieren den Beobachtungszeitraum. Die rote Linie bei Patient 2, Therapie b, soll aufzeigen, dass bei dieser Therapie keine Informationen zu Schüben vorlagen. y-Achse: Die Patienten sind durchnummeriert, bei mehreren Therapieepisoden sind diese mit Buchstaben gekennzeichnet) .....	74
Abbildung 23:	Erkrankungen unter Rituximab-Langzeittherapie (Legende: HIT: Heparin-induzierte Thrombozytopenie, MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, SAB: Subarachnoidalblutung, STEMI: ST-Hebungsinfarkt, KHK: koronare Herzkrankheit) .....	78
Abbildung 24:	Zeitliches Auftreten der Infekte.....	79
Abbildung 25:	Nebenwirkungen und Erkrankungen unter Azathioprin-Langzeittherapie .....	80
Abbildung 26:	IgG-Änderung je Therapiegruppe (Legende: IgG: Immunglobulin G, CIS: Klassische Immunsuppressiva).....	82
Abbildung 27:	IgA-Änderung je Therapiegruppe (Legende: IgA: Immunglobulin A, ○: Ausreißer, CIS: Klassische Immunsuppressiva).....	83
Abbildung 28:	IgM-Änderung je Therapiegruppe (Legende: IgM: Immunglobulin M, ○: Ausreißer, *: extremer Ausreißer, CIS: Klassische Immunsuppressiva).....	83

Abbildung 29:	IgG-Änderung in Abhängigkeit des Auftretens eines Infektes (Legende: IgG: Immunglobulin G, ○ : Ausreißer).....	84
Abbildung 30:	IgA-Änderung in Abhängigkeit des Auftretens eines Infektes (Legende: IgA: Immunglobulin A, ○ : Ausreißer, *: extremer Ausreißer) .....	85
Abbildung 31:	IgM-Änderung in Abhängigkeit des Auftretens eines Infektes (Legende: IgM: Immunglobulin M, ○ : Ausreißer) .....	85
Abbildung 32:	Durchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn in Abhängigkeit von Infekten .....	87

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Analyse der Gesamtkohorte (Legende: SD: Standardabweichung) .....	35
Tabelle 2:	Analyse der drei Kohorten, (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung, *: statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), Erkrankungsdauer in Jahren von Erkrankungsbeginn bis zum letzten Follow-Up).....	37
Tabelle 3:	Very-late-onset-NMOSD.....	44
Tabelle 4:	Analyse der schwerwiegend Erkrankten mit einem EDSS von mindestens 6, (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung). 46	
Tabelle 5:	Todesursachen (Legende: AQP4: AQP4-AK-seropositive Patienten, MOG: MOG-AK-seropositive Patienten).....	47
Tabelle 6:	Verlauf der Autoimmunerkrankungen der AQP4-AK-seropositiven Patienten aus Kohorte 1.....	49
Tabelle 7:	Tumorerkrankungen (Legende: AQP4: Aquaporin-4-Antikörper-seropositiver Patient, MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-seropositiver Patient, Ca: Karzinom, MTX: Methotrexat, MMF: Mycophenolat Mofetil) .....	50
Tabelle 8:	Übersicht aller Therapien in der Gesamtkohorte sowie in den drei Kohorten (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, MMF: Mycophenolat Mofetil, MTX: Methotrexat, IVIG: intravenöse Immunglobuline) .....	53
Tabelle 9:	Therapieepisoden, Patientenanzahl, Therapiedauer, durchschnittlicher EDSS mit Standardabweichung (SD) und Range unter Rituximab-Therapie .....	59
Tabelle 10:	Therapieepisoden, Patientenanzahl, Therapiedauer, durchschnittlicher EDSS mit Standardabweichung (SD) und Range unter CIS-Therapie .....	62
Tabelle 11:	Übersicht alle Therapien in den drei Kohorten mit Darstellung der Gründe für das Beenden der Therapien (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative	

	Patienten; MMF: Mycophenolat Mofetil, MTX: Methotrexat, IVIG: intravenöse Immunglobuline) ..... 64
Tabelle 12:	Übersicht Therapieabbruchgründe CIS und Rituximab (Legende: CIS: Klassische Immunsuppressiva) ..... 65
Tabelle 13:	Gegenüberstellung Therapieabbrüche Rituximab und CIS (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten; CIS: klassische Immunsuppressiva)..... 66
Tabelle 14:	Blutbild-/Laborwertveränderungen unter Azathioprin-Therapie (CK: Kreatin-Kinase, CRP: C-reaktives Protein) ..... 68
Tabelle 15:	Übersicht EDSS-Werte unter Rituximab-Langzeittherapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung, LZ-Therapien: Langzeittherapien, $n_{ges}$ =Anzahl der Gesamttherapien (Langzeittherapien), $n_{EDSS}$ =Anzahl der Therapien, zu denen ein EDSS-Wert vorlag und die ausgewertet wurden)..... 75
Tabelle 16:	Übersicht EDSS-Werte unter CIS-Langzeittherapie (Legende: Kohorte 1: AQP4-AK-seropositive Patienten, Kohorte 2: MOG-AK-seropositive Patienten, Kohorte 3: doppelt-seronegative Patienten, SD: Standardabweichung, LZ-Therapien: Langzeittherapien, $n_{ges}$ =Anzahl der Gesamttherapien (Langzeittherapien), $n_{EDSS}$ =Anzahl der Therapien, zu denen ein EDSS-Wert vorlag und die ausgewertet wurden)..... 76
Tabelle 17:	Immunglobulinwerte im Serum unter Rituximab-Langzeittherapie (Legende: SD: Standardabweichung) ..... 81
Tabelle 18:	Immunglobulinwerte im Serum unter CIS-Langzeittherapie (CIS: Klassische Immunsuppressiva; SD: Standardabweichung) ..... 82
Tabelle 19:	Post-Hoc-Test zur Geschlechterverteilung; alpha-Wert nach Bonferroni Korrektur: $\alpha=0,01667$ ..... 147
Tabelle 20:	Post-Hoc-Test zu "EDSS<6"; alpha-Wert nach Bonferroni Korrektur: $\alpha=0,01667$ ..... 147
Tabelle 21:	Post-Hoc-Test zur Verteilung der Autoimmunerkrankungen; alpha-Wert nach Bonferroni Korrektur: $\alpha=0,01667$ ..... 147
Tabelle 22:	Chi-Quadrat-Test zu "Einflussfaktoren für Infektentwicklung", $\alpha=0,05$ ..... 147
Tabelle 23:	Post-Hoc-Test zu „Infekte je Therapiegruppe“, alpha-Wert nach Bonferroni-Korrektur: $\alpha=0,025$ ..... 147

## Anhang

<b>Geschlecht weiblich</b>	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>Kohorte 3</b>
Anzahl	44	15	3
erwartete Anzahl	36	20,2	5,8
Chi-Verteilung	0,0001	0,0069	0,0214

**Tabelle 19:** Post-Hoc-Test zur Geschlechterverteilung; alpha-Wert nach Bonferroni Korrektur:  $\alpha=0,01667$

<b>EDSS&lt;6</b>	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>Kohorte 3</b>
Anzahl	34	26	4
erwartete Anzahl	37,2	20,8	6
Chi-Verteilung	0,1096	0,0069	0,0891

**Tabelle 20:** Post-Hoc-Test zu "EDSS<6"; alpha-Wert nach Bonferroni Korrektur:  $\alpha=0,01667$

<b>Autoimmunerkrankungen</b>	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>Kohorte 3</b>
Anzahl	13	1	0
erwartete Anzahl	8,1	4,6	1,3
Chi-Verteilung	0,0037	0,0278	0,1936

**Tabelle 21:** Post-Hoc-Test zur Verteilung der Autoimmunerkrankungen; alpha-Wert nach Bonferroni Korrektur:  $\alpha=0,01667$

<b>untersuchter Einflussfaktor</b>	<b>Chi<sup>2</sup>-Test</b>
Antikörper	0,115
Vortherapien	0,56
Tumorerkrankung	0,34
Autoimmunerkrankung	0,677

**Tabelle 22:** Chi-Quadrat-Test zu "Einflussfaktoren für Infektentwicklung",  $\alpha=0,05$

<b>kein Infekt</b>	<b>Rituximab</b>
Anzahl von Gesamtzahl	7 von 23
erwartete Anzahl	11,8
Chi-Verteilung	0,0010

**Tabelle 23:** Post-Hoc-Test zu „Infekte je Therapiegruppe“, alpha-Wert nach Bonferroni-Korrektur:  $\alpha=0,025$

## Abkürzungsverzeichnis

ADEM.....	<i>akute disseminierte Enzephalitis</i>
ADH.....	<i>Antidiuretisches Hormon</i>
AQP4-AK.....	<i>Aquaporin 4-Antikörper</i>
ARR.....	<i>annualised relapse ratio</i>
BHS.....	<i>Bluthirnschranke</i>
CIS.....	<i>Classical Immunosuppressants</i>
CLL.....	<i>chronisch lymphatische Leukämie</i>
DNA.....	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
EDSS.....	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
GFAP.....	<i>glial fibrillary acidic protein</i>
GRP78.....	<i>glucose-regulated protein 78</i>
HIT.....	<i>heparin-induzierte Thrombozytopenie</i>
IgG.....	<i>Immunglobulin G</i>
IgG-AK.....	<i>Immunglobulin G-Antikörper</i>
IL-6.....	<i>Interleukin 6</i>
IPND.....	<i>International Panel for NMO Diagnosis</i>
LE.....	<i>Lupus Erythematoses</i>
LETM.....	<i>longitudinale extensive transverse Myelitis</i>
MAC.....	<i>Membranangriffskomplex</i>
MGUS.....	<i>monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz</i>
MMF.....	<i>Mycophenolat Mofetil</i>

MOGAD.....	<i>myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease</i>
MRT .....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MS .....	<i>Multiple Sklerose</i>
MTX.....	<i>Methotrexat</i>
NEG .....	<i>doppelt seronegativ</i>
NETM .....	<i>non-longitudinally extensive transverse myelitis</i>
NMO .....	<i>Neuromyelitis optica</i>
NMOSD .....	<i>neuromyelitis optica spectrum diseases</i>
RNA .....	<i>Ribonukleinsäure</i>
SAB.....	<i>Subarachnoidalblutung</i>
SLE.....	<i>Systemischer Lupus Erythematodes</i>
SS .....	<i>Sjögren Syndrom</i>
STEMI.....	<i>ST-Hebungsinfarkt</i>
ZNS .....	<i>Zentrales Nervensystem</i>

## **Danksagung**

Besonders danken möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Tania Kümpfel für die Betreuung meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit diese sehr interessanten und wichtigen Daten auswerten zu dürfen. Ich bedanke mich für die Inspiration für und die Einführung in dieses seltene Krankheitsbild, wodurch ich unglaublich viel lernen durfte. Allein durch die intensive und motivierende Zusammenarbeit und die zahlreichen konstruktiven Vorschläge konnte diese Arbeit entstehen.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. Hannah Pellkofer und Herrn Dr. med. Daniel Engels für ihre Hilfe und ihren Beistand in der Ausarbeitung der Daten und der Doktorarbeit, sowie die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt auch dem gesamten Team der neuroimmunologischen Ambulanz der LMU, die mich insbesondere während meiner Famulatur und während der gesamten Arbeitszeit dort jederzeit herzlich aufnahmen und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie ein Wort des Dankes aussprechen. Nur durch Euch wurde mir dieses Studium und schlussendlich auch diese Arbeit ermöglicht. Vielen Dank für jegliche Unterstützung!

# Eidesstattliche Versicherung



Gruber, Theresa Maria

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Eine retrospektive Kohortenanalyse: Klinische Charakteristika und Immuntherapien bei Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten Erkrankungen

am Institut für Klinische Neuroimmunologie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kelheim, 05.01.2025

Theresa Gruber

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin